

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2013

N° 181

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Hépto-gastro-entérologie

par

Carelle KOUDOUGOU
née le 25 novembre 1985 à La Roche sur Yon (85)

Présentée et soutenue publiquement le 27 septembre 2013

**PRISE EN CHARGE DU CARCINOME HEPATOCELLULAIRE AU CHU DE
NANTES : ETUDE RETROSPECTIVE DE 163 PATIENTS DE NOVEMBRE 2009 A
JUN 2012**

Président du jury : Monsieur le Professeur Stanislas BRULEY DES VARANNES

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jérôme GOURNAY

COMPOSITION DU JURY

Président du jury : Monsieur le Professeur Stanislas BRULEY des VARANNES, Professeur des universités et Praticien Hospitalier, chef du service d'hépatogastroentérologie, CHU de Nantes.

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jérôme GOURNAY, Praticien Hospitalier, service d'hépatogastroentérologie, CHU de Nantes.

Madame le Professeur Tamara MATYSIAK-BUDNIK, Professeur des universités et Praticien Hospitalier, service d'hépatogastroentérologie, CHU de Nantes.

Monsieur le Professeur Emmanuel CORON, Professeur des universités et Praticien Hospitalier, service d'hépatogastroentérologie, CHU de Nantes.

Monsieur le Docteur Christophe PERRET, Praticien Hospitalier, service de radiologie, CHU de Nantes.

Je remercie respectueusement,

Monsieur le Professeur Stanislas BRULEY des VARANNES, président du jury

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie de votre enseignement dispensé durant ces quatre années d'internat. Soyez assuré de ma reconnaissance et mon profond respect.

Monsieur le Docteur Jérôme GOURNAY, directeur de thèse

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail de thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce projet, ainsi que votre soutien et votre grande disponibilité tout au long de ce travail. Soyez assuré de ma reconnaissance et mon profond respect.

Les membres du jury :

Madame le Professeur Tamara MATYSIAK-BUDNIK

Vous me faites l'honneur d'être membre du jury et d'accepter de juger ce travail. Merci de votre engagement et votre investissement auprès des internes. Soyez assurée de ma reconnaissance et mon profond respect.

Monsieur le Professeur Emmanuel CORON

Tu me fais l'honneur d'accepter de juger ce travail. Je te remercie pour ton dynamisme et pour ton enseignement, et plus particulièrement lors de mes débuts en endoscopie. Soit assuré de ma reconnaissance et mon profond respect.

Monsieur le Docteur Christophe PERRET

Tu me fais l'honneur d'accepter de juger ce travail. Merci de m'avoir consacré autant de temps pour la relecture des imageries et pour ton enseignement, toujours ponctué de bonne humeur, dispensé pendant mon stage de radiologie. Soit assuré de ma reconnaissance et mon profond respect.

Et

Monsieur de Professeur Jean-Paul GALMICHE,

Je vous remercie de votre enseignement dispensé au début de mon internat. Soyez assuré de ma reconnaissance et mon profond respect.

Madame le Docteur Isabelle ARCHAMBEAUD

Je te remercie pour le temps consacré à la relecture de ce travail ainsi que pour les corrections rigoureuses que tu as apportées à cette thèse. Cette aide m'a été précieuse. Soit assurée de ma reconnaissance et mon profond respect.

Je remercie chaleureusement,

Toute l'équipe soignante du service d'hépatogastro-entérologie du CHU de Nantes, qui a supporté mes premiers pas d'interne avec patience et gentillesse et ont partagé avec moi autant les moments joyeux que difficiles. Merci pour votre bonne humeur et votre humour, restez tels que vous êtes.

Tous les médecins du service d'hépatogastro-entérologie du CHU de Nantes et surtout à ceux qui ont été mes chefs (Isabelle, Hélène, Caroline et Philippe). Yann, j'ai beaucoup apprécié travailler à tes côtés.

Tous les médecins du service d'Hépatogastro-entérologie du CHD de la Roche-sur-Yon et plus particulièrement François et Matthieu pour ce semestre exceptionnel. On se retrouve bientôt !

Toutes les équipes que j'ai pu rencontrer pendant mon internat, qui ont contribué au médecin que je serai :

Le service d'Onco-hématologie du CHD de La Roche sur Yon.
Le service de Radiologie du CHU de Nantes.
Le service d'Hépatologie du CHU de Rennes.

Tous mes co-internes (de galère parfois) et plus particulièrement à ceux qui sont maintenant des amis : Vincent, ton soutien m'a été précieux en premier semestre, Marie et Fanny, l'internat avec vous c'était top !

Tous mes amis, du lycée jusqu'à aujourd'hui.

Sandra, Claire (« vraies copiiiiines !!»), Elise (pour les soirées pdl) Fran (BMI < 20), Johanna (Oh la vache !), Pierre (BMI > 30), Geo (pour avoir tué l'espace), Mikeu (on a qu'une vie), Marion (pour les virées shopping), Vincent (you know what ?! I was diving...) et Tom (pour toutes les relectures passées et à venir), merci de me supporter !

Les Kerploucs (Floflo, Nono, Lilian et Katinou) merci de votre accueil chaleureux à Rennes, je ne l'oublierai jamais.

Toute ma famille, et plus particulièrement Cathy et à ma grand-mère.

Etienne, LLKKPP.

Carine : prem's ! Maintenant à ton tour !

Enfin, Maman, pour avoir toujours eu confiance en moi, merci.

TABLES DES MATIERES

PARTIE I : REVUE DE LA LITTERATURE

PRISE EN CHARGE ACTUELLE DU CARCINOME HEPATOCELLULAIRE

I. Facteurs de risque	9
II. Le dépistage.....	10
A. Pourquoi dépister le CHC ?	10
B. Quels patients dépister ?.....	10
C. Modalités du dépistage.....	10
III. Imagerie du CHC	11
IV. Stratégie diagnostique	12
A. Diagnostic non invasif.....	12
B. Intérêt de la biopsie hépatique.....	12
V. Stratégie thérapeutique	14
A. Les traitements curatifs	15
1. La transplantation hépatique.....	15
2. La résection	17
3. La radiofréquence	18
B. Les traitements palliatifs	19
1. La chimio-embolisation intra-artérielle	19
2. La radio-embolisation à l'Yttrium90	22
3. Le sorafénib	23
4. La radiothérapie	24
5. La chimiothérapie systémique	24
C. Existe t'il une place pour les traitements combinés ?	25
1. Chimio-embolisation et sorafenib	25
2. Chimio-embolisation et radiofréquence	25
3. L'avenir	25

TABLE DES MATIERES

PARTIE II : THESE

PRISE EN CHARGE DU CARCINOME HEPATOCELLULAIRE AU CHU DE NANTES : ETUDE RETROSPECTIVE DE NOVEMBRE 2009 A JUN 2012

I. INTRODUCTION.....	28
II. PATIENTS ET METHODES.....	30
A. Patients.....	30
B. Méthodes.....	31
III. RESULTATS	34
A. Caractéristiques cliniques des patients	34
1. Maladie chronique du foie.....	34
2. Le carcinome hépato-cellulaire	36
B. La réunion de concertation pluridisciplinaire.....	40
C. Les Traitements	42
1. Répartition des traitements	42
2. Efficacité.....	44
3. Impact du dépistage.....	47
4. Transplantation hépatique	47
5. Effets indésirables graves.....	47
6. Concordance décision RCP / 1 ^{er} traitement réalisé	49
7. Concordance stade BCLC / 1 ^{er} traitement réalisé	50
D. Survie	51
IV. DISCUSSION.....	56
V. BIBLIOGRAPHIE	63

PARTIE I : REVUE DE LA LITTERATURE

**PRISE EN CHARGE ACTUELLE DU CARCINOME HEPATO-
CELLULAIRE**

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la tumeur primitive maligne du foie la plus fréquente (1). Dans le monde, c'est la 5^{ème} cause de cancer chez l'homme et la 7^{ème} chez la femme. Il représente également la 3^{ème} cause de mortalité par cancer en France où chaque année, sa mortalité évolue parallèlement à son incidence, soit environ 5000 nouveaux cas par an (2). Il existe une forte prédominance masculine avec un sex-ratio autour de 7,3.

I. Facteurs de risque

Dans les pays occidentaux, le CHC se développe dans la grande majorité des cas sur un foie cirrhotique (80-85%). En France, les données obtenues par la cohorte prospective CHANGH de l'ANGH en 2010, sur 1287 nouveaux CHC montraient 86% de foies cirrhotiques, dont les étiologies, par ordre de fréquence, sont les suivantes : alcoolique (72%), dysmétabolique (18%), hépatite virale C (15%) et hépatite virale B (9%).

Parallèlement à l'augmentation de l'obésité au cours des dernières décennies dans les pays développés, la stéato-hépatite non alcoolique (NASH), maladie fortement associée avec un syndrome métabolique (obésité, dyslipidémie, insulino-résistance et diabète), est un facteur de risque émergent de CHC. En effet, 30 à 50% des patients avec NASH vont progresser vers une fibrose extensive en 3 à 5 ans et 26% vers une cirrhose (3). L'incidence du CHC sur NASH au stade de cirrhose est de l'ordre de 2,6% par an (4).

Les patients diabétiques de type 2, non cirrhotiques, et présentant un facteur de risque classique de cirrhose associé, tel que les hépatites virales B, C ou un alcoolisme, ont un sur-risque de CHC. Chez les patients cirrhotiques, la présence d'un diabète de type 2 augmenterait de 85 fois le risque de développer un CHC comparativement à un patient qui ne serait ni cirrhotique, ni diabétique (5). De même, chez un patient non cirrhotique, la présence isolée d'un diabète ou d'une obésité augmenterait le risque de CHC de 3,5. Ce risque serait environ 12 fois plus élevé en cas d'association d'un diabète de type 2 et d'une obésité chez un même patient (6).

Chez un même patient, l'association des facteurs de risque est synergique. Le syndrome métabolique augmente aussi le risque de CHC au cours des hépatopathies chroniques d'autres origines. Un sur-risque qu'il faudra probablement, à l'avenir, inclure dans les modalités de surveillance et de dépistage de ces patients.

II. Le dépistage

A. Pourquoi dépister le CHC ?

La médiane de survie des patients atteints de CHC reste encore inférieure à 12 mois. En effet, le diagnostic est souvent fait tardivement, à un stade avancé, ne permettant pas d'envisager de stratégies curatives (2). L'objectif est donc de détecter une tumeur curable chez des patients à risque.

B. Quels patients dépister ?

Le dépistage du CHC s'adresse à tous les patients cirrhotiques quel qu'en soit la cause. Cependant les patients suivants, non cirrhotiques mais porteurs de maladie chronique du foie, doivent être soumis aux mêmes modalités de dépistage (7):

- Patients porteurs chroniques de Ag Hbs avec :
 - o Fibrose hépatique mutilante (\geq METAVIR F3),
 - o Age > 40 ans + augmentation des ALAT et/ou ADN VHB > 2000 UI/ml
 - o Asiatiques : homme > 40 ans et femmes > 50 ans
 - o Antécédents familiaux de CHC au 1^{er} degré
 - o Africains > 20 ans.

- Patients porteurs d'une hépatite virale C chronique avec fibrose mutilante (\geq METAVIR F3)

Pour les patients atteints de NASH, cette affection étant émergente, les critères indiquant une surveillance restent encore à définir. En effet, en dehors de la cirrhose, parmi les nombreux patients obèses ou diabétiques ayant une hépatopathie dysmétabolique, il n'y a pas encore de critères permettant d'identifier formellement les patients à risque de CHC.

C. Modalités du dépistage

Il s'effectue par une échographie hépatique (faible coût, non invasif mais opérateur dépendant) qui doit être renouvelée tous les 6 mois. Pour les patients chez qui l'échographie

n'est pas réalisable (majoritairement du fait du morphotype), on peut recourir au scanner ou à l'IRM.

En raison d'une faible sensibilité et spécificité, l'usage de l' α -FP (Alpha-foeto-proteïne) pour le dépistage du CHC est actuellement controversé (8). En effet, ce marqueur est augmenté dans seulement 10 à 20% des CHC curables. En revanche, ce serait un excellent marqueur pronostic, un nouveau « score α -FP » a d'ailleurs ainsi été intégré aux critères d'accessibilité à une transplantation hépatique (9).

Concernant le rythme de surveillance semestriel, les études menées confirment cette stratégie. En effet, un dépistage plus fréquent, tous les 3 mois, augmenterait l'incidence de détection des lésions infra-centimétriques sans augmenter l'incidence de diagnostic de CHC. En effet, la nature exacte des lésions infra-centimétriques (de plus en plus détectées du fait de l'amélioration des techniques d'imagerie actuelles) est encore quasiment impossible à déterminer (10). De même, la comparaison d'un dépistage semestriel et annuel montre que la surveillance semestrielle permettrait un diagnostic à un stade plus précoce et une survie supérieure (11,12).

Cependant, en France, seulement 20% des CHC sont diagnostiqués au cours d'un programme de dépistage, suggérant une insuffisance de mise en œuvre de celui-ci (observatoire CHANGH, ANGH 2010). Néanmoins, comparativement aux modalités de dépistage des autres cancers, l'adhésion à long terme des patients à un tel rythme de dépistage n'est pas évaluée et pourrait être une des causes à l'insuffisance de celui-ci.

III. Imagerie du CHC

Dans un contexte de cirrhose, tout nodule hépatique découvert en échographie devient suspect. D'où l'importance d'une caractérisation non invasive de ces nodules afin de limiter le recours à une biopsie hépatique, geste pouvant s'avérer risqué chez ces patients (troubles de l'hémostase, ascite).

Les examens de référence sont le scanner et l'IRM avec une sensibilité et spécificité rapportées dans la littérature de respectivement 68/93% et 81/85% (13). Le CHC se caractérise par une importante néoangiosénèse, sa vascularisation est à 99% artérielle. Ainsi, sur un foie cirrhotique, un nodule typique de CHC est un nodule hyper-vasculaire au temps

artériel avec un lavage (wash-out) au temps tardif. Ainsi au scanner, un nodule de CHC typique est hyperdense au temps artériel et devient hypodense par rapport au reste du parenchyme hépatique au temps portal. D'autres signes radiologiques peuvent conforter le diagnostic : la présence d'une capsule, d'îlots graisseux intra-nodulaires ou encore une obstruction portale, cette dernière étant un facteur de mauvais pronostic.

L'imagerie permet également de préciser la vascularisation portale et sus-hépatique, l'existence ou non de localisations ganglionnaires ou viscérales à distance.

IV. Stratégie diagnostique

A. Diagnostic non invasif

Les premiers critères de diagnostic non invasifs ont été déterminés par l'équipe de Barcelone il y a 13 ans, lors d'une conférence de l'European Association for the Study of the Liver (EASL) puis validés par l'American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) (14). Le diagnostic de certitude de CHC s'effectuait selon la taille du nodule, ses caractéristiques radiologiques et le taux d' α FP (15).

Cet algorithme diagnostique, résumé par la figure 1, a été récemment revu et simplifié, excluant ainsi l' α -FP de la stratégie diagnostique (7).

Chez un patient cirrhotique, le diagnostic de CHC sans preuve histologique est donc permis devant tout nodule > 1 cm, présentant les caractéristiques typiques de CHC sur une imagerie en coupe (scanner ou IRM). Pour les nodules atypiques, ou les foies non cirrhotiques, une preuve histologique, le plus souvent obtenue par ponction-biopsie hépatique (PBH) écho-guidée, reste nécessaire.

B. Intérêt de la biopsie hépatique

Pour le diagnostic de CHC sur cirrhose, la PBH est indiquée en cas de nodule supra-centimétrique atypique en imagerie. En effet, plusieurs diagnostics différentiels, dont le cholangiocarcinome, sont possibles et doivent être recherchés afin de proposer un traitement adapté.

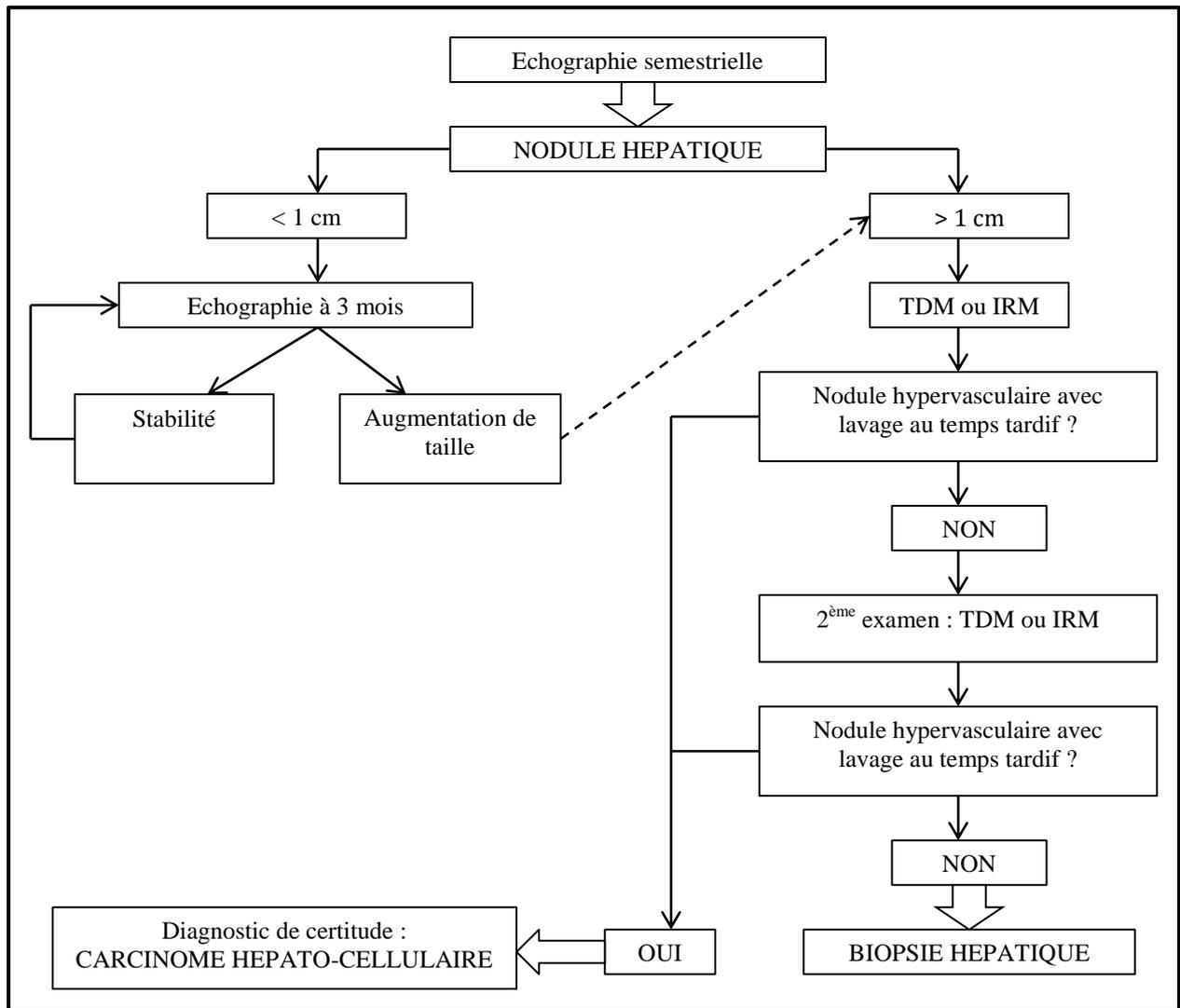


Figure 1 : Critères radiologiques de diagnostic du CHC sur cirrhose. Critères de Barcelone modifiés, EASL 2012.

Si la PBH est réalisée avec une aiguille de calibre suffisant, la spécificité et la valeur prédictive positive serait de 100% et la sensibilité proche de 90% (16). L'analyse histologique permet également une meilleure connaissance des mécanismes de carcinogénèse et l'identification de critères pronostiques (différenciation tumorale, invasion microvasculaire) (17)

Par ailleurs, la biopsie en foie non tumoral peut être utile en cas de doute sur la présence ou non d'une hépatopathie chronique.

V. Stratégie thérapeutique

Chez les patients cirrhotiques, la stratégie thérapeutique est guidée par la classification de BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) résumée par la Figure 2 (18).

Trois paramètres, détaillés dans le tableau 3, seront décisionnels : l'état général, la fonction hépatique et le stade tumoral.

ETAT GENERAL : PERFORMANS STATUS					
0 Pas de limitation	1 Limitation modérée	2 Alité < 50% du temps	3 Alité > 50% du temps	4 Grabataire	
FONCTION HEPATIQUE : SCORE DE CHILD-PUGH A : 5-6 / B : 7-9 / C : 10 -15					
	Bilirubinémie (µmol/L)	Albuminémie (g/L)	TP (%)	Ascite	Encéphalopathie
1 point	< 35	> 28	> 50	Absente	Absente
2 points	35 – 50	28 - 35	50 - 40	Minime	Grade I et II
3 points	> 50	> 35	< 40	Modérée	Grade III et IV
STADE TUMORAL					
1 nodule < 2cm	1 nodule 2 – 5 cm 3 nodules < 3cm	Multinodulaire Pas d'invasion portale, N0, M0	Invasion portale N+, M+		

Tableau 1 - Stratégie thérapeutique : les trois paramètres décisionnels.

La classification BCLC permet de distinguer trois groupes de patients :

- Les patients ayant un bon état général, une fonction hépatique conservée et un volume tumoral faible (BCLC 0 et A) seront accessibles à un traitement curatif.
- Les patients ayant un CHC multi-nodulaire non résécable ou métastatique, hors critère de transplantation, avec une fonction hépatique préservée pourront bénéficier de traitements non curatifs, visant le ralentissement de la progression de la maladie (BCLC B et C).
- Les patients ayant un stade tumoral très avancé et un état général altéré chez qui la réalisation de tout traitement serait délétère et qui seront dirigés vers des soins de support (BCLC D).

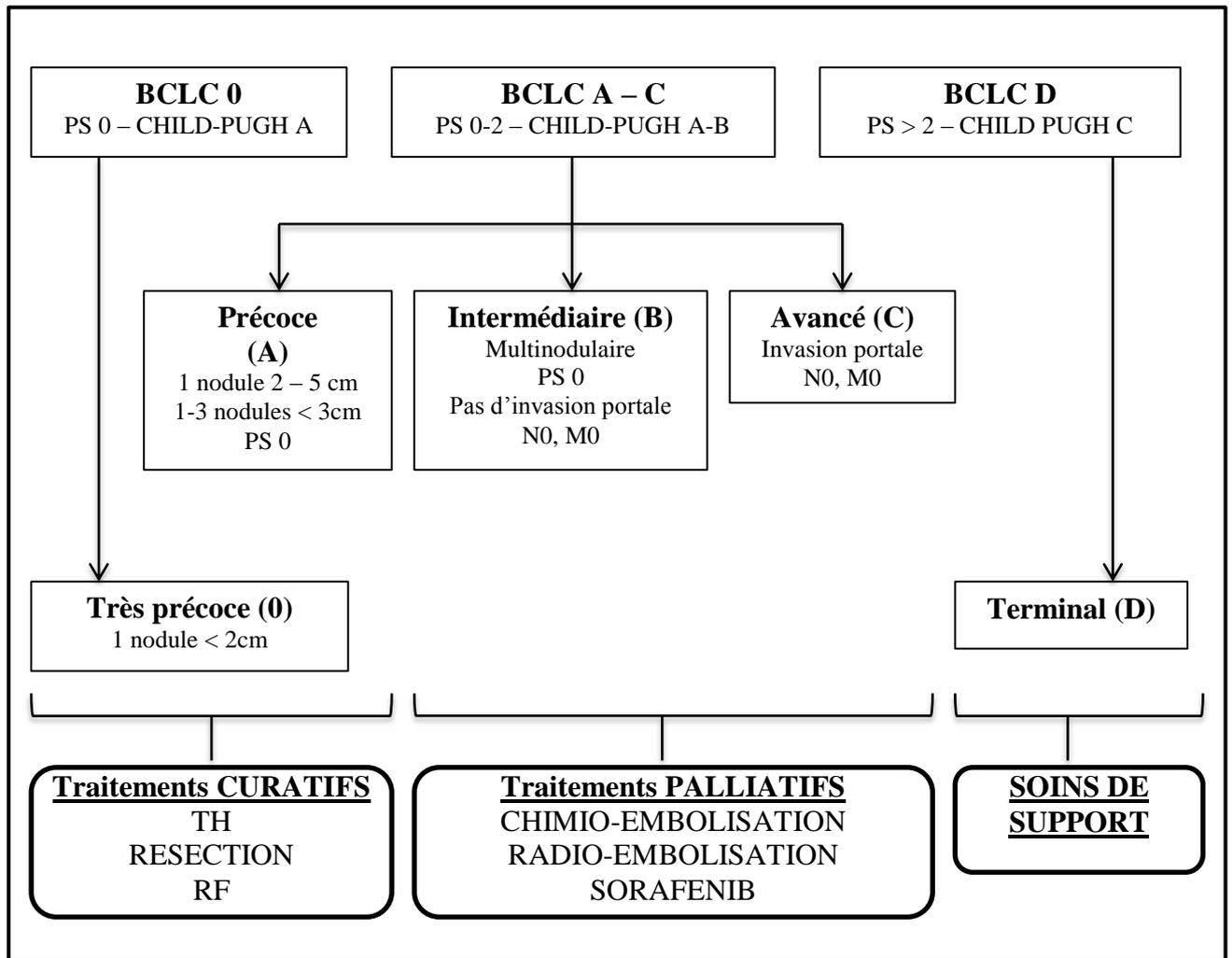


Figure 2 : Stratégie thérapeutique en fonction du stade de BCLC

PS : performans status, N0 : absence d'envahissement ganglionnaire, M0 : absence d'invasion métastatique, TH : transplantation hépatique, RF : Radiofréquence

A. Les traitements curatifs

Ils sont indiqués pour les patients stade 0 et A de BCLC : état général conservé, CHILD-PUGH A et pour les formes pauci-nodulaires, non métastatiques.

1. La transplantation hépatique

C'est le meilleur traitement du CHC car elle permet de traiter à la fois le CHC et, le cas échéant, l'hépatopathie sous-jacente.

Cependant, devant la pénurie de greffons et afin de sélectionner au mieux les patients pour lesquels une transplantation hépatique serait utile, des critères radiologiques limitants ont été établis :

- Critères de Milan (19)
 - 1 nodule de moins de 5 cm ou 3 nodules de moins de 3 cm
 - Absence d'envahissement portal tumoral macroscopique.

Si l'on respecte ces critères, le taux de survie est de 75% à 4 ans.

Plus récemment, plusieurs modalités d'extension de ces critères ont été proposées :

- Les critères « Up-To-Seven » (taille maximale du plus gros nodule + nombre de nodules ≤ 7) qui ont été évalués rétrospectivement après étude de l'explant hépatique chez 1556 patients montrant : 63% de survie à 5 ans contre 71,2% pour les critères de Milan. En revanche, en situation dépassant ces critères, la survie à 5 ans chute à 48% (20).
- Les critères UCSF (nodule unique jusqu'à 6,5cm ou ayant 2 ou 3 nodules dont la somme totale des diamètres fait moins de 8cm) qui n'ont pas montré d'augmentation du risque de récurrence post-opératoire (21).

Plus récemment, en France, un nouveau score limitant a été introduit : le « score α -FP » dont les items comportent le taux d' α -FP, le nombre de nodules et le plus grand diamètre des nodules (tableau 2). Un risque de récurrence serait accru en cas de score > 2 , contre-indiquant alors une transplantation hépatique (9).

En dehors de ces critères, sont également limitants : l'âge du patient (un âge « physiologique » > 70 ans est considéré comme une contre-indication) ainsi que ses éventuelles comorbidités, d'où la nécessité, avant l'inscription sur liste, de réalisation d'un bilan approfondi afin de ne pas méconnaître une ou plusieurs pathologies, notamment cardiovasculaires ou néoplasiques, qui contre-indiqueraient l'intervention.

Variables	Points
Taux d' α-FP (ng/ml)	
• ≤ 100	0
• 100-1000	2
• ≥ 1000	3
Nombre de nodules	
• 1-3	0
• ≥ 4	2
Diamètre du plus grand nodule (cm)	
• ≤ 3	0
• 3 – 6	1
• > 6	4

Tableau 2 : le score α -FP (9)

Ainsi, l'option de transplantation hépatique devrait être évoquée chez tout patient ayant des critères radiologiques de transplantation. Si cette option est choisie, l'existence d'un délai d'attente non négligeable impose la réalisation de traitements « d'attente », lorsque ceux-ci sont réalisables. Ces traitements permettent de limiter l'extension du cancer et donc de limiter le risque de sortie de liste.

2. La Résection

C'est un traitement de choix notamment pour :

- le CHC sur foie sain car elle autorise un volume de foie restant moins important que sur le foie cirrhotique et présente un faible risque de décompensation hépatique.
- le « petit » CHC, les localisations uniques ou multiples sur un même segment et les localisations superficielles, limitant l'étendue de la résection hépatique.

La survie sans récurrence a été évaluée à 44% à 5 ans (22) et 22% à 10 ans (23). Lorsqu'elle est réalisée, la résection ne doit pas changer le résultat d'une éventuelle transplantation hépatique ultérieure et elle ne doit pas entraîner de décompensation de la maladie hépatique.

Elle nécessite donc une sélection attentive des patients :

- Evaluation de la réserve volumique hépatique :
 - Foie sain : volume restant $\geq 1\%$ du poids corporel

- Foie cirrhotique : volume restant $\geq 25\%$ du foie total
- Evaluation de la réserve fonctionnelle hépatique :
 - Sores de CHILD-PUGH
 - Score de MELD (24)
 - Clairance au vert d'indocyanine
- L'absence d'hypertension portale
- La possibilité de marges de résection suffisantes

La résection doit être au mieux anatomique, c'est à dire qu'elle emporte tout le parenchyme hépatique dépendant du pédicule vasculaire du nodule de manière à emporter d'éventuelles micro-métastases du parenchyme adjacent. La résection anatomique doit être favorisée à une tumorectomie car elle apporte de meilleurs résultats en terme de survie (25,26) sans différence pour la morbidité globale et pour la fonction hépatique en post-opératoire (27).

Avant une hépatectomie majeure, une embolisation portale homolatérale à la lésion doit être quasi-systématique afin d'entraîner une hypertrophie du foie restant (28). Une chimio-embolisation précédant de 15 jours à 1 mois l'embolisation portale doit être réalisée pour les tumeurs < 5cm car cette stratégie augmenterait le taux de survie après résection (29).

3. La radiofréquence

Elle fait partie des techniques d'ablation thermique per-cutanée du CHC consistant à l'application, directement intra-tumorale, d'un courant sinusoïdal (420-500kHz). Cette technique s'effectue sous anesthésie générale et sous guidage échographique ou scannographique en fonction de la localisation et de l'échogénicité du nodule.

Elle s'adresse au CHC de moins de 3 cm car au-delà de cette taille, le risque de traitement incomplet et donc de récurrence locale augmente considérablement.

La radiofréquence (RF) nécessite également une sélection des patients du fait de ses contre-indications : ascite, trouble de l'hémostase, proximité colique (risque de perforation) et de la convergence biliaire (risque d'abcès hépatique). En revanche, une anastomose bilio-digestive,

les patients avec pace-maker, les localisations sous-capsulaires, la proximité du diaphragme et de la vésicule biliaire ne sont pas des contre-indications à une radiofréquence hépatique.

Les études comparant la RF à la résection montrent que les patients présentant une forme unique, de taille < 2cm et une excellente fonction hépatique (CHILD-PUGH A) sont les candidats idéaux pour une RF. En effet, si tous les critères nommés sont présents, il y a 97% de réponse complète et une survie à 5 ans équivalente à la résection, tout en préservant le parenchyme hépatique (30).

Cependant, pour les patients présentant un ou plusieurs nodules, respectant les critères de Milan, la résection apporterait des résultats de survie globale et sans maladie à 1,2,3,4 et 5 ans significativement supérieurs (31).

B. Les traitements palliatifs

Lorsqu'un traitement curatif n'est pas réalisable, du fait d'un volume tumoral trop important ou d'une diffusion métastatique du CHC, plusieurs thérapies visant au moins la stabilisation ou le ralentissement de la croissance tumorale peuvent être réalisées.

Ces traitements s'adressent donc aux patients stade B et C de BCLC.

1. La chimio-embolisation intra-artérielle

La vascularisation du CHC est à 99% artérielle et 1% portale, d'où le rationnel de cette technique qui consiste en l'injection intra-artérielle tumorale d'une chimiothérapie et d'un vecteur suivie d'une embolisation afin de « piéger » le produit de chimiothérapie au sein de la tumeur. C'est le traitement palliatif le plus utilisé dans le traitement des CHC.

Comparativement à une simple embolisation, il a été prouvé qu'une chimio-embolisation (CE) augmente significativement la survie chez les patients ne pouvant être traités de manière curative, avec un bénéfice de survie évalué à 20-30% sur 2 ans (32–34).

Les patients concernés par ce type de traitement sont les patients stade B de BCLC : en bon état général, avec une fonction hépatique conservée (CHILD-PUGH A ou B7) et un CHC évolué non métastatique sans thrombose portale tronculaire. En pratique, il s'agit surtout de tumeurs multi-nodulaires, hors critères de transplantation hépatique chez des patients asymptomatiques. Elle peut également être utilisée en traitement d'attente d'une transplantation hépatique lorsque les traitements à visée curative ne sont pas réalisables et

dans certaines situations, afin d'essayer d'effectuer un « down-staging » des lésions, c'est à dire essayer de diminuer le volume tumoral afin de rendre accessible le patient à un traitement curatif tel qu'une transplantation hépatique.

L'injection de la chimiothérapie se fait lors d'une artériographie classique par voie fémorale, de manière la plus sélective possible afin d'épargner le foie non tumoral. Elle doit viser l'artère nourricière de la tumeur. Une hospitalisation de quelques jours est nécessaire afin de prévenir et traiter un éventuel syndrome post-embolisation (douleurs, fièvre, nausées etc).

Il existe différents produits de chimiothérapie (doxorubicine, cisplatine, épirubicine, mitomycineC), la plus utilisée étant la doxorubicine (36%). Il n'existe pas d'essai comparatif d'efficacité entre ces drogues.

Néanmoins, l'idarubicine semble être une drogue plus efficace. Sa forte lipophilie permettrait un passage important de barrière transmembranaire et donc une concentration intra-cellulaire plus importante (35).

Deux types de vecteurs sont actuellement utilisés : le lipiodol, principalement, et depuis quelques années, les billes chargées (drug eluting beads).

Le lipiodol est une huile saturée en iode dotée d'une sélectivité vasculaire importante. Bien qu'injectée en intra-artériel, il existe un passage artério-portal du lipiodol à travers les plexus péri-biliaire, agissant comme effet préventif type marge de résection (36).

Les billes chargées sont des microparticules chargées de chimiothérapie permettant un relargage progressif de la drogue, un passage systémique moindre, une meilleure tolérance et une meilleure sélectivité.

Cependant, la comparaison de ces deux vecteurs (billes et lipiodol) a montré qu'il n'existe pas de différence significative en terme de réponse objective et d'efficacité, hormis chez les patients « fragiles » : performans status (PS) 1, avec une fonction hépatique altérée : CHILD PUGH B, les formes bi-lobaires et les récidives (37). Mais, de manière plus récente, l'équipe de Barcelone a rapporté des données de survie de 50% à 4 ans, comparables aux séries chirurgicales, chez 104 patients « sélectionnés » traités par chimio-embolisation aux billes chargées. Parmi ces 104 patients « sélectionnés », 41 avaient un CHC stade A (précoce)

et 63 stade B de BCLC (intermédiaire), la cirrhose était parfaitement compensée (CHILD A ou B7), et tous étaient en excellent état général (PS 0) (38).

Les techniques de CE actuelles visent de plus en plus d'hyperselectivité afin de mieux concentrer les drogues et de diminuer les effets secondaires. Ainsi, pour les formes multifocales bi-lobaires, il est préférable de traiter les deux lobes en deux temps séparés.

La chimio-embolisation lipiodolée (CEL) reste un traitement palliatif du CHC, car elle apporte rarement une réponse complète, évaluée, en imagerie à 39% de réponse objective et 0% de réponse complète (32) et sur une étude d'explant hépatique à 16,7% de nécrose complète (39).

Ceci fait que traitement est rarement unique, plusieurs « cures » sont souvent réalisées. Les experts ont jugé raisonnable de proposer des modalités de re-traitement basées sur la tolérance et l'efficacité. L'appréciation de l'efficacité repose sur l'imagerie réalisée 4 à 6 semaines après le traitement. A la différence des autres tumeurs solides, l'efficacité n'est pas évaluée par la diminution en taille de la tumeur mais sur la présence ou non d'un résidu tumoral hypervascularisé et sa taille, selon les critères RECIST-modifiés I, résumés dans le tableau 3 (40). Une fixation lipiodolée complète serait associée à un meilleur pronostic et une excellente réponse histologique (41). En cas de progression ou d'insuffisance de traitement, une nouvelle chimio-embolisation pourra licitement être proposée en fonction de la tolérance de celle-ci. En cas de réponse tumorale, une surveillance est préconisée et un re-traitement en cas de nouvelle progression.

Critères RECIST-modifiés	
Réponse complète	Disparition complète du rehaussement tumoral* au temps artériel.
Réponse partielle	Diminution d'au moins 30% du rehaussement tumoral
Stabilité	Stabilité du rehaussement tumoral
Progression	Augmentation de plus de 20% du rehaussement tumoral

Tableau 3 : Evaluation de la réponse tumorale selon les critères RECIST-modifiés (référence).

* comparaison de la somme des diamètres des résidus tumoraux hypervascularisés entre l'imagerie de référence avant traitement et l'imagerie après traitement

Les contre-indications absolues sont les suivantes :

- Insuffisance rénale (Clairance de la créatinine < 30ml/min)

- Thrombose portale tronculaire ou étendue sur ≥ 3 segments hépatiques (risque d'ischémie hépatique)
- Anastomoses bilio-digestives (risque septique).

Les contre-indications relatives sont les suivantes :

- Dilatation des voies biliaires (risque d'hypoperfusion portale)
- Incontinence papillaire (risque septique)

Elle peut se compliquer de décompensations hépatiques telles que : insuffisance hépatocellulaire (13,6%), encéphalopathie hépatique (3,6%), ascite (14,7%), d'hémorragie digestive (4,5%), d'insuffisance rénale (1,2%), d'abcès hépatique (1,2%). La mortalité dans les 30 jours est de 2,5% (42).

2. La radio-embolisation à l'Yttrium90

L'Yttrium90 est un radioélément, émetteur β^- , qui dès qu'il est relargué au sein du tissu hépatique, irradie jusqu'à 10 mm autour de chaque bille. L'objectif est une délivrance, par voie artérielle, par irradiation locale très intense, d'une dose de 100Gy au CHC tout en préservant le parenchyme non tumoral. Deux produits sont actuellement utilisés : soit sous forme de microsphères de verre de 20-30 μ m (Thérasphère®), peu emboligène, soit sous forme de microsphères de résine de 20-60 μ m (SIR-Sphères®), plus emboligène.

Le traitement par Yttrium90 est cependant un traitement fastidieux, nécessitant une préparation attentive et deux hospitalisations successives.

Pendant la première hospitalisation seront réalisés : un repérage artériel scannographique, une quantification du volume tumoral à traiter, une artériographie permettant la vaso-occlusion des pédicules tumoraux à destinée extra-hépatique (classiquement artère gastrique droite, artère gastro-duodénale etc) et le repérage par gamma-caméra après injection de Tc99m des shunts extra-hépatiques notamment hépato-pulmonaires et un calcul de dose nécessaire.

Le traitement en lui-même n'est délivré que 15 jours plus tard lors de la 2^{ème} hospitalisation, en chambre plombée. Une nouvelle artériographie est réalisée permettant l'injection intra-artérielle très lente, sur environ une heure, de l'Yttrium.

En terme de survie, la radio-embolisation apporte des résultats comparables à la chimio-embolisation. Une étude comparative a été menée chez des patients éligibles et à une chimio-embolisation et à une radio-embolisation, avec des résultats en terme de survie similaires pour les deux traitements. Néanmoins, il existait un avantage pour la survie sans progression dans le groupe traité par Yttrium (43).

Cependant, à l'inverse de la chimio-embolisation, ce traitement peut être réalisé en présence d'une thrombose portale tronculaire.

La radio-embolisation s'adresse donc à :

- Des patients stade B de BCLC mauvais candidats pour une chimio-embolisation
- Des patients stade C de BCLC contre-indiqués à une CE en raison d'une thrombose portale (cependant le pronostic semble moins bon) (44)
- Des patients progressant après chimio-embolisation ou Sorafénib.

La limite de ce traitement est le CHC infiltrant avec un envahissement majeur, supérieur à >70% du volume hépatique (45).

Le principal risque encouru, à ne pas méconnaître, est la toxicité radio-induite sur le reste du foie : maladie veino-occlusive, cholestase à voies biliaires fines.

3. Le Sorafénib

Cette thérapie ciblée à l'action anti-angiogénique (anti-VEGF et anti tyrosine-kinase) a été introduite plus récemment après avoir fait la preuve de son efficacité par augmentation significative de la survie globale et sans résection comparativement à un placebo (46).

La dose requise est de 800 mg/jour par voie orale. C'est un traitement coûteux (3600 euros par mois environ). Cependant, en raison d'effets secondaires importants incluant le syndrome mains-pieds, diarrhées et hypertension artérielle, une diminution de posologie est souvent requise.

Il est indiqué chez les patients stade C de BCLC c'est à dire un stade avancé chez des patients à l'état général conservé.

Cependant, les résultats intermédiaires sur les 1500 premiers malades de l'étude GIDEON, étude mondiale observationnelle du traitement du CHC par Sorafénib, montrent que la médiane de survie était deux fois moindre chez les CHILD-PUGH B comparée aux

CHILD-PUGH A (respectivement 4,8 mois et 10,3 mois). Les taux d'arrêt de traitement précoce (< 4 semaines) et d'effets indésirables graves sont également supérieurs dans le groupe CHILD-PUGH B. Ces résultats n'incitent donc pas à prescrire du Sorafénib chez les patients CHILD-PUGH B.

Des études complémentaires sont nécessaires pour éventuellement permettre d'identifier un sous-groupe de patients CHILD-PUGH B qui ont une survie se rapprochant de celle des CHILD-PUGH A (47).

4. La radiothérapie

En raison du risque de complications radiques hépatiques avec les doses requises pour un traitement efficace, elle a été longtemps exclue des stratégies thérapeutiques du CHC. Néanmoins les nouvelles techniques telles que la radiothérapie stéréotaxique sont prometteuses. Cette dernière permettrait un travail de haute précision, un ciblage de l'irradiation sur le volume tumoral et une épargne du parenchyme adjacent avec une bonne tolérance.

Les études prospectives de faibles effectifs réalisées chez des patients CHILD-PUGH A ou B sans autre traitement réalisable ou après échec d'autres traitements montrent des résultats encourageants en terme de survie et de contrôle local de la maladie (48–50). Des essais randomisés comparatifs plus larges sont nécessaires afin d'établir le réel bénéfice de cette technique.

5. La chimiothérapie systémique

La chimiothérapie systémique n'a jamais fait la preuve de son efficacité dans le carcinome hépatocellulaire (51). Cependant certaines drogues sont actuellement évaluées par le biais de protocoles de recherche clinique.

C. Existe-t-il une place pour les traitements combinés ?

1. Chimio-embolisation et sorafenib

L'essai SPACE (étude de phase II) n'a pas montré de différence de survie entre des patients traités par chimio-embolisation + sorafenib versus chimio-embolisation + placebo (57).

2. Chimio-embolisation et radiofréquence

La chimio-embolisation est réalisée dans un premier temps afin d'effectuer un « marquage lipiodolé », puis on procède à la radiofréquence si possible le même jour. Cette association semble avoir un intérêt pour les nodules de plus de 3 cm, pour qui le traitement par RF seul risque d'être incomplet. Pour ces nodules, les études montrent un bénéfice par augmentation significative de la survie à 1,2 et 3 ans et une diminution des récurrences locales (52,53). L'utilisation de ce traitement combiné permettrait donc d'augmenter les marges de résection pour traiter des lésions de taille limite pour une radiofréquence seule.

3. L'avenir

Afin d'associer les différents traitements dans le but de combiner les effets cytotoxiques, de nombreux protocoles de recherche clinique sont actuellement en cours, évaluant par exemple :

- Yttrium versus Sorafénib (Protocole SARAH)
- Chimioembolisation aux billes chargées seule versus Chimioembolisation aux billes chargées + radiothérapie
- Radiofréquence + sorafénib versus radiofréquence seule

Conclusion :

Les techniques d'imageries en constante évolution permettent d'augmenter la détection précoce des nodules, donc des CHC, au sein du parenchyme hépatique.

Parallèlement, l'évolution des types et modes de traitement permettent une augmentation du nombre de patients accessibles à un traitement. De nombreux protocoles/essais sont en cours afin d'optimiser la prise en charge.

PARTIE II : THESE

**PRISE EN CHARGE DU CARCINOME
HEPATOCELLULAIRE AU CHU DE NANTES : ETUDE
RETROSPECTIVE DE NOVEMBRE 2009 A JUIN 2012**

I. INTRODUCTION

Le carcinome hépato-cellulaire (CHC) est la tumeur hépatique maligne primitive la plus fréquente (1). Il se développe dans la grande majorité des cas dans un contexte de cirrhose. C'est une tumeur de mauvais pronostic. Dans la plupart des études, la survie à 3 ans est inférieure à 50% (54,55).

Le CHC est le seul cancer où le diagnostic peut être posé sans preuve histologique. En 2000, des critères de diagnostic non invasifs radiologiques ont été proposés par un groupe d'experts chez les patients cirrhotiques (16). Ils reposent sur le comportement vasculaire de la tumeur : prise de contraste au temps artériel (wash-in) et lavage au temps portal (wash-out). Ces critères ont été repris par plusieurs recommandations internationales. En 2012, ils ont été simplifiés et élargis (18), permettant ainsi le diagnostic de CHC pour tout nodule typique de plus de 1 cm sur un examen d'imagerie en coupe avec injection de produit de contraste (scanner ou IRM). La biopsie hépatique reste indiquée, d'une part, pour les nodules atypiques et, d'autre part, en cas de doute sur la présence ou non d'une cirrhose.

La prise en charge thérapeutique du CHC repose par la classification dite « BCLC », introduite en 1999 par l'équipe de Barcelone (19). Les traitements curatifs, qui regroupent transplantation hépatique, résection et radiofréquence, sont à envisager chez les patients avec un stade tumoral précoce (BCLC 0 ou A). Dans cette situation, la survie globale à 5 ans était respectivement de 73% (avec un respect des critères de Milan) 72% et 55% (20,23,31). Les traitements palliatifs, regroupant chimio-embolisation, radio-embolisation et sorafénib, sont à proposer aux patients avec un stade tumoral intermédiaire ou avancé (BCLC B et C) pour lesquels les médianes de survie ont été évaluées à respectivement 17,4 mois, 20,5 mois et 10,7 mois (43,46).

Parmi les traitements palliatifs, la chimio-embolisation peut être utilisée pour essayer de diminuer la masse tumorale. On parle alors de « down-staging » tumoral afin de rendre accessible le CHC à une stratégie curative, notamment une transplantation hépatique.

Ces recommandations, sont tirées le plus souvent d'essais randomisés ou d'études prospectives bien menées avec des patients sélectionnés et des stratégies de surveillance, de diagnostic et de traitement élaborées en amont, différant de la pratique quotidienne.

Ainsi, plus de 10 ans après l'introduction des différentes recommandations, cette étude a pour objectif d'établir un état des lieux en terme de prise en charge diagnostique et thérapeutique du CHC à partir de patients récemment pris en charge consécutivement au CHU de Nantes. Nous avons cherché à évaluer l'intérêt des critères diagnostiques non invasifs et la faisabilité des traitements proposés par les recommandations internationales.

II. PATIENTS ET METHODES

A. Patients

Depuis Novembre 2009, une réunion de concertation pluri-disciplinaire (RCP) principalement consacrée aux tumeurs du foie a été mise en place au CHU de Nantes. Cette RCP permet d'effectuer un enregistrement de l'ensemble des patients atteints de tumeur hépatique, notamment d'un carcinome hépato-cellulaire, afin d'en uniformiser la prise en charge que ce soit pour la stratégie diagnostique ou thérapeutique. Elle se déroule de manière hebdomadaire et a lieu en présence : d'hépatologues, d'oncologues, de radiologues, de chirurgiens digestifs, de médecins nucléaires et d'attachés de recherche cliniques.

A partir de ce registre, et durant une période d'inclusion de 31 mois, définie de novembre 2009 à juin 2012, tous les patients dont le CHC était nouvellement diagnostiqué étaient inclus. Les patients qui avaient un CHC déjà connu et qui avaient déjà reçu un ou plusieurs traitements avant novembre 2009 étaient exclus. Ainsi 163 patients ont été inclus. (Figure 1).

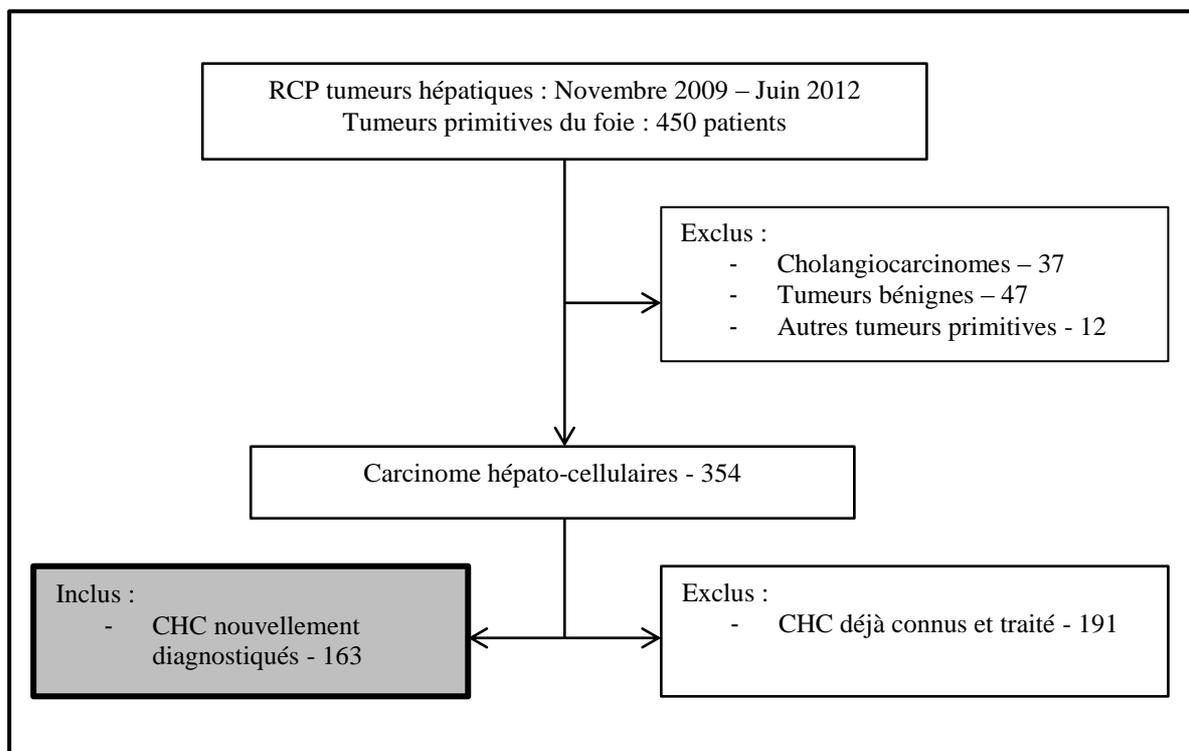


Figure 1 : Graphe de flux

RCP : réunion de concertation pluri-disciplinaire, CHC : carcinome hépato-cellulaire

B. Méthodes

Cette étude est rétrospective, observationnelle et mono-centrique (CHU de Nantes). Les patients inclus de novembre 2009 à Juin 2012, étaient suivis jusqu'en juin 2013.

Afin de caractériser au mieux la prise en charge du CHC du diagnostic aux modalités de traitement, nous avons cherché à recueillir les données concernant :

- Le type de maladie du foie sous-jacente (moyen et date de diagnostic, étiologies, complications, stade)
- Le contexte diagnostique du CHC (mode, moyen et date de diagnostic)
- Sa caractérisation morphologique (toutes les imageries initiales ont été relues par un radiologue digestif interventionnel du CHU de Nantes)
- Le stade tumoral au diagnostic
- La possibilité de transplantation hépatique : critères de Milan
- Les différents traitements réalisés (date, types, effets indésirables graves, rémission, rechute)
- Le statut vivant ou décédé du patient à la fin de la période d'observation.

La date de diagnostic de maladie du foie retenue était définie par la première consultation ou hospitalisation pour décompensation ou autres symptômes entraînant la découverte sans qu'il n'y ait eu de mention de cirrhose connue auparavant.

La date de diagnostic de CHC était définie par la date du premier examen radiologique indiquant la découverte de nodules hépatiques suspects

Parmi les étiologies de l'hépatopathie sous-jacente, le syndrome métabolique était retenu devant la présence d'un diabète de type II (isolé ou non), ou devant une association de 2 autres éléments (hors diabète) parmi l'hypertension artérielle, l'obésité ($BMI \geq 30$) et la dyslipidémie.

La période d'inclusion de cette étude se situant avant la validation des critères modifiés, nous avons utilisé les critères de Barcelone qui avaient été précédemment définis. Ainsi, le

diagnostic de certitude de CHC, chez les patients cirrhotiques, était fait devant : un nodule ≥ 2 cm, typique sur un examen d'imagerie (scanner ou IRM), un nodule mesurant entre 1 et 2 cm, typique sur 2 examens d'imagerie (scanner et IRM), ou un nodule hypervasculaire ≥ 2 cm sur un examen d'imagerie avec un taux d' α -FP ≥ 200 .

Le stade tumoral était défini selon la classification de BCLC.

Parmi les différents traitements réalisés : la transplantation hépatique, la résection et la radiofréquence étaient considérées comme des traitements curatifs ; la chimio-embolisation, la radio-embolisation, la radiothérapie, le sorafénib et les autres chimiothérapies étaient considérés comme des traitements palliatifs.

La réponse aux traitements était évaluée par les critères RECIST-modifiés sur la première imagerie de contrôle réalisée 4 à 6 semaines post-traitement. Trois statuts ont été retenus : une réponse complète (RC), une réponse partielle (RP), incluant également, dans notre étude, la stabilisation de la maladie, et une progression tumorale (PT) (figure 2).

Chaque ligne thérapeutique correspondait à une modalité de traitement. Ainsi, notamment en cas de RP, une même modalité de traitement pouvait être répétée plusieurs fois dans une même ligne. En cas de récurrence, la même ligne de traitement était reprise ou une nouvelle ligne de traitement était débutée.

Chez les patients en RP (maladie stable également), en PT ou en récurrence après RC, le passage à la ligne thérapeutique suivante était défini par le changement de modalité de traitement.

A la fin de la période d'observation, une rémission était définie par l'absence de récurrence tumorale et une absence de rémission était définie par une RP ou une PT.

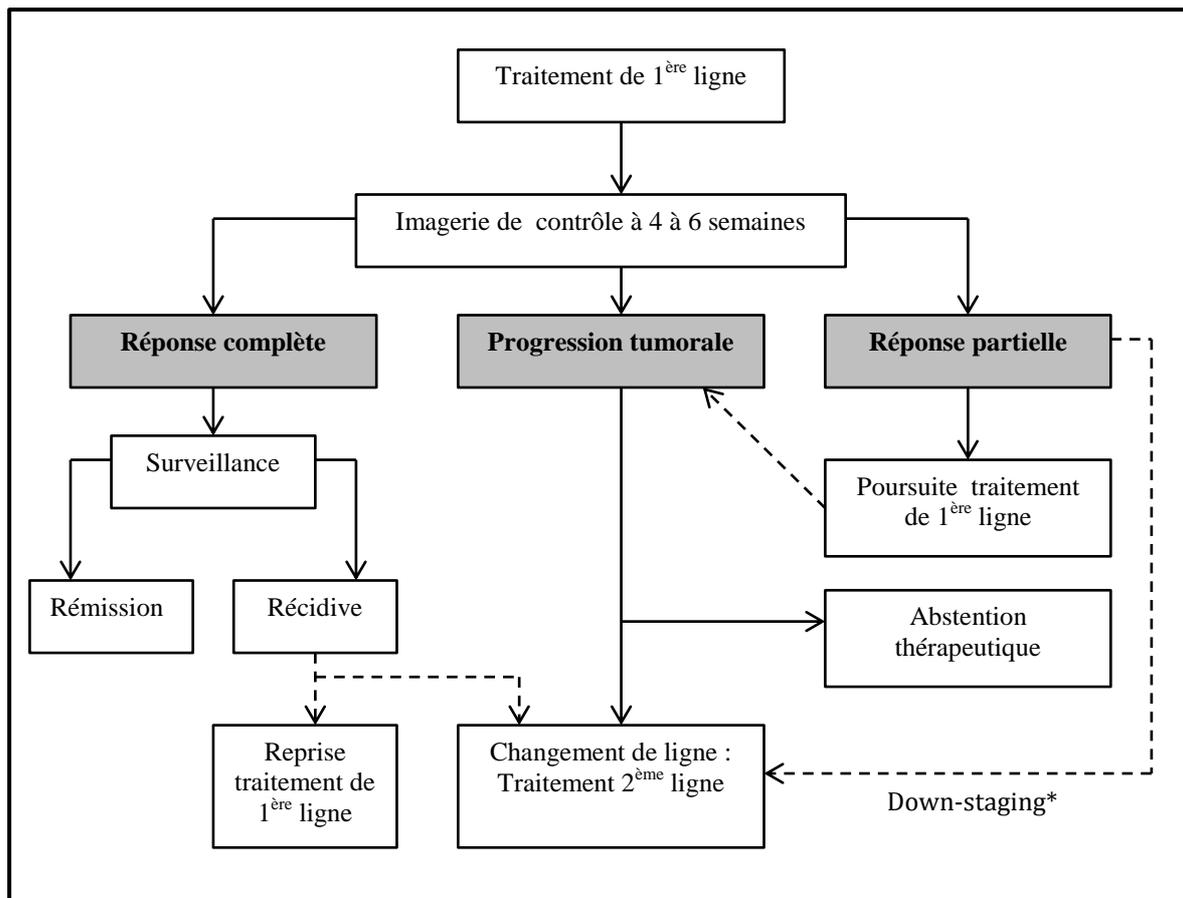


Figure 2 : Algorithme de la stratégie thérapeutique utilisée en fonction de la réponse tumorale.

*Down-staging : réponse tumorale rendant le patient accessible à une stratégie curative

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la prise en charge actuelle du CHC afin d'établir un état des lieux en terme de diagnostic et de traitement, évaluant ainsi l'intérêt des critères de diagnostic non invasif et la faisabilité des traitements proposés par les recommandations internationales.

L'analyse statistique a été effectuée avec le logiciel STATVIEW V4. Les comparaisons des variables qualitatives ont été faites avec un test du Khi2. Les comparaisons des variables quantitatives ont été faites avec un test t de Student. L'analyse des courbes de survie a été établie par la méthode de Kaplan-Meier. La comparaison des courbes de survie a été effectuée avec un test du log-rank. Pour les variables quantitatives, les comparaisons ont été faites en établissant des groupes à partir de la médiane.

III. RESULTATS

A. Caractéristiques cliniques des patients

1. Maladie chronique du foie

Les caractéristiques des patients concernant la maladie du foie ont été reportées dans le tableau 1.

Quatre-vingt dix-sept pourcents des patients avaient une hépatopathie chronique (cirrhose ou fibrose sévère F3), 2,4% avaient un foie non tumoral sain. Pour un patient, le statut du foie non tumoral n'a pas pu être déterminé car il n'y avait aucun argument clinico-biologique pour une cirrhose et il n'y avait pas de documentation histologique du foie non tumoral.

Chez seulement 43 patients (26,4%), l'hépatopathie chronique était connue et surveillée. Ainsi, le diagnostic d'hépatopathie chronique était fait conjointement à celui de CHC dans près de 50% des cas.

Les étiologies alcooliques et dysmétaboliques étaient prédominantes. Quatre-vingt six patients (44,8%) avaient plusieurs étiologies associées parmi lesquelles le syndrome métabolique était retrouvé dans 72 cas (83,7%).

L'étiologie dysmétabolique de la cirrhose était retenue chez 81 patients (49,7%). Pour 75 patients, le syndrome métabolique était associé à une autre étiologie d'hépatopathie chronique et pour 6 patients, il était retrouvé de manière isolée. Il était caractérisé par la présence soit d'un diabète de type II, pour 59 patients (36,2%) ou la présence d'au moins 2 éléments parmi : hypertension artérielle, dyslipidémie et obésité (BMI \geq 30), pour 22 patients (13,5%). Parmi les 82 patients qui n'avaient pas de syndrome métabolique, 25 (15,3%) avaient une hypertension artérielle isolée et 10 (6,2%) une obésité isolée.

Parmi les patients qui n'avaient pas de cirrhose, un alcoolisme chronique et un syndrome métabolique étaient retrouvés chez respectivement 3 et 4 patients.

Démographie <ul style="list-style-type: none"> - Sexe masculin/féminin 143/20 - Age au diagnostic de maladie du foie 62,1 ± 8,8 - Age au diagnostic du CHC 65 ± 10,2 		Fonction hépatique au diagnostic <ul style="list-style-type: none"> - CHILD-PUGH : A/B/C/indéterminé 103/29/16/3 - MELD : ≤ 15 / > 15/indéterminé 114/26/12 - Bilirubine totale (µmol/l) 30,8 ± 24,3 - TP (%) 70 ± 14 - Albumine (g/l) 33,2 ± 5,9
Foie non tumoral <ul style="list-style-type: none"> - Cirrhose 152 (93,3%) - Fibrose sévère F3 6 (3,7%) - Pas de maladie du foie 4 (2,4%) - Indéterminé 1 (0,6%) 		α-Foeto-proteïne <ul style="list-style-type: none"> - < 10 78 (47,9%) - ≥ 10 - 200 43 (26,4%) - ≥ 200 37 (22,7%) - Indéterminée 5
Moyen diagnostic du type de foie non tumoral <ul style="list-style-type: none"> - Cirrhose ou Fibrose sévère 159 <ul style="list-style-type: none"> • Histologique 72 (45,3%) • Elastométrie > 13kPA 6 (3,8%) • Clinico-biologique 56 (35,2%) <ul style="list-style-type: none"> - Dysmorphie 114 - V0 89 - TP < 75% 90 - 2 critères sur 3 48 - 3 critères sur 3 54 • Forte suspicion clinique 25 (15,7%) - Foie sain 4 <ul style="list-style-type: none"> • Histologique 4 (100%) 		Stade tumoral <ul style="list-style-type: none"> - Unifocal 60 (36,8%) - Bifocal 25 (15,3%) - Multifocal 78 (47,9%) - OKUDA I/II/III/Indéterminée 84/56/16/7 - TNM : T1/T2/T3/T4/Tx 44/53/56/8/2 - TNM : N1/N0/Nx 12/146/ 5 - TNM : M1/M0/Mx 13/144/6 - Unilobaire foie gauche 31 - Unilobaire foie droit 66 - Bilobaire 66 - Thrombose portale 28 (17,2%) <ul style="list-style-type: none"> • tumorale : tronc/branches 18/6 • cruorique : tronc/branches 4/0
Maladie du foie <ul style="list-style-type: none"> - Connue 80 (49,1%) <ul style="list-style-type: none"> • Surveillée 43 (26,4%) • Non surveillée 37 (22,7%) - Non connue 78 (47,9%) - Pas de maladie du foie 5 (3%) 		Caractéristiques tumorales <ul style="list-style-type: none"> - Masse tumorale* 69,1 ± 39,8 - BCLC 0 15 (9,2%) - BCLC A 44 (27%) - BCLC B 53 (32,5%) - BCLC C 25 (15,3%) - BCLC D 15 (9,2%) - Non classé 11 (6,8%) - Critères de Milan 65 (39,9%) <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 65 ans 34 (20,9%) • > 65 ans 31 (19%) - Hors critères de Milan 98 (60,1%)
Etiologies de la maladie du foie <ul style="list-style-type: none"> - Alcoolique 132 (81%) - Dismétabolique 81 (49,7%) - Virale 28 (17,2%) - Hémochromatose 3 (1,8%) - Indéterminée 4 (2,5%) 		
Complications antérieures de la cirrhose <ul style="list-style-type: none"> - Décompensation oedémato-ascitique 39 (24%) - Hémorragie sur HTP 24 (15,8%) - Hépatite alcoolique aigue 8 (5,3%) - Syndrome hépato-rénal 5 (3,3%) - Thrombose portale cruorique 5 (3,3%) - Pas de complication 113 (74,3%) 		Performans status au diagnostic <ul style="list-style-type: none"> - 0-1 105 - 2-3 28 - 4 4 - Indéterminé 26

Tableau 1 : Caractéristiques des patients au diagnostic.

VO : varices oesophagiennes ; HTP : hypertension portale

Tableau 2 : Caractéristiques du CHC au diagnostic

* Masse tumorale : somme des diamètres des nodules cibles en millimètres

2. Le carcinome hépato-cellulaire

a) Le diagnostic

Les caractéristiques du CHC au diagnostic sont détaillées dans le tableau 2. La moyenne d'âge au diagnostic était de 65 ans ($\pm 10,2$). Parmi les 80 patients pour qui l'hépatopathie chronique était connue, la date de diagnostic était inconnue chez 6 patients. Ainsi l'intervalle moyen entre le diagnostic d'hépatopathie et de CHC, déterminable chez 74 patients, était de 74,2 mois ($\pm 51,4$).

Le premier examen de radiologie permettant le repérage de nodule et donc la suspicion de CHC était : une échographie hépatique pour 86 patients (52,7%), un scanner abdominal pour 71 patients (43,6%) et une IRM pour 6 patients (3,7%). Les indications de réalisation initiale d'un scanner ou IRM, expliquant leur nombre important, sont résumées dans le tableau 3.

INDICATION DU SCANNER / IRM	n (%)
Surveillance de cirrhose	20 (12,3%)
Symptômes en rapport avec le CHC*	21 (12,9%)
Symptômes d'hypertension portale**	7 (4,3%)
Autre motif***	29 (17,8%)

Tableau 3 : Indications de l'imagerie pour les patients chez qui l'examen initial était un scanner ou une IRM.

*Elévation de l' α -FP, troubles digestifs, anomalies biologiques, syndrome de rupture de nodule sous-capsulaires.

** Bilan pré-TIPS, décompensation oedémato-ascitique

*** Découverte fortuite, bilan d'altération de l'état général, bilan d'extension devant la découverte de lésions secondaires

Les différentes circonstances de diagnostic rencontrées sont résumées dans le tableau 4. Dans la plupart des situations (115 patients - 70,6%), le CHC était diagnostiqué hors programme de dépistage.

Chez les 152 patients cirrhotiques, la confirmation diagnostique du CHC était apportée par les critères de Barcelone pour 107 patients (70,4%) et par une confirmation histologique pour 20 patients (13,2%) qui n'avaient pas de nodule typique en imagerie. Les critères de Barcelone modifiés permettaient le diagnostic de 10 CHC de plus.

CIRCONSTANCES DU DIAGNOSTIC	n (%)
Surveillance régulière d'hépatopathie chronique*	34 (20,9%)
Reprise de surveillance d'hépatopathie chronique chez des patients perdus de vue	14 (8,5%)
Diagnostic clinique de cirrhose compensée	4 (2,5%)
Symptômes liés au CHC	88 (54%)
- Signes fonctionnels liés au CHC	45 (27,6%)
- Complications inaugurales liée à l'HTP/IHC	32 (19,6%)
- Altération de l'état général	11 (6,8%)
Découverte fortuite	23 (14,1%)

Tableau 4 : Circonstances diagnostiques du CHC

* Au moins une échographie tous les ans, HTP : hypertension portale, IHC : insuffisance hépatocellulaire.

A noter que 30 patients qui avaient des nodules typiques en imagerie, ont eu une biopsie hépatique, 22 confirmaient également le diagnostic de CHC et 8 n'étaient pas contributives. Ainsi, une preuve formelle de CHC, soit par une imagerie typique ou par une confirmation histologique était apportée pour 127 patients (83,6%). Le diagnostic se basait sur une très forte suspicion clinico-radiologique sans aucune preuve diagnostique formelle chez 25 patients (16,4%) dont les caractéristiques sont détaillées par la figure 3.

Parmi les 11 patients qui n'avaient pas de cirrhose, 4 n'avaient pas eu de confirmation histologique avant traitement. Les critères de Barcelone, normalement applicables en cas de cirrhose, ont été appliqués pour 3 patients qui avaient une fibrose sévère F3. Pour un jeune patient (17 ans), une dégénérescence carcinomateuse était diagnostiquée sur la pièce d'hépatectomie pour adénome.

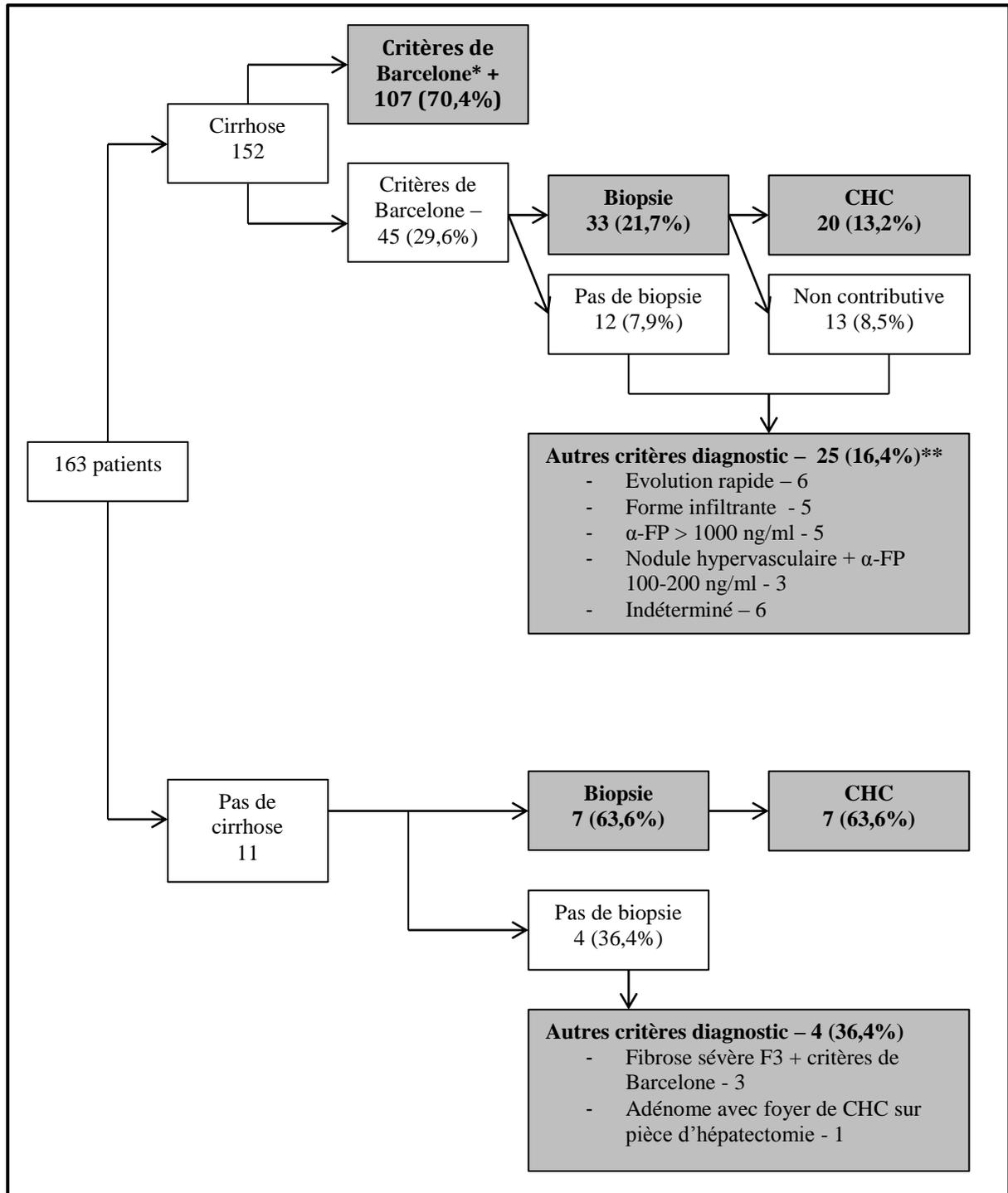


Figure 3 : Moyens diagnostiques du CHC.

* dont 10 patients qui avaient un nodule typique, mesurant entre 1 et 2 cm sur une imagerie, scanner ou IRM (critères de Barcelone modifiés).

**dont 6 patients chez qui une abstention thérapeutique était décidée quel que soit le diagnostic.

b) Stade tumoral au diagnostic

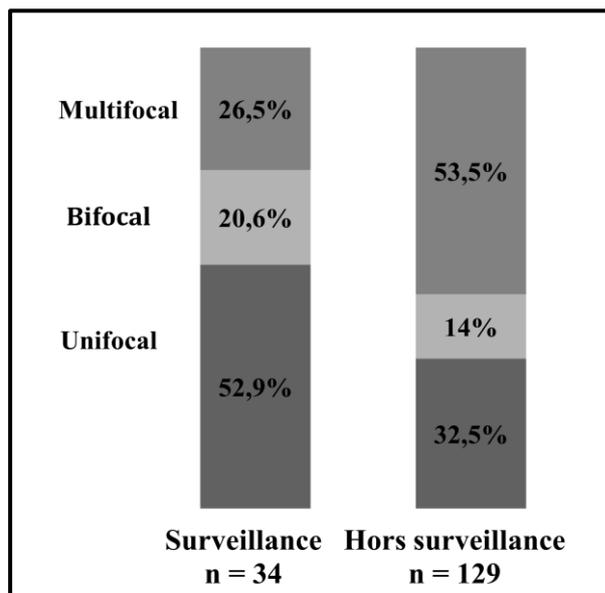
Classification de BCLC

La classification de BCLC s'appliquant uniquement pour les patients cirrhotiques, 152 patients ont pu être classés. Un stade 0 « très précoce » ou A « précoce » définissant les patients accessibles à un traitement curatif ont été retrouvés pour respectivement 9,2% et 27% des patients. Un stade B « intermédiaire » ou C « avancé » définissant les patients non accessibles à un traitement curatif ont été retrouvés pour respectivement 32,5% et 15,3% des patients. Un stade D « terminal » définissant les patients chez qui aucun traitement n'était réalisable était retrouvé pour 9,2% des patients. 11 patients (6,7%) non cirrhotiques n'ont pas pu être classés. Ainsi, théoriquement 84,1% des patients (stade BCLC 0 à C) auraient dû recevoir un traitement.

Critères de Milan

L'évaluation radiologique permettait de classer 65 patients (39,9%) dans les critères de Milan, parmi lesquels, 34 patients (20,9%) avaient moins de 65 ans et donc potentiellement candidats à une TH. Quatre-vingt dix-huit patients (60,1%) étaient hors critères de Milan.

Impact du dépistage



Parmi les 34 patients (20,9%) pour qui le CHC était diagnostiqué au cours d'un programme de surveillance d'hépatopathie chronique, 52,9% étaient unifocaux. Chez les 129 patients (79,1%) diagnostiqués hors surveillance, 53,5% étaient multifocaux (Figure 4)

Figure 4 : Stade tumoral au diagnostic chez les patients surveillés et non surveillés

B. La réunion de concertation pluridisciplinaire

Cent soixante-deux patients ont été initialement présentés lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire hebdomadaire d'hépatologie. Un des patients traités avait été initialement présenté à la RCP de cancérologie du CHD de La Roche-sur-Yon. Avant d'être présenté en RCP, 3 patients avaient déjà reçu un traitement par embolisation intra-artérielle en urgence en raison d'une rupture de nodule sous-capsulaire.

L'avis de la RCP (figure 5) était de traiter 139 patients et une abstention thérapeutique pour les 24 patients restants.

Le premier traitement proposé en RCP dépendait du stade tumoral au diagnostic, de la fonction hépatique et de l'état général du patient. Ainsi, ont été proposés :

- Une transplantation hépatique d'emblée pour 3 patients
- Une résection chirurgicale pour 16 patients
- Une radiofréquence pour 24 patients
- Une chimio-embolisation pour 70 patients (lipiodolée ou aux micro-billes chargées)
- Une radio-embolisation (à l'iode 131 ou à l'Yttrium) pour 3 patients
- Une chimiothérapie par Sorafénib pour 20 patients
- Une radiothérapie pour 3 patients.

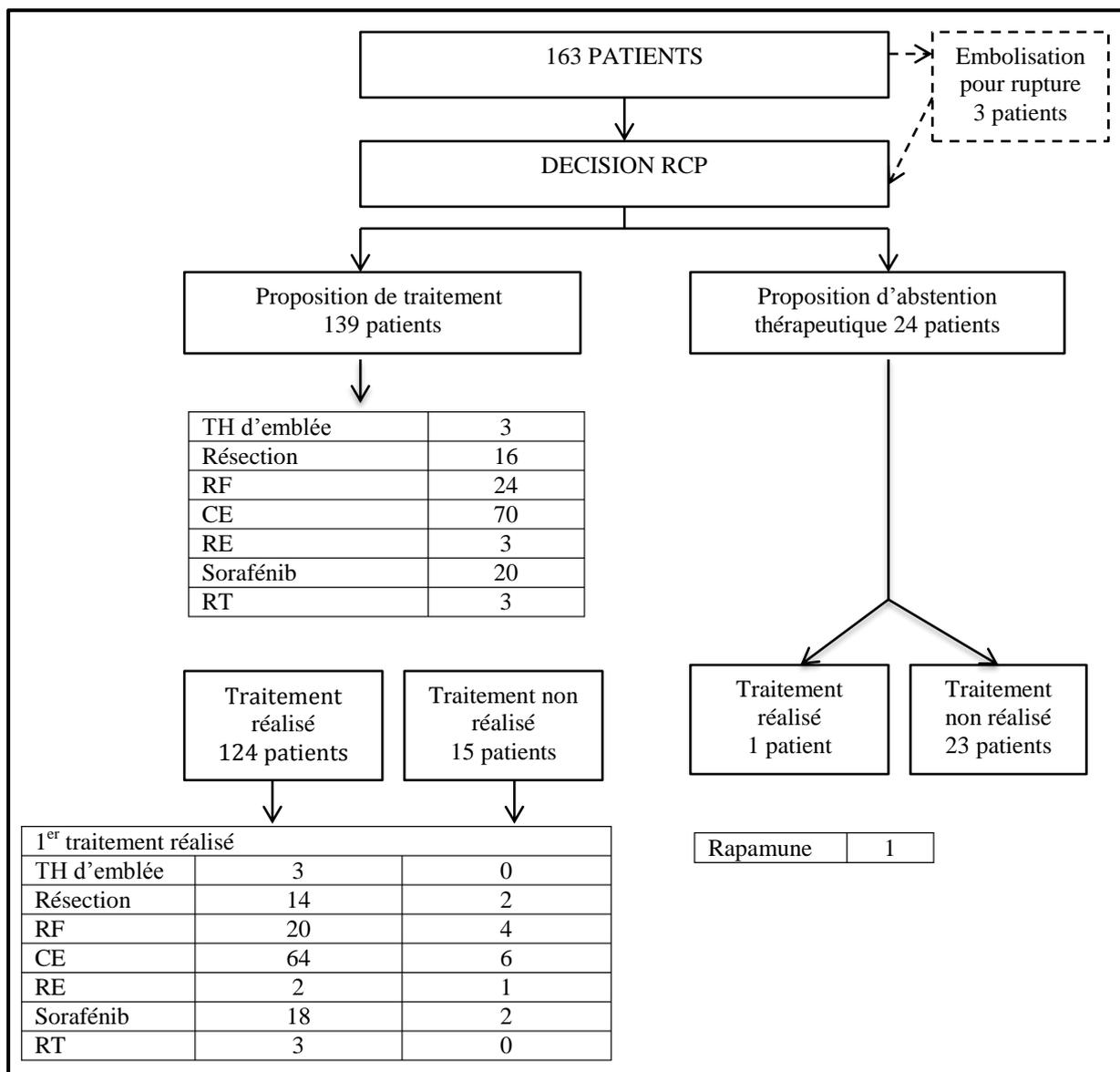


Figure 5 : Proposition de prise en charge lors de la RCP et prise en charge réalisée
 TH : transplantation hépatique ; RF : radiofréquence ; CE : chimioembolisation ; RE : radioembolisation ; RT : radiothérapie

Une transplantation hépatique a été envisagée pour 28 patients parmi lesquels 23 ont été vus en consultation dans un centre de référence pour la transplantation hépatique. Elle a été envisagée d'emblée pour 3 patients qui, en raison d'une fonction hépatique trop altérée, ne pouvait pas recevoir de traitement d'attente, chez 13 patients en 2^{ème} ligne après traitements d'attente et chez 12 patients hors critères de Milan après tentative de down-staging tumoral par d'autres traitements.

C. Les Traitements

1. Répartition des traitements

a) Lignes thérapeutiques

Les patients ont reçu au maximum 4 lignes thérapeutiques. Tous les patients traités, soit 125 patients (76,7%), ont reçu au moins un traitement de 1^{ère} ligne, puis 42 patients (25,2%) ont reçu une deuxième ligne, 11 patients (6,7%) ont reçu une troisième ligne et 3 patients (1,8%) ont reçu une quatrième ligne.

La première ligne thérapeutique a comporté jusqu'à 6 répétitions d'une même modalité de traitement, la 2^{ème} ligne jusqu'à 2 répétitions, la 3^{ème} et la 4^{ème} ligne n'ont comporté qu'une modalité de traitement. Tous les types de traitement réalisés ainsi que leur nombre sont détaillés dans le tableau 5.

Ligne de traitement(s)	1 ^{ère} ligne	2 ^{ème} ligne	3 ^{ème} ligne	4 ^{ème} ligne
Traitement	125/163 (76,7%)	42/125 (33,6%)	11/42 (26,2%)	3/11 (27,3%)
- Transplantation	3 (1,8%)	4 (2,4%)	2 (1,2%)	-
- Résection	14 (8,9%)	3 (1,8%)	-	-
- RF*	20 (12,3%)	11 (6,7%)	2 (1,2%)	-
- CE**	64 (39,3%)	5 (3%)	1 (0,6%)	-
- RE***	2 (1,2%)	3 (1,8%)	2 (1,2%)	1 (0,6%)
- Radiothérapie	3 (1,8%)	6 (3,7%)	1 (0,6%)	-
- Sorafénib	18 (11%)	9 (5,5%)	2 (1,2%)	1 (0,6%)
- Rapamune	1 (0,6%)	-	-	-
- Doxorubicine	-	1 (0,6%)	-	-
- Masitinib-	-	-	1 (0,6%)	-
- Gemox	-	-	-	1 (0,6%)
Abstention	38/125 (23,3%)	83/125 (66,4%)	31/42 (73,8%)	8/11 (72,7%)

Tableau 5 : Type de traitement réalisé de la 1^{ère} à la 4^{ème} ligne de traitement(s)

RF : radiofréquence, CE : chimio-embolisation, RE : radio-embolisation

* Réalisée jusqu'à 3 fois au cours d'une même ligne

** Réalisée jusqu'à 6 fois au cours d'une même ligne

*** Réalisée jusqu'à 2 fois au cours d'une même ligne

b) Traitements

En tout, chez 125 patients ayant reçu au moins un traitement, 254 séquences de traitement ont été réalisées. Pour la majorité, soit 53,9%, ces traitements étaient des chimio-embolisations. Le 2ème traitement le plus fréquent était la radiofréquence hépatique représentant 16,1% du nombre de traitements totaux.

Seuls les traitements loco-régionaux ont été répétés chez un même patient au cours d'une même ligne de traitement. Ainsi, 2 et 3 radiofréquences ont été réalisées chez 7 et 1 patients, 2, 3, 4, 5 et 6 chimio-embolisations ont été réalisées chez respectivement 16, 12, 6, 1 et 1 patients et 2 radio-embolisations pour 1 patient.

c) Premier traitement de première ligne

Le premier traitement réalisé était curatif dans 22,7% des cas, palliatif dans 54% et une abstention thérapeutique était effectuée dans 23,3% des cas (Figure 6).

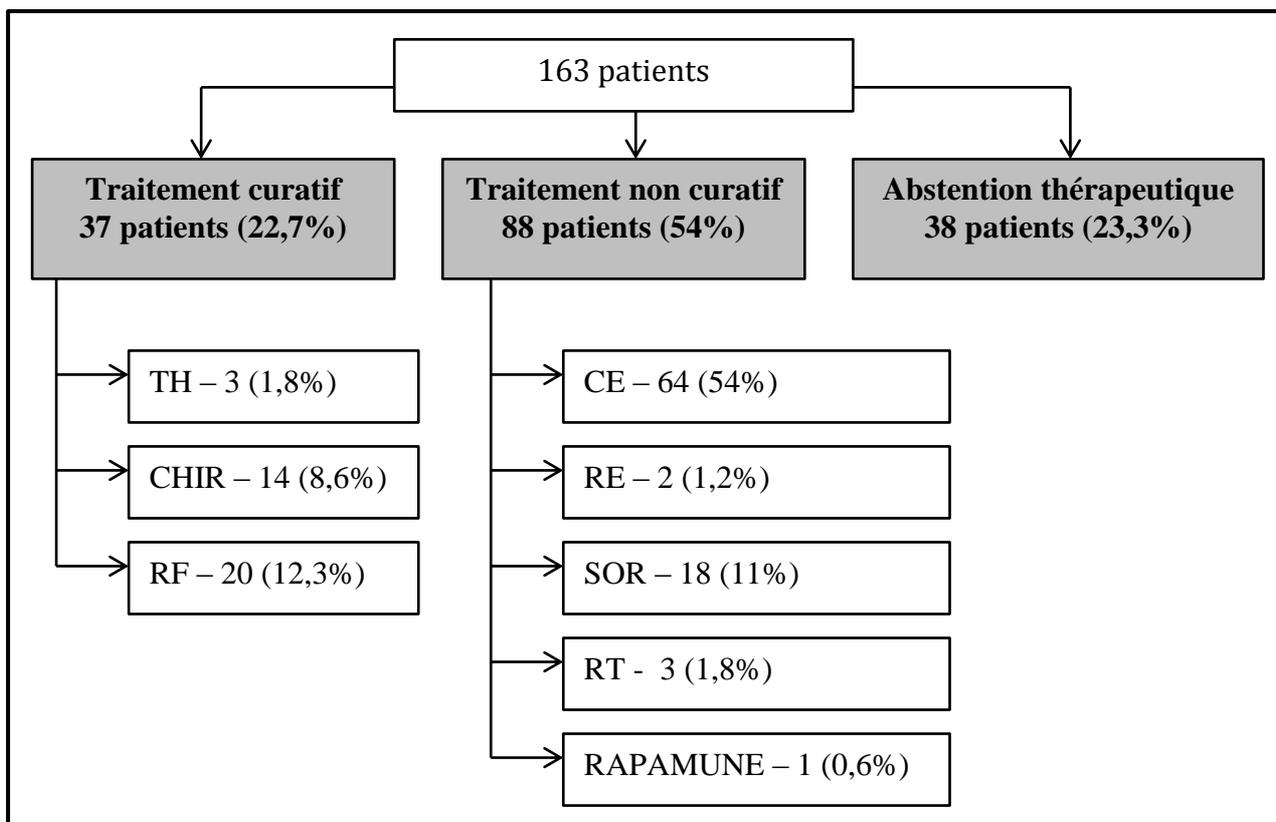


Figure 6 : Analyse du premier traitement réalisé

TH : transplantation hépatique ; CHIR : résection chirurgicale ; RF : radiofréquence ; CE : chimio-embolisation ; RE : radio-embolisation ; SOR : sorafénib ; RT : Radiothérapie externe

2. Efficacité

Après le premier traitement de 1^{ère} ligne parmi les 37 patients ayant reçu un traitement curatif, une RC était observée pour 28 patients (75,7%), parmi lesquels 9 (32,1%) ont rechuté (nouveau nodule pour 6 patients). Parmi les 88 patients ayant reçu un traitement palliatif, une RC était observée chez 12 patients (13,6%), parmi lesquels 8 (66,7%) ont rechuté.

Après 1 à 4 lignes thérapeutiques, une RC a pu être obtenue chez 66 des 125 patients traités (52,8%) et 59 patients (47,2%) étaient toujours en progression tumorale. A noter qu'une réponse partielle a été obtenue pour 7 patients (figure 7).

Parmi les 66 patients ayant eu une 1^{ère} RC, 27 patients (40,9%) ont récidivé : 24 patients après 1 ligne de traitement(s) et 3 après 2 lignes de traitements. Parmi les 20 patients qui ont de nouveau reçu un traitement, une RC a été obtenue chez 10 patients.

La deuxième récurrence concernait 4 patients parmi lesquels 2 ont de nouveau reçu un traitement permettant d'obtenir une RC chez 1 patient.

La récurrence se manifestait par : l'apparition de nouveaux nodules de CHC chez 18 patients (58,1%), une évolution du/des nodule(s) déjà traités chez 17 patients (54,8%), la détection de métastases à distance chez 5 patients (27,8%) et la détection d'une thrombose portale tumorale chez 1 patient (3,2%).

71% des patients récidivants avaient eu un traitement palliatif (dont 86,4% de CE) et 29% un traitement curatif (radiofréquence ou chirurgie).

A l'issue de la période d'observation, une rémission avait pu être obtenue chez 43 patients (26,4%), une progression chez 116 patients (71,2%) et 4 patients (2,4%) ont été perdus de vue (Figure 8).

Parmi les 43 patients pour qui la rémission était obtenue, 21 l'étaient après la réalisation d'un seul traitement (1^{er} traitement de 1^{ère} ligne). 35 (81,4%) avaient reçu des traitements curatifs (8 TH, 9 CHIRURGIE, 18 RF) et 8 (18,6%) des traitements non curatifs (6CE et 2RE). Parmi ces patients, 40 patients étaient encore vivants à la fin de la période d'étude. Les décès observés chez les 3 patients restants n'étaient pas directement liés au CHC (2 complications de la cirrhose et 1 cause extra-hépatique).

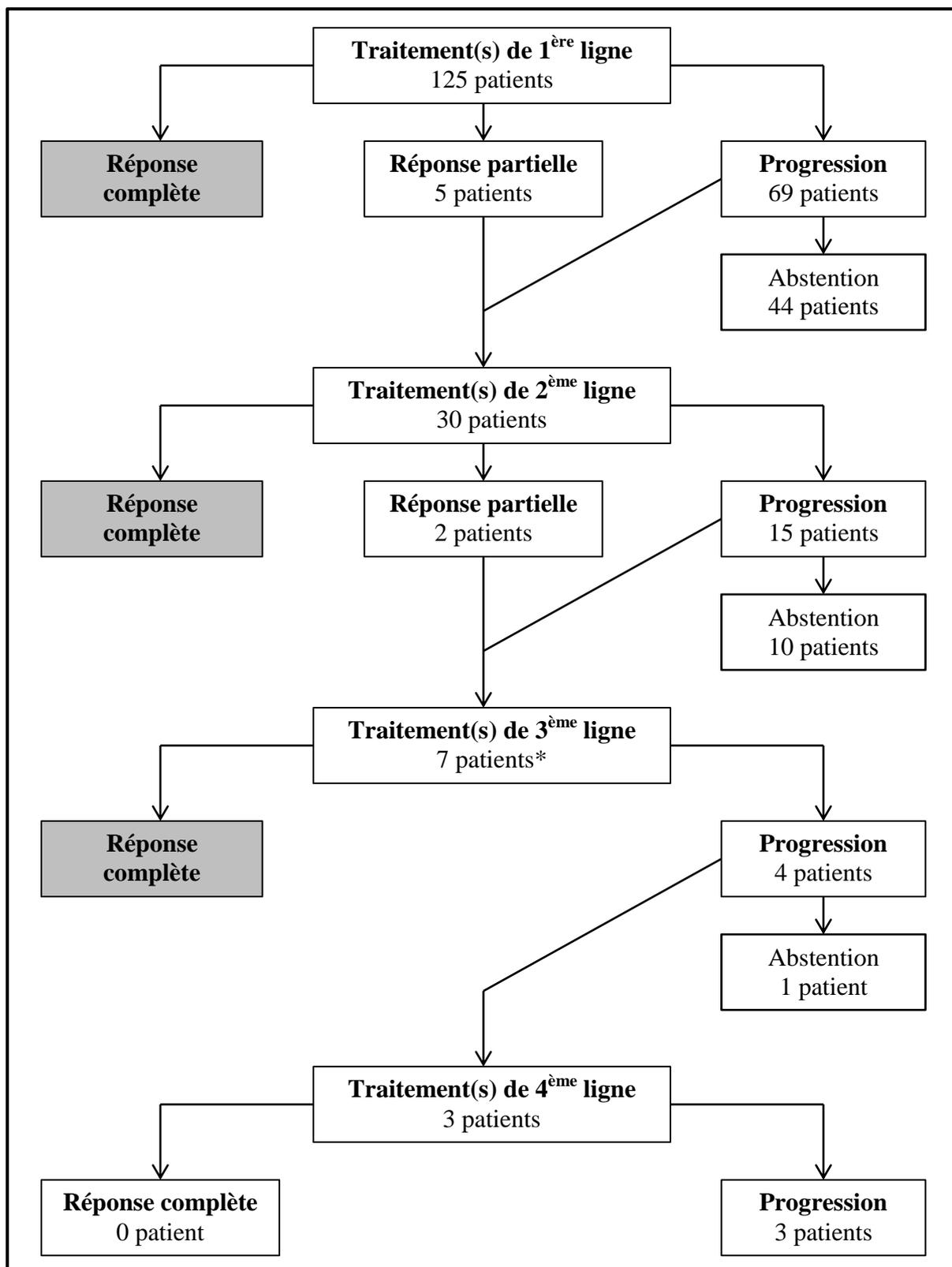


Figure 7 : Efficacité des traitements de la 1^{ère} à la 4^{ème} ligne.

* puis 1 perdu de vue.

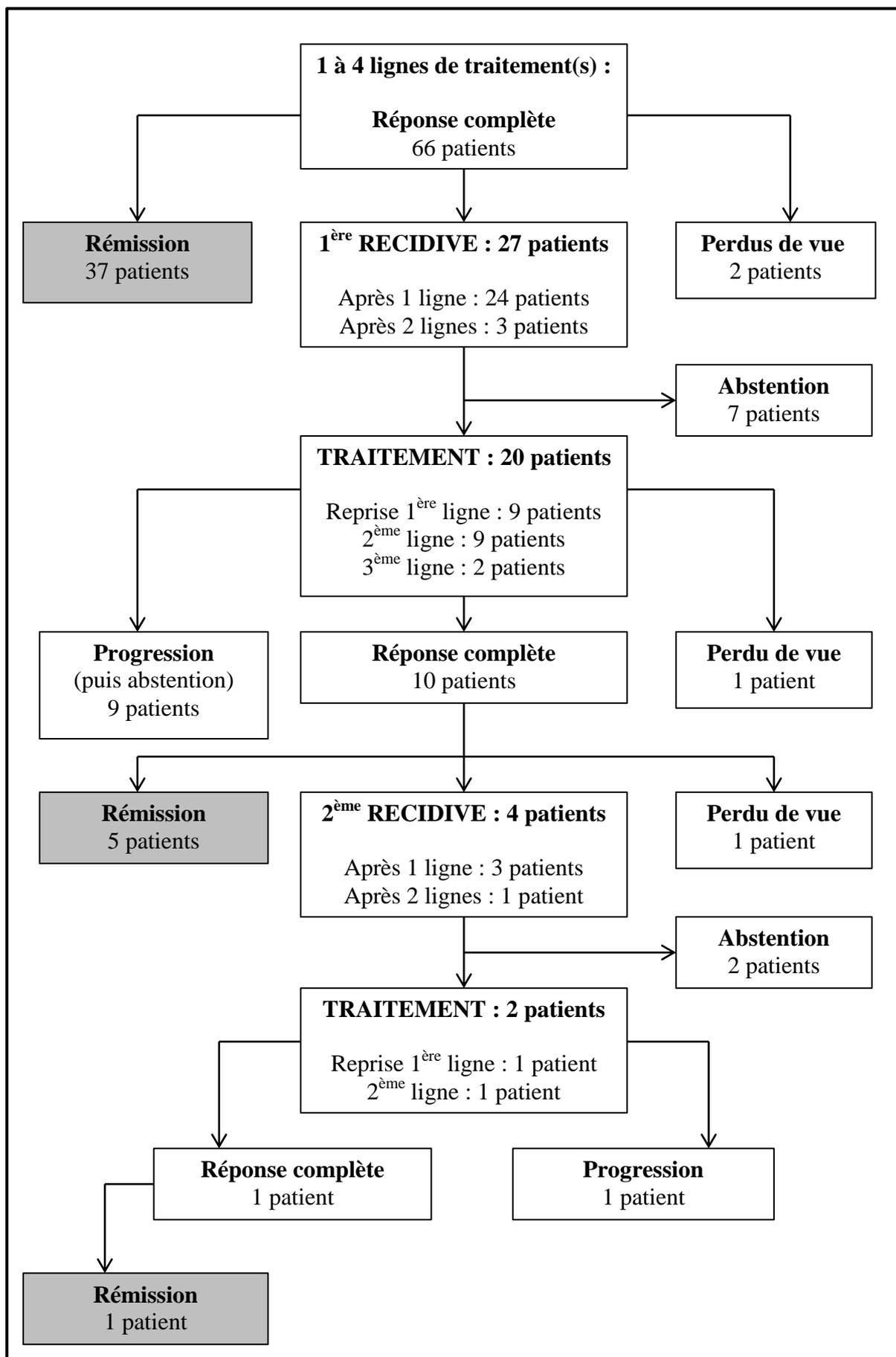


Figure 8 : Patients en réponse complète : traitements réalisés et leur efficacité après 1^{ère} et 2^{ème} récurrence.

3. Impact du dépistage

Chez les 32 patients diagnostiqués au cours d'un programme de surveillance, 37,5% ont pu avoir un traitement curatif contre 19% chez les patients non surveillés. De même seulement 12,5% de ces patients n'ont pas pu recevoir de traitement contre 26% des patients non surveillés.

Une RC était plus souvent obtenue chez les patients surveillés : 73,3% contre 46,3% chez les patients non surveillés ($p = 0,01$). De même, la proportion de patients en rémission était plus élevée chez les patients surveillés (50%) que chez les patients non surveillés (29,5%) ($p = 0,04$).

4. Transplantation hépatique

A l'issue de la période de suivi, une TH a été proposée pour 28 patients (17,2%), parmi lesquels 18 patients (11%) ont été inscrits sur liste de transplantation hépatique, 6 avaient préalablement reçu des traitements de down-staging. Parmi les 9 patients qui ont été transplantés, 6 avaient reçu des traitements d'attente. Parmi les 8 patients (4,9%) qui sont toujours sur liste d'attente, 7 ont reçu des traitements d'attente. Enfin, un patient est sorti de liste en raison de la découverte d'un cancer de l'œsophage (Figure 9).

Au total, la TH a concerné 5,5% du total des patients.

Une récurrence précoce du CHC a été constatée chez un patient transplanté.

5. Effets indésirables graves

Tous traitements confondus, 17 patients ont présenté des effets indésirables graves (10,4%) : 5 complications ischémiques, 3 sepsis, 4 décompensations hépatiques sévères, 5 complications respiratoires (pneumopathie, pneumothorax, fibrose pulmonaire) et 1 toxicité cutanée grade IV au Sorafénib.

6. Concordance décision RCP / 1^{er} traitement réalisé

Pour 136 patients (83,4%), le type de prise en charge réalisée respectait la décision de la RCP. Une discordance était retrouvée dans 27 situations (16,6%). Parmi les 139 patients chez qui un traitement actif avait été décidé, aucun traitement n'a été réalisé pour 15 patients en raison de :

- cirrhose restant décompensée pour 7 patients
- altération de l'état général rapide chez 3 patients
- un refus du patient dans 5 situations.

Dans 12 cas, en raison d'une évolution tumorale rapide contre-indiquant le traitement initialement proposé, un traitement d'efficacité attendue inférieure était réalisé :

- 4 patients devant recevoir une chimio-embolisation, ont finalement été traités par sorafénib,
- 4 patients devant avoir une radiofréquence et 4 patients une résection chirurgicale ont finalement reçu une chimio-embolisation.

Chez un patient, une chimiothérapie orale par Rapamune (inhibiteur de m-Tor) a été prescrite sans assentiment de la RCP.

7. Concordance stade BCLC / 1^{er} traitement réalisé

Cette évaluation a pu être réalisée pour les 152 patients ayant une cirrhose et détaillée dans le tableau 6.

La prise en charge était en accord avec le stade BCLC dans 59,9% des cas (91 patients). Cependant, pour 61 patients (40,1%), le traitement ne correspondait pas à celui attendu au regard de la classification BCLC. La discordance variait de 13,3% à 65,9% et concernait principalement les patients de stade précoce (A) de BCLC.

Classification de BCLC n (%)	BCLC 0 n = 15	BCLC A n = 44	BCLC B n = 53	BCLC C n = 25	BCLC D n = 15
Traitements curatifs :	11 (73,3%)	15 (34,1%)	3 (5,7%)	-	1(6,7%)
Transplantation	-	1	1	-	1
Résection	3	4	2	-	-
Radio-fréquence	8	10	-	-	-
Traitements palliatifs :	3 (20%)	26 (59,1%)	37(69,8%)	15(60%)	1(6,7%)
Chimio-embolisation	3	23*	30	3	-
Radio-embolisation	-	-	-	2	-
Radiothérapie	-	2	-	1	-
Sorafénib	-	1	7	8	1
Rapamune	-	-	-	1	-
Abstention thérapeutique	1(6,7%)	3(6,8%)	13(24,5%)	10(40%)	13(86,6)
Discordance prise en charge réalisée / stade BCLC	4 (26,7%)	29 (65,9%)	16 (30,2%)	10 (40%)	2 (13,3%)

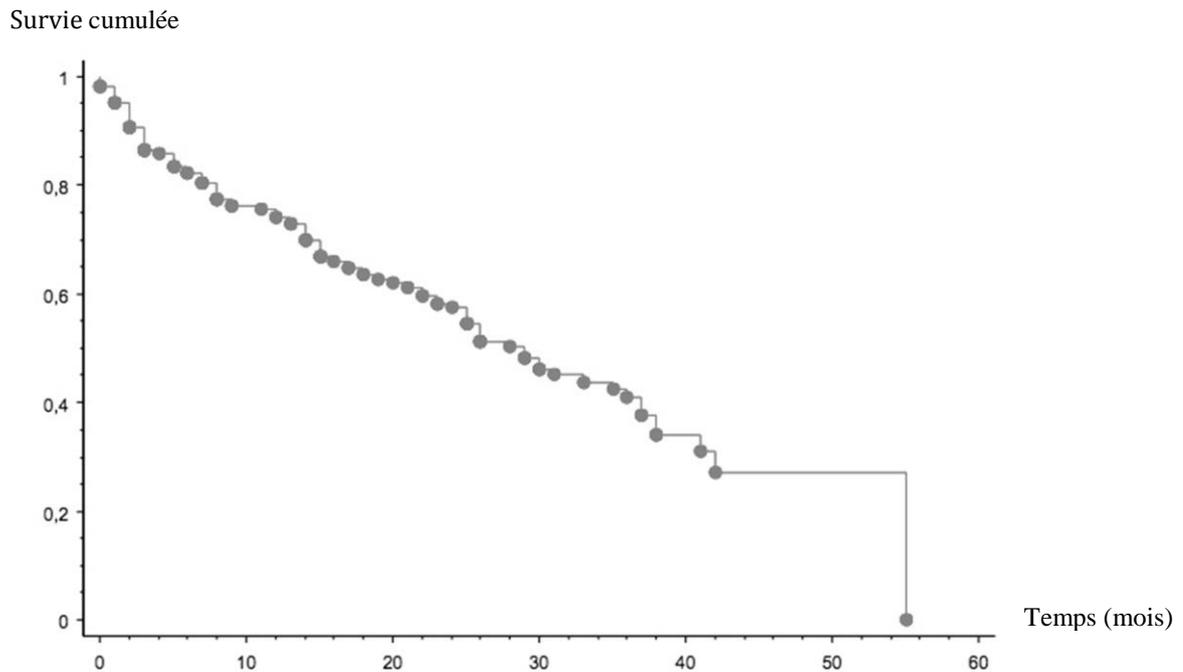
Tableau 6 : Analyse de la prise en charge et du taux de discordance en fonction du stade de BCLC.

*dont 4 réalisées en traitement d'attente d'une TH

D. Survie

A la fin de la période d'observation, en juin 2013, 91 patients (55,8%) étaient décédés et 72 patients étaient vivants (44,2%).

La survie globale, calculée à partir de la date de diagnostic initiale du CHC, quel que soit le traitement reçu, était de 74,2% à 1 an, 57,4% à 2 ans et 40,9% à 3 ans.



Survie	
à 1 an	74,2 %
à 2 ans	57,4 %
à 3 ans	40,9 %

Figure 10 : Courbe de survie globale selon Kaplan-Meier.

La survie dépendait du stade de la cirrhose et du CHC. Ainsi, une survie supérieure était observée chez les patients avec : un score Child-Pugh A, un CHC unilobaire gauche, des critères de Milan, une masse tumorale (somme des diamètres des principaux nodules) < 55mm, une α -FP < 10 ng/ml et un stade de BCLC 0 ou A.

Survie cumulée

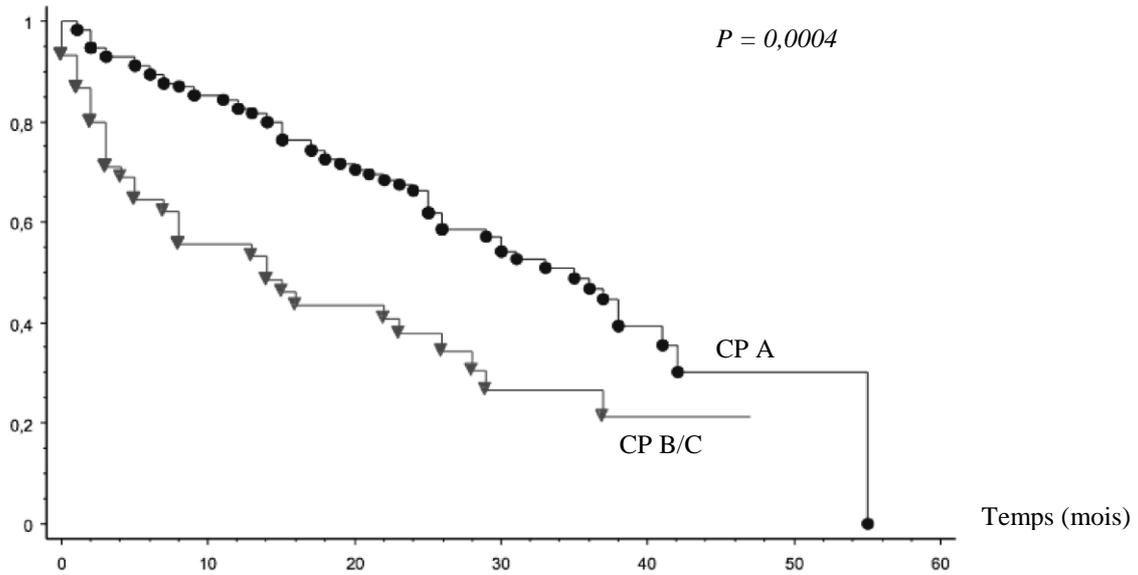


Figure 11 : Courbe de survie selon Kaplan-Meier, en fonction du score de Child-Pugh.

CP : Child-Pugh

	CP A	CP B
à 1 an	82,5 %	55,6 %
à 2 ans	66,5 %	37,8 %

Survie cumulée

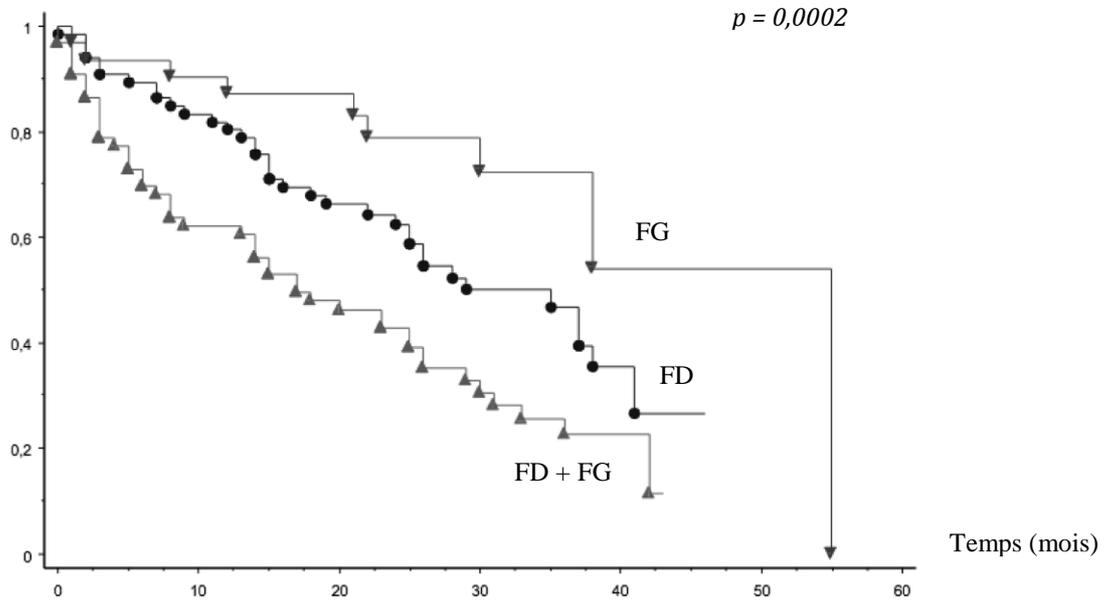


Figure 12 : Courbe de survie selon Kaplan-Meier, en fonction de la localisation tumorale

FD : unilobaire droit ; FG : unilobaire gauche ;
FD + FG : bilobaire

	FG	FG	FD+FG
à 1 an	87,1 %	80,3 %	62,1 %
à 2 ans	78,8 %	62,4 %	42,8 %

Survie cumulée

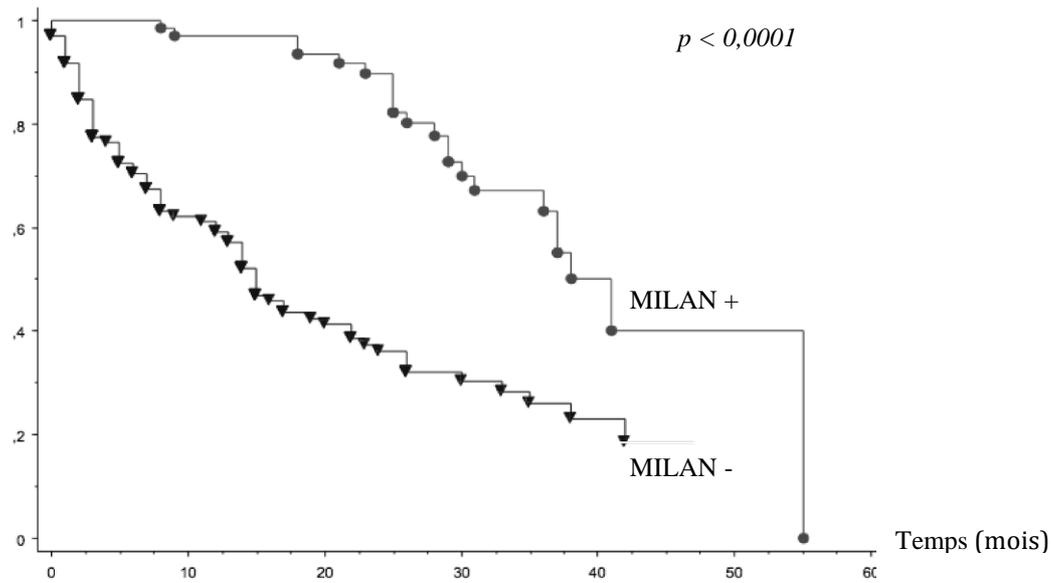


Figure 13 : Courbe de survie selon Kaplan-Meier, en fonction des critères de Milan

MILAN + : patients répondant aux critères de Milan, MILAN - : patients hors critères de Milan

	MILAN +	MILAN -
à 1 an	96,9 %	59,2 %
à 2 ans	89,8 %	36,1 %

Survie cumulée

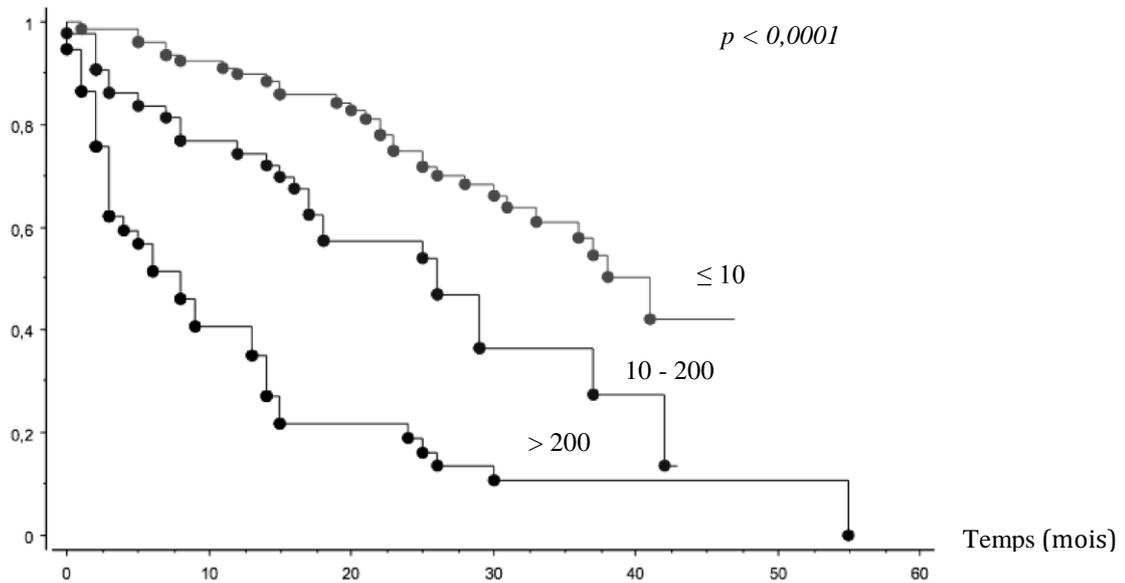


Figure 14 : Courbe de survie selon Kaplan-Meier, en fonction du taux d' α -foeto-proteine en ng/ml.

	≤ 10	10-200	> 200
à 1 an	89,7 %	74,4 %	40,5 %
à 2 ans	74,9 %	57,5 %	18,9 %

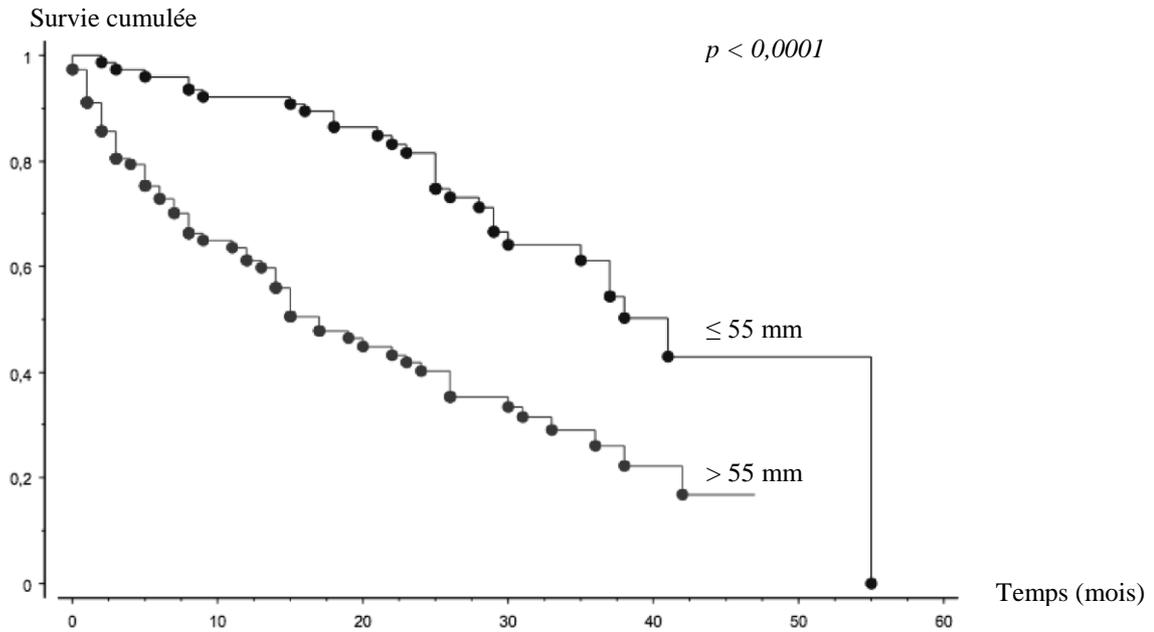


Figure 15 : Courbe de survie selon Kaplan-Meier, en fonction de la masse tumorale (somme des diamètres des nodules cibles).

Les deux groupes ont été séparés par la médiane.

	≤ 55mm	> 55mm
à 1 an	92,1 %	61 %
à 2 ans	81,5 %	59,8 %

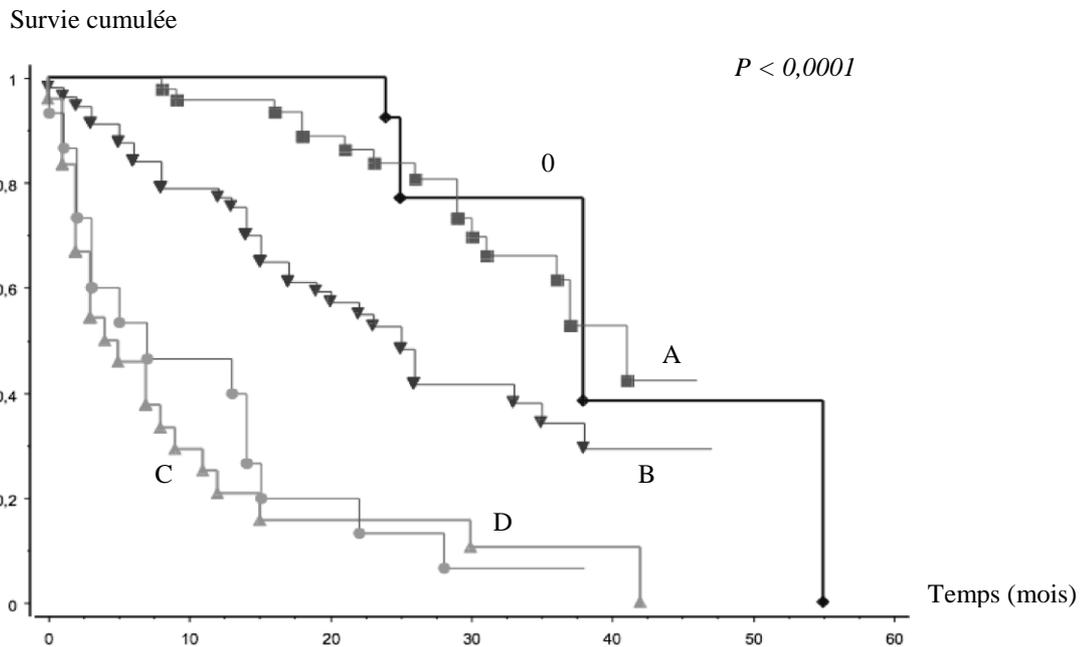


Figure 16 : Courbe de survie selon Kaplan-Meier, en fonction du stade de BCLC.

	0	A	B	C	D
A 1 an	100 %	95,8 %	77,2 %	20,8 %	46,7 %
A 2 ans	92,3 %	83,8 %	52,8 %	15,6 %	13,3 %

Le type de traitement réalisé et leur efficacité étaient également des facteurs pronostiques importants. Ainsi, les patients qui avaient pu recevoir un traitement curatif avaient une survie supérieure aux autres patients. En revanche, il n'apparaît pas de différence de survie entre les patients n'ayant pas été traités et les patients ayant été traités par des traitements palliatifs hors chimio ou radio-embolisation intra-artérielle (Sorafénib pour la plupart). Une survie supérieure était observée chez les patients en RC dès le premier traitement de première ligne.

Survie cumulée

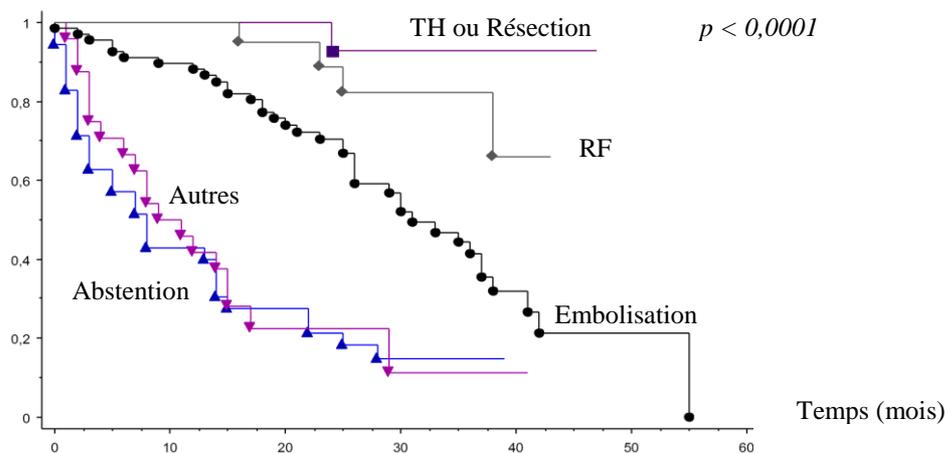


Figure 17 : Courbe de survie selon Kaplan-Meier en fonction de la prise en charge réalisée.

TH : Transplantation hépatique, RF : radiofréquence, Embolisation : comporte radio et chimio-embolisation, Autres : Sorafénib, Radiothérapie, autres chimiothérapies

	TH / Résection	RF	Embolisation	Autres	Abstention
à 1 an	100%	100 %	70,4 %	22,5 %	21,4 %
à 2 ans	92,9 %	88,2 %	88,1 %	41,7 %	42,9 %

Survie cumulée

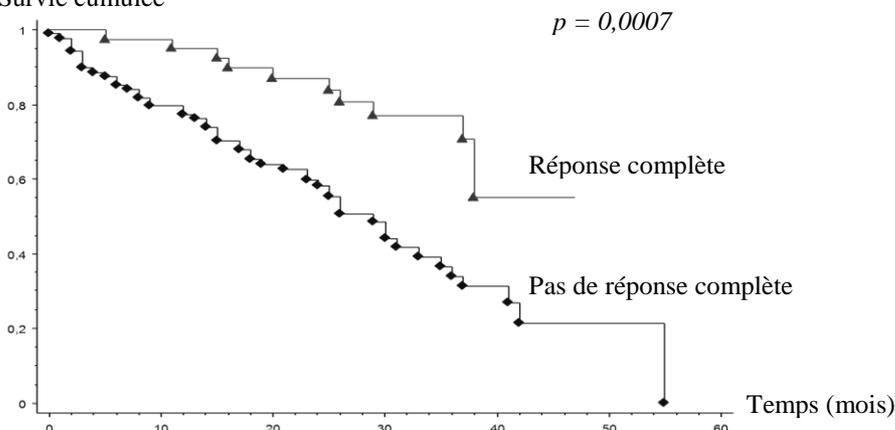


Figure 18 : Courbe de survie selon Kaplan-Meier en fonction de l'obtention d'une réponse complète après le 1^{er} traitement réalisé.

	RC	Pas de RC
à 1 an	95 %	77,3 %
à 2 ans	86,8 %	58,3 %

IV. DISCUSSION

Dans cette étude rétrospective de 163 patients atteints de CHC consécutivement pris en charge dans notre centre, nous avons observé plusieurs points marquants:

- Le diagnostic de CHC n'a été porté au cours d'un examen de surveillance que dans 21% des cas.
- Les critères diagnostiques non invasifs de Barcelone, y compris la version révisée de 2012, n'ont permis d'établir le diagnostic de CHC que dans 70,3% des cas.
- Le stade BCLC a une valeur pronostique utile mais, notamment pour les patients stade A, les traitements recommandés curatifs ne pouvaient être mis en œuvre que dans 37,5% des cas.
- Les patients atteints de CHC ont reçu un traitement curatif dans moins d'un cas sur 4 (23%) et un traitement dit palliatif dans 54% des cas (dont une CEL dans 73% des cas). Dans 23% des cas, aucun traitement actif n'a été mis en œuvre.
- Les traitements réalisés avaient une efficacité limitée. Le taux de rémission était faible : 48% des patients ont eu une réponse complète après une ou plusieurs lignes de traitement et celle-ci s'est maintenue jusqu'au terme du suivi dans 26% des cas.
- La transplantation hépatique, qui constitue le meilleur traitement du CHC, a été finalement peu réalisée : 9 patients (5,5%) ont été transplantés et 4,9% sont toujours sur liste de TH alors que cette option a toujours été envisagée.
- Une survie globale était de 74% à 1 an et 57% à 2 ans. Elle était corrélée à la fonction hépatique et aux caractéristiques de la tumeur : localisation unilobaire gauche, masse tumorale ≤ 55 mm, un taux d' α FP ≤ 10 ng/mL. Les patients qui accédaient à un traitement curatif, (TH, chirurgie ou RF), et ceux qui avaient une réponse complète après le premier traitement réalisé avaient une meilleure survie. La classification BCLC avait un intérêt pronostique réel mais nous n'avons pas observé de différence entre le stade 0 et le stade A, d'une part, entre le stade C et le stade D, d'autre part.

Nous avons observé un syndrome métabolique chez un patient sur deux : 73% d'entre eux avaient un diabète de type 2. Les études récemment publiées mettent clairement en évidence un sur-risque de CHC chez les patients obèses et diabétiques de type 2 (5,6). Ce sur-risque semble exister même en l'absence d'hépatopathie chronique. Comme cela a déjà été rapporté (56), le syndrome métabolique était ici majoritairement retrouvé en association avec

d'autres causes de cirrhose, suggérant un effet cumulatif avec les autres facteurs de risque. Il était retrouvé comme seule étiologie dans seulement 7% des situations (6 patients).

Dans notre étude, un patient sur deux avait une cirrhose connue lors du diagnostic du CHC. Parmi eux, un dépistage régulier du CHC (défini par au moins une échographie par an) était effectué une fois sur deux. Finalement, seulement 21% des CHC étaient diagnostiqués au cours d'un programme de dépistage. Dans notre étude, un traitement curatif a pu être réalisé chez 23% des patients et 26% des patients étaient en rémission à la fin de la période d'observation. En revanche, dans le groupe de patients chez qui le CHC était diagnostiqué par un examen de dépistage, un traitement curatif a pu être réalisé dans 37% des cas et une rémission était obtenue chez 50 % des patients.

Les études réalisées sur le dépistage montrent l'impact positif d'un dépistage non invasif du CHC par la réalisation d'une échographie hépatique tous les 6 mois. Plus le CHC est diagnostiqué à un stade précoce, plus la réalisation de traitements curatifs est possible et plus le bénéfice de survie est important (11,12). La baisse de l'observance à long terme vis-à-vis des examens de surveillance itératifs peut être liée à une lassitude des patients. Il serait sans doute utile chez les patients cirrhotiques, d'utiliser les facteurs prédictifs du risque de CHC pour adapter au mieux le rythme de surveillance et améliorer l'observance : surveillance rapprochée des groupes à risque élevé ou surveillance moins contraignante des patients à faible de développer un CHC. Une étude prospective espagnole sur 463 patients cirrhotiques permettait d'identifier 4 facteurs prédictifs indépendants de CHC : âge > 55 ans, anticorps anti-VHC positif, TP < 75% et plaquettes < 75 000, afin de définir un score permettant de classer deux populations à faible et haut risque de CHC (57). En France, la cohorte ANRS multicentrique CirVir, incluant 1823 patients ayant une cirrhose virale, a permis d'identifier les facteurs associés à la survenue d'un CHC suivant : l'âge, le taux de plaquettes, une charge virale positive à l'inclusion. Avec le même objectif, la cohorte CIRRAL, incluant des patients présentant une cirrhose alcoolique est actuellement en cours.

Nous avons par ailleurs pu identifier des difficultés à effectuer le diagnostic de CHC. Chez les patients cirrhotiques, un diagnostic de certitude était possible dans 84% des cas : 70% par les critères non invasifs de Barcelone et 13% par une biopsie hépatique. Les critères non invasifs permettent une épargne du nombre de biopsies hépatiques réalisées. Lorsqu'elle était réalisée, la biopsie hépatique permettait le diagnostic de CHC dans 61% des cas. Elle n'était pas contributive dans 39% des cas. Ainsi, en l'absence de critères diagnostiques

validés (16,4% des patients), le diagnostic de CHC a été posé de façon consensuelle sur des critères hautement probabilistes tels que : une croissance tumorale sur deux imageries successives, de forts taux d' α -FP ou un aspect de CHC infiltrant. Les critères de diagnostic non invasif ne sont pas applicables à tous les patients, il reste donc une place pour la biopsie hépatique. Elle est justifiée par le fait qu'il existe de nombreux diagnostics possibles en cas de nodule sur cirrhose (58). Ainsi, l'absence de diagnostic histologique expose au risque d'erreurs diagnostiques avec d'autres tumeurs malignes notamment le cholangiocarcinome. Dans ce cas, le traitement et le pronostic sont différents de celui du CHC et la place de la TH est limitée car il y a un risque majeur de récurrence (59). Certaines tumeurs hépatiques bénignes (comme les hémangiomes) sont parfois difficiles à différencier d'un CHC en cas de cirrhose. Enfin, la biopsie hépatique, permettrait également l'identification de facteurs histopronostiques utiles pour l'évaluation et la recherche (17,60). Ces difficultés exposent au risque d'errance diagnostique et donc au retard de traitement. L'éventuelle extension des critères de diagnostic non invasif ou l'utilisation d'autres techniques d'imagerie (TEP) pourraient être utiles.

La prise en charge du CHC repose sur la classification de BCLC (18) qui permet de choisir entre traitement curatif ou palliatif. Une étude italienne récente montrait que 40% des patients stade BCLC A n'avaient pas reçu de traitement curatif (61). Dans notre étude, il y avait fréquemment une discordance (43%) entre le stade de BCLC et le premier traitement réalisé. Cette discordance concernait majoritairement les patients de stade BCLC A (tumeur unique > 2cm ou 3 nodules < 3cm, CHILD-PUGH A et parfait état général). Parmi ces patients normalement éligibles à un traitement curatif, un traitement palliatif a été réalisé dans 65% des cas. Un patient sur deux BCLC A a été traité par chimio-embolisation. Cette discordance peut être liée, d'une part, à une certaine hétérogénéité au sein de ce groupe (en terme de fonction hépatique, d'hypertension portale et de nombre de nodules) et, d'autre part, aux limites des traitements curatifs.

Tous les patients ne sont pas éligibles à une transplantation hépatique pour d'autres raisons : abstinence nécessaire vis-à-vis de l'alcool, âge inférieur à 65 ans, absence de contre-indications potentielles liées à l'état général et aux comorbidités. Une chirurgie hépatique majeure n'est envisageable chez les patients atteints de cirrhose que si la tumeur a une localisation unilobaire et en l'absence d'hypertension portale. Même si ces critères sont débattus (62), il y a en effet un risque de décompensation hépatique majeure. Il y a également des limites à la destruction percutanée par RF. Pour les formes trifocales, un traitement des 3

sites est rarement réalisé et certains nodules peuvent avoir des localisations difficilement accessibles ou à haut risque de complications. Enfin certains CHC peuvent être rapidement évolutifs, ne permettant pas, le jour venu, de réaliser le traitement prévu.

Le stade B de BCLC est également un groupe hétérogène. En effet, dans notre étude, parmi les 53 patients de ce groupe (hors critères de Milan), une TH a été envisagée pour 12 patients. Après down-staging, 4 patients ont été transplantés et 3 sont toujours la liste d'attente. Ainsi certains patients de ce groupe, peuvent être considérés comme « potentiellement » curatifs. Une étude italienne (63) a proposé une sous-classification du stade B en 4 sous-stades : B1 à B4 en fonction du score de Child-Pugh, des critères étendus de TH « Up-To-Seven » (20) et de l'état général. Ainsi les patients stade BCLC B1 (bonne fonction hépatique, excellent état général et hors critères de Milan mais répondant aux critères Up-To-Seven), pourraient être accessibles soit à un traitement combiné par CEL et RF, qui pourrait être efficace pour des tumeurs de plus de 3 cm (52), soit à une TH avec ou sans down-staging par CEL. Les possibilités de down-staging offertes par les traitements locaux-régionaux devraient donc modifier les stratégies thérapeutiques.

Enfin, nous avons observé une survie similaire chez les patients stade C et ceux de stade D de BCLC. Notre étude ne montrait pas d'impact du traitement reçu dans le groupe C, le plus souvent du sorafenib.

Un traitement à visée curative a pu être réalisé dans 23% des situations. Une rechute a été observée chez 32% de ces patients. Il s'agissait de nouveaux nodules de CHC dans 2 cas sur 3. La cirrhose est considérée comme un état « pré-cancéreux » et, en dehors des patients transplantés, la survenue de nouveaux nodules tumoraux est fréquente. La TH est le traitement idéal du CHC. L'accessibilité à une TH reste marginale du fait de critères limitants déjà évoqués (9,19) et de la pénurie de greffons. Dans notre centre, non transplanteur, une TH a cependant été envisagée chez 28 patients (17%), 18 patients (11%) ont été inscrits sur la liste et finalement 9 patients ont été transplantés (5,5%).

A la fin de la période d'observation, le taux de rémission après une ou plusieurs lignes de traitement était faible et ne concernait que 26% des patients. Parmi eux, 81% avaient reçu un traitement curatif et 19% un traitement palliatif (chimio-embolisation ou radio-embolisation). Les patients en rémission après la réalisation du premier traitement de 1^{ère} ligne avaient une survie à 1 et 2 ans plus élevée que les patients qui avaient reçu plusieurs

séquences de traitement.

Le faible taux de rémission prolongée, la difficulté à obtenir une rémission et le taux important de rechutes peuvent s'expliquer par des erreurs de « staging » initial mais aussi par des difficultés d'évaluation radiologique de la réponse aux traitements. En effet, à l'inverse de la majorité des tumeurs solides, la réponse aux traitements locaux-régionaux du CHC n'est pas définie par la diminution de la taille tumorale mais par la diminution de la portion « viable » de la tumeur traitée, évaluée notamment par la disparition du rehaussement au temps artériel. Au scanner, une fixation lipiodolée intense, bien que corrélée au degré de nécrose (41) peut masquer un éventuel résidu péri-tumoral. L'IRM peut être utile dans cette situation car le lipiodol affecte peu le signal IRM. Cependant, devant un rehaussement péri-tumoral en IRM, la distinction entre un résidu tumoral et des lésions bénignes, telles qu'un tissu de granulation adjacent ou un éventuel shunt artério-porte, n'est pas toujours aisée (64,65) amenant bien souvent à un sur-traitement des patients. Des difficultés similaires peuvent être rencontrées après une embolisation aux billes chargées (DC-BEADS) ou après une RF.

Afin d'améliorer cette évaluation, d'autres examens tels que l'échographie de contraste (66), ou encore l'IRM de diffusion, évaluant les mouvements des molécules d'eau au sein de la tumeur et de nouveaux produits de contraste, par exemple le Gb-EOB-DTPA, spécifiques du tissu hépatique (67) pourraient être une aide. Cependant, il existe encore peu d'études concernant ces nouveaux moyens et leur validation nécessiterait des études prospectives plus larges.

Dans une période où l'imagerie et la thérapeutique des tumeurs solides progressent rapidement, notre étude avait pour objectif principal d'évaluer la prise en charge diagnostique et thérapeutique du CHC. Elle nous a permis d'identifier les difficultés de sa prise en charge au quotidien. Les critères diagnostiques de Barcelone ne peuvent pas être appliqués chez tous les patients et la biopsie hépatique n'est pas toujours réalisable ou performante. L'évaluation de nouveaux critères diagnostiques est indispensable. La classification BCLC, pronostique et thérapeutique, a également des limites et une révision des critères serait utile. Beaucoup de patients sont traités de façon multimodale, permettant des réponses complètes ou partielles. Les possibilités de down-staging apportées par les traitements loco-régionaux, considérés comme palliatifs, devraient intégrer les stratégies thérapeutiques. Ainsi, les référentiels internationaux, publiés par l'EASL et l'AASLD, guidant la prise en charge du CHC sont

utiles mais ne permettent pas de couvrir tous les besoins. Enfin, l'utilisation de nouvelles méthodes d'imagerie, comme l'IRM de diffusion ou la TEP, devrait permettre d'améliorer le diagnostic initial mais aussi l'évaluation de la réponse aux traitements réalisés.

V. BIBLIOGRAPHIE

1. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012;142:1264–1273.
2. Trinchet J-C, Alperovitch A, Bedossa P, Degos F, Hainaut P, Beers BV. Epidemiology, prevention, screening and diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Bull Cancer* 2009;96:35–43.
3. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, *et al.* The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113–21.
4. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA-R, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:1972–8.
5. Chen H-F, Chen P, Li C-Y. Risk of malignant neoplasms of liver and biliary tract in diabetic patients with different age and sex stratifications. *Hepatology* 2010;52:155–63.
6. Polesel J, Zucchetto A, Montella M, Dal Maso L, Crispo A, La Vecchia C, *et al.* The impact of obesity and diabetes mellitus on the risk of hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO* 2009;20:353–7.
7. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908–43.
8. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010;30:3–16.
9. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, *et al.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012;143:986–994.
10. Trinchet J-C, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, *et al.* Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011;54:1987–97.
11. Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, Grignaschi A, Mirici-Cappa F, Del Poggio P, *et al.* Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol* 2010;53:291–7.
12. Cucchetti A, Trevisani F, Cescon M, Ercolani G, Farinati F, Poggio PD, *et al.* Cost-effectiveness of semi-annual surveillance for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients of the Italian Liver Cancer population. *J Hepatol* 2012;56:1089–96.
13. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Massironi S, Colucci A, Conte D, *et al.* Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101:513–23.

14. Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208–36.
15. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, 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;35:421–30.
16. Caturelli E, Solmi L, Anti M, Fusilli S, Roselli P, Andriulli A, *et al.* Ultrasound guided fine needle biopsy of early hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis: a multicentre study. *Gut* 2004;53:1356–62.
17. Llovet JM, Paradis V, Kudo M, Zucman-Rossi J. Tissue biomarkers as predictors of outcome and selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant* 2011;17:67–71.
18. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329–38.
19. 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;334:693–9.
20. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, *et al.* Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:35–43.
21. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Hadni-Bresson S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, *et al.* Impact of UCSF criteria according to pre- and post-OLT tumor features: analysis of 479 patients listed for HCC with a short waiting time. *Liver Transplant* 2006;12:1761–9.
22. Cherqui D, Laurent A, Mocellin N, Tayar C, Luciani A, Van Nhieu JT, *et al.* Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma: long-term survival and role of secondary liver transplantation. *Ann Surg* 2009;250:738–46.
23. Eguchi S, Kanematsu T, Aii S, Omata M, Kudo M, Sakamoto M, *et al.* Recurrence-free survival more than 10 years after liver resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2011;98:552–7.
24. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, Cescon M, Ravaioli M, La Barba G, *et al.* Impact of model for end-stage liver disease (MELD) score on prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Liver Transplant* 2006;12:966–71.
25. Cho YB, Lee KU, Lee HW, Cho E-H, Yang S-H, Cho JY, *et al.* Anatomic versus non-anatomic resection for small single hepatocellular carcinomas. *Hepatogastroenterology* 2007;54:1766–9.

26. Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H, Matsuyama Y, Aoki T, Minagawa M, *et al.* Prognostic impact of anatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2005;242:252–9.
27. Tanaka K, Shimada H, Matsumoto C, Matsuo K, Nagano Y, Endo I, *et al.* Anatomic versus limited nonanatomic resection for solitary hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2008;143:607–15.
28. 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;237:208–17.
29. Yoo H, Kim JH, Ko G-Y, Kim KW, Gwon DI, Lee S-G, *et al.* Sequential transcatheter arterial chemoembolization and portal vein embolization versus portal vein embolization only before major hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1251–7.
30. Chen M-S, Li J-Q, Zheng Y, Guo R-P, Liang H-H, Zhang Y-Q, *et al.* A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006;243:321–8.
31. Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, *et al.* A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010;252:903–12.
32. Lo C-M, Ngan H, Tso W-K, Liu C-L, Lam C-M, Poon RT-P, *et al.* Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164–71.
33. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429–42.
34. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, *et al.* Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734–9.
35. Boulin M, Guiu S, Chauffert B, Aho S, Cercueil J-P, Ghiringhelli F, *et al.* Screening of anticancer drugs for chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Drugs* 2011;22:741–8.
36. Kan Z, McCuskey PA, Wright KC, Wallace S. Role of Kupffer cells in iodized oil embolization. *Invest Radiol* 1994;29:990–3.
37. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, *et al.* Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:41–52.

38. Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, de Lope CR, Tremosini S, *et al.* Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatology* 2012;56:1330–5.
39. Herber S, Biesterfeld S, Franz U, Schneider J, Thies J, Schuchmann M, *et al.* Correlation of multislice CT and histomorphology in HCC following TACE: predictors of outcome. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31:768–77.
40. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30:52–60.
41. Golfieri R, Cappelli A, Cucchetti A, Piscaglia F, Carpenzano M, Peri E, *et al.* Efficacy of selective transarterial chemoembolization in inducing tumor necrosis in small (<5 cm) hepatocellular carcinomas. *Hepatology* 2011;53:1580–9.
42. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, *et al.* Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:6–25.
43. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, Wang E, Riaz A, Ryu RK, *et al.* Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;140:497–507.
44. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, *et al.* Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010;138:52–64.
45. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, Ezziddin S, *et al.* Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology* 2011;54:868–78.
46. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, *et al.* Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378–90.
47. Lencioni R, Kudo M, Ye S-L, Bronowicki J-P, Chen X-P, Dagher L, *et al.* First interim analysis of the GIDEON (Global Investigation of therapeutic decisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafenib) non-interventional study. *Int J Clin Pract* 2012;66:675–83.
48. Seo YS, Kim M-S, Yoo SY, Cho CK, Choi CW, Kim JH, *et al.* Preliminary result of stereotactic body radiotherapy as a local salvage treatment for inoperable hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2010;102:209–14.
49. Louis C, Dewas S, Mirabel X, Lacornerie T, Adenis A, Bonodeau F, *et al.* Stereotactic radiotherapy of hepatocellular carcinoma: preliminary results. *Technol Cancer Res Treat* 2010;9:479–87.

50. Price TR, Perkins SM, Sandrasegaran K, Henderson MA, Maluccio MA, Zook JE, *et al.* Evaluation of response after stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2012;118:3191–8.
51. Nowak AK, Chow PKH, Findlay M. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a review. *Eur J Cancer* 2004;40:1474–84.
52. Peng Z-W, Zhang Y-J, Chen M-S, Xu L, Liang H-H, Lin X-J, *et al.* Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2013;31:426–32.
53. Shibata T, Isoda H, Hirokawa Y, Arizono S, Shimada K, Togashi K. Small hepatocellular carcinoma: is radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization more effective than radiofrequency ablation alone for treatment? *Radiology* 2009;252:905–13.
54. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso M del C, Sala M, *et al.* Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999;29:62–7.
55. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:519–24.
56. Regimbeau JM, Colombat M, Mognol P, Durand F, Abdalla E, Degott C, *et al.* Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant* 2004;10:S69–73.
57. Velázquez RF, Rodríguez M, Navascués CA, Linares A, Pérez R, Sotorríos NG, *et al.* Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2003;37:520–7.
58. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, *et al.* Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47:97–104.
59. Vallin M, Sturm N, Lamblin G, Guillaud O, Hilleret M-N, Hervieu V, *et al.* Unrecognized intrahepatic cholangiocarcinoma: an analysis of 993 adult cirrhotic liver explants. *Clin Transplant* 2013;27:403–9.
60. Jonas S, Bechstein WO, Steinmüller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, *et al.* Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001;33:1080–6.
61. Borzio M, Fornari F, De Sio I, Andriulli A, Terracciano F, Parisi G, *et al.* Adherence to American Association for the Study of Liver Diseases guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: results of an Italian field practice multicenter study. *Future Oncol* 2013;9:283–94.

62. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, *et al.* Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134:1908–16.
63. Bolondi L, Burroughs A, Dufour J-F, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F, *et al.* Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis* 2012;32:348–59.
64. Kim KW, Lee JM, Choi BI. Assessment of the treatment response of HCC. *Abdom Imaging* 2011;36:300–14.
65. Minami Y, Kudo M. Therapeutic response assessment of transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: ultrasonography, CT and MR imaging. *Oncology* 2013;84:58–63.
66. Kono Y, Lucidarme O, Choi S-H, Rose SC, Hassanein TI, Alpert E, *et al.* Contrast-enhanced ultrasound as a predictor of treatment efficacy within 2 weeks after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2007;18:57–65.
67. Sun HY, Lee JM, Shin CI, Lee DH, Moon SK, Kim KW, *et al.* Gadoteric acid-enhanced magnetic resonance imaging for differentiating small hepatocellular carcinomas (< or =2 cm in diameter) from arterial enhancing pseudolesions: special emphasis on hepatobiliary phase imaging. *Invest Radiol* 2010;45:96–103.

**PRISE EN CHARGE DU CARCINOME HEPATOCELLULAIRE AU CHU DE
NANTES : ETUDE RETROSPECTIVE DE 163 PATIENTS DE NOVEMBRE 2009 A
JUN 2012**

RESUME

Le diagnostic et la prise en charge thérapeutique du carcinome hépato-cellulaire (CHC) repose sur des recommandations internationales établies par l'EASL et l'AASLD à partir des travaux réalisés par l'équipe de Barcelone (BCLC). Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer la prise en charge et l'utilité de ces recommandations dans la pratique quotidienne.

Méthodes : 163 patients consécutifs atteints de CHC nouvellement diagnostiqué entre novembre 2009 et juin 2012 au CHU de Nantes ont été inclus dans une étude rétrospective.

Résultats : Pour le diagnostic de CHC chez les patients cirrhotiques, les critères de diagnostic non invasif étaient applicables dans 70,4% des cas. Le diagnostic reposait uniquement sur l'histologie dans 13,2% des cas. Un traitement curatif (transplantation, résection ou radio-fréquence) a été réalisé chez 22,7% des patients, un traitement palliatif (chimio ou radio-embolisation, radiothérapie, sorafenib) chez 54% (chimio-embolisation pour 72,7% d'entre eux) et 23,3% des patients n'ont reçu aucun traitement actif. Parmi les patients qui avaient un CHC au stade précoce (stade BCLC A), où un traitement curatif est recommandé, seulement 44,1% en ont reçu un. Après une ou plusieurs lignes de traitement, 48% des patients ont eu une réponse complète et celle-ci s'est maintenue jusqu'au terme du suivi dans 26,4% des cas. Seulement 5,5% des patients ont été transplantés. La survie globale était de 74% à 1 an et 57% à 2 ans. Elle était significativement meilleure en cas de localisation unilobaire gauche, de masse tumorale (somme des plus gros diamètres) ≤ 55 mm, d'un taux d' α FP ≤ 10 ng/mL.

Conclusion : Les recommandations internationales guidant la prise en charge du CHC sont utiles mais ne permettent pas de couvrir toutes les situations. Des mises à jour sont nécessaires. Les traitements actuels, souvent utilisés de façon multimodale, permettent des réponses anti-tumorales complètes dans un cas sur deux. Le pronostic reste sévère.

MOTS CLES

Carcinome hépato-cellulaire, Recommandations EASL/AASLD, Classification BCLC, Diagnostic, Traitement