



HAL
open science

Identification de facteurs prédictifs de survie chez les patients traités par chimioembolisation pour carcinome hépato cellulaire

Romain Cormons

► **To cite this version:**

Romain Cormons. Identification de facteurs prédictifs de survie chez les patients traités par chimioembolisation pour carcinome hépato cellulaire. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01362077

HAL Id: dumas-01362077

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01362077>

Submitted on 8 Sep 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
Spécialité Hépatogastroentérologie

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 octobre 2015

Par Mr Romain CORMONS

Né le 5/10/1988 à Echirolles

**Identification de facteurs prédictifs de survie chez les patients traités par
chimioembolisation pour carcinome hépatocellulaire**

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Jean-Frédéric Blanc

Rapporteur

Monsieur le Professeur Jean Luc Raoul

Membres du jury

Monsieur le Professeur Victor de-Lédighen (président)

Monsieur le Professeur David Laharie

Monsieur le Professeur Hervé Trillaud

Monsieur le Docteur Julien Vergniol

Monsieur le Docteur Jean Baptiste Hiriart

REMERCIEMENTS

A monsieur le Professeur Jean-Frédéric Blanc pour m'avoir permis de réaliser ce travail et me faire l'honneur de juger celui-ci. Votre sérénité et votre calme dans les situations les plus délicates est un exemple pour moi.

A monsieur le Pr Victor De Ledinghen pour me faire l'honneur de juger mon travail en tant que président du jury. Votre écoute et votre rigueur sont des qualités que je m'efforcerai à avoir au cours de mon exercice de la médecine.

A monsieur le Pr David Laharie pour me faire l'honneur de juger mon travail bien qu'éloigné des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Votre répartie, votre charisme et votre sens clinique ont grandement participé à mon intérêt pour les MICI. Je regrette déjà les visites du vendredi matin...

A monsieur le Pr Hervé Trillaud pour me faire l'honneur de juger mon travail.

A monsieur le Pr Jean Luc Raoul pour avoir accepté d'être mon rapporteur de thèse. Vous me faites l'honneur de juger mon travail.

A monsieur le Docteur Julien Vergniol pour ton aide précieuse dans ce travail ainsi que ta grande pédagogie en toutes circonstances. J'ai beaucoup appris à tes côtés. Merci de me faire l'honneur de juger mon travail.

A monsieur le Dr Jean Baptiste Hiriart pour ta disponibilité, ta pédagogie et tes précieux conseils dans la gestion de situations difficiles. Travailler à tes côtés fut un réel plaisir. Encore quelques mois et tu aurais pu prendre le dessus en course à pied ;-) Merci de me faire l'honneur de juger mon travail.

A tous les médecins m'ayant enseigné l'hépatogastroentérologie et la médecine en général : Monsieur le professeur Zerbib, Monsieur le professeur Winer, Dr Favre, Dr Bernard, Dr Chabrun, Dr Chermak, Dr Terrebonne, Dr Subtil, Dr Roux, Dr Pesque, Dr Boraud-Dufour, Dr Juguet, Dr Antok, Dr Lemant, Dr Thibault, Dr Cresta, Dr Boisson.

A tous les assistants-chefs de clinique pour leur aide y compris dans les pires situations : Dr Gautier, Dr Fotsing, Dr Hiriart, Dr Poullenot, Dr Grousseau, Dr Cabanes, Dr Cousty, Dr Parcevaux.

A tout mes co-internes pour leur bonne humeur et la bonne ambiance en stage : Arnaud (DLP), Max, Marielle, Adèle, Julie et nos coups de gueule, Emma, Réda, Fred, Vincent, Sarah, Hélène (blanquette), Dorothée (chouchou), Guillaume (Djo lopez).

Aux infirmières, aides soignantes, secrétaires et équipe d'endoscopie m'ayant épaulé au quotidien afin d'apporter aux patients les meilleurs soins dans une ambiance conviviale.

A ma moitié, Phuong, à qui je dédie ce travail. Merci pour ton amour, ta joie de vivre, ton courage et ton soutien immense dans les moments compliqués de l'internat... Je ne te remercierai jamais assez...



A mes parents, pour tous leurs sacrifices, leurs efforts et leur soutien afin que je puisse en arriver jusque là... A mon frère, pour ses débarquements dans ma chambre en période de révision ;-) Je suis fier de ton parcours.

A ma famille, grands-parents, oncles, tantes, cousins et cousines pour leur soutien.

A tous mes potes de la natation pour ces bons moments : Djohn, Abdoul, Ross et le coach.

A tous mes potes de fac Grenoblois : Momo, Doude, Marinah, Bandine, Max, Guigui, Cyril, Héloïse, Chacha.

A tous, merci. Je suis fier de vous présenter mon travail.

TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION	6
1)	GENERALITES	6
1.1.	Epidémiologie	6
1.2.	Facteurs de risque	7
1.3.	Carcinogénèse	12
1.4.	Histoire naturelle	13
1.5.	Dépistage	14
1.6.	Diagnostic.....	15
1.7.	Bilan pré thérapeutique.....	21
1.8.	Classifications pronostiques	22
2)	TRAITEMENT DU CHC EN 2015	25
2.1.	Traitements curatifs	25
2.2.	Traitements palliatifs	30
2.3.	Traitements en développement.....	33
2.4.	Association thérapie ciblée - traitement loco régional	34
2.5.	Prise en charge thérapeutique	35
2.6.	Surveillance	39
3)	LA CHIMIOEMBOLISATION	40
3.1.	Modalités	40
3.2.	Efficacité dans le traitement du CHC	41
3.3.	Indications	41
3.4.	Contre-indications	43
3.5.	Effets secondaires	43
3.6.	Evaluation de l'efficacité.....	44
3.7.	Stratégie thérapeutique	46
3.8.	Les scores pronostics	48
II.	ETUDE	54
1)	Objectif	54
2)	Patients et méthodes	54
2.1.	Population étudiée	54
2.2.	Données recueillies.....	55

2.3.	Modalités de réalisation de la CEL.....	58
2.4.	Analyse statistique.....	58
3)	Résultats	59
3.1.	Caractéristiques de la population.....	60
3.2.	Survie de la population.....	65
3.3.	Construction de scores pronostics	70
3.4.	Evaluation des performances pronostiques des scores existants	74
3.5.	Validation du score chez les patients BCLC B.....	79
4)	Discussion	81
5)	Conclusion.....	87
III.	REFERENCES	88
1)	Liste des abréviations	88
2)	Références bibliographiques	89
3)	Annexes.....	100
4)	Serment d’hippocrate	108
5)	Résumé.....	109

I. INTRODUCTION

1) GENERALITES

1.1. Epidémiologie

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le plus fréquent des cancers primitifs du foie (90%) et survient plus fréquemment chez l'homme (sexe ratio 5/1).

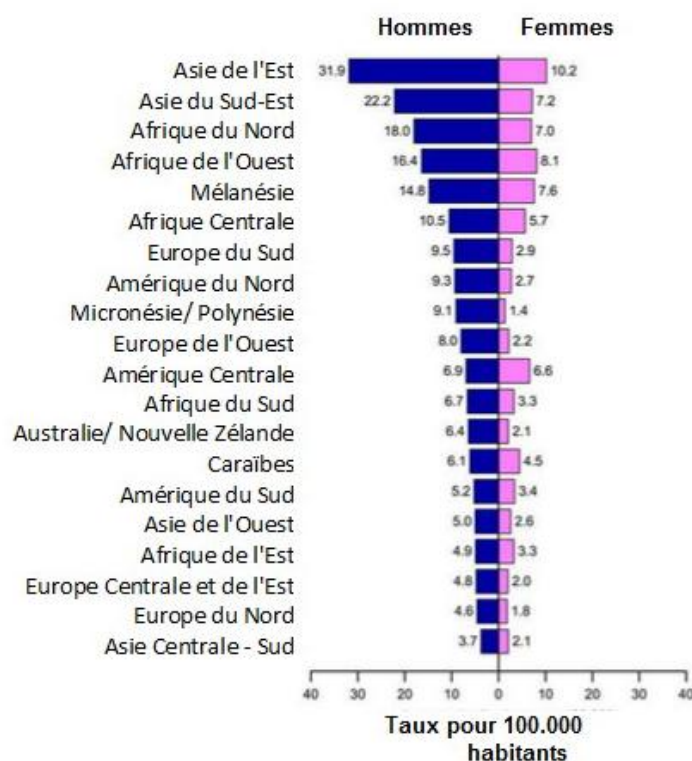
En 2012, le CHC était la 2^{ème} cause de décès par cancer chez l'homme dans le monde et la 6^{ème} cause chez la femme ^[1].

Du fait d'une létalité importante, le nombre de nouveaux cas de CHC en 2012 dans le monde (782 500) est proche du nombre de décès durant cette même année (745 500) dont la Chine en représente à elle seule 50%.

Le taux d'incidence du CHC est le plus élevé dans l'est de l'Asie et le nord de l'Afrique avec des taux d'incidence respectivement de 31,9/100 000 et 18/100 000.

En Europe de l'ouest le taux d'incidence en 2012 était de 8/100 000 (Figure1).

Figure 1 : Taux d'incidence du CHC selon le sexe et la zone géographique ^[1]



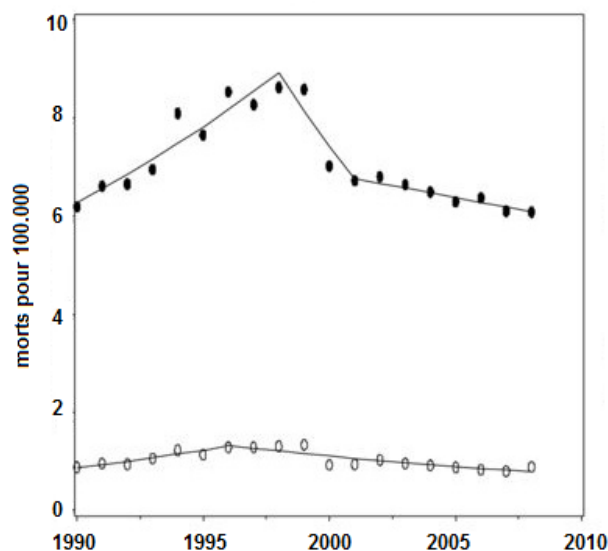
Dans les pays à faible incidence (Amérique du nord, Europe de l'Ouest), la tendance actuelle est à l'augmentation de l'incidence en lien avec l'infection par le virus C dans les années 70, la meilleure identification diagnostique et la meilleure prise en charge des complications de la cirrhose. A cela se surajoute l'augmentation de prévalence de l'obésité et du diabète dans ces pays.

A contrario, on note une diminution de l'incidence dans les pays où celle-ci était élevée en lien avec la vaccination contre l'hépatite B et l'amélioration des conditions d'hygiène et d'asepsie. ^[1]

En Europe, la France et l'Italie sont les pays avec les taux d'incidence les plus élevés chez l'homme (respectivement 10,5/100 000 et 13,4/100 000).

En France, le taux de mortalité dû au CHC a connu une augmentation jusqu'à la fin des années 90 avant de décroître chez l'homme (Figure2).

Figure 2 : Evolution du taux de mortalité par CHC en France entre 1990 et 2010 ^[2]



1.2. Facteurs de risque

- *Cirrhose*

La cirrhose est considérée comme un état pré-cancéreux. Il est estimé qu'au moins 30 à 40% des cirrhoses, toutes étiologies confondues, se compliquent à plus ou moins long terme d'un carcinome hépatocellulaire.

Dans près de 90% des cas, le CHC se développe sur foie cirrhotique. En l'absence de cirrhose, il existe la plupart du temps une hépatopathie chronique sous-jacente. La survenue d'un CHC sur foie sain est possible mais reste rare.

Différents mécanismes au stade de cirrhose accélèrent l'évolution vers le CHC tels que la dysfonction des télomères avec instabilité chromosomique, le stress oxydatif et l'inflammation chronique. ^[3]

- *Hépatite B*

A l'échelon mondial, le carcinome hépatocellulaire est dû au virus de l'hépatite B (VHB) dans plus de 50% des cas et peut survenir sur foie non cirrhotique.

Différentes études évaluent le risque de développer un CHC en cas d'infection par l'hépatite B entre 10 et 30 fois celui de la population générale.

Le mode de contamination diffère selon la zone géographique. Dans les zones endémiques d'infection par le VHB, la contamination est souvent verticale de la mère à l'enfant avec passage à la chronicité dans 90% des cas. A l'opposé, dans les zones de faible incidence, la contamination est la plupart du temps sexuelle à l'âge adulte avec guérison dans 90% des cas sans passage à la chronicité.

Les zones géographiques de forte prévalence sont la Chine, l'Asie du Sud-Est et l'Afrique Sub-Saharienne (prévalence d'AgHbs > 8%). La France se situe en zone de faible prévalence (AgHbs < 2%).

D'autres cofacteurs sont connus pour augmenter le risque de CHC parmi les patients infectés par l'hépatite B comme l'exposition à l'aflatoxine, la consommation d'alcool ou de tabac, une co-infection par le virus de l'hépatite C ou D. De plus, ce risque est d'autant plus élevé que la durée d'évolution de l'hépatopathie virale B est longue et que la charge virale est élevée en cas d'hépatite B active. Différentes études ont prouvé que l'apparition spontanée ou induite par un traitement de l'anticorps Hbs était associée à une meilleure évolution.

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans la carcinogénèse liée au VHB : soit par une action indirecte via l'inflammation, la nécrose hépatocytaire, la régénération secondaire avec développement d'une hépatite chronique puis d'une cirrhose ; soit par un mécanisme direct via

les propriétés oncogéniques du virus avec l'intégration de son génome au sein des cellules infectées [3].

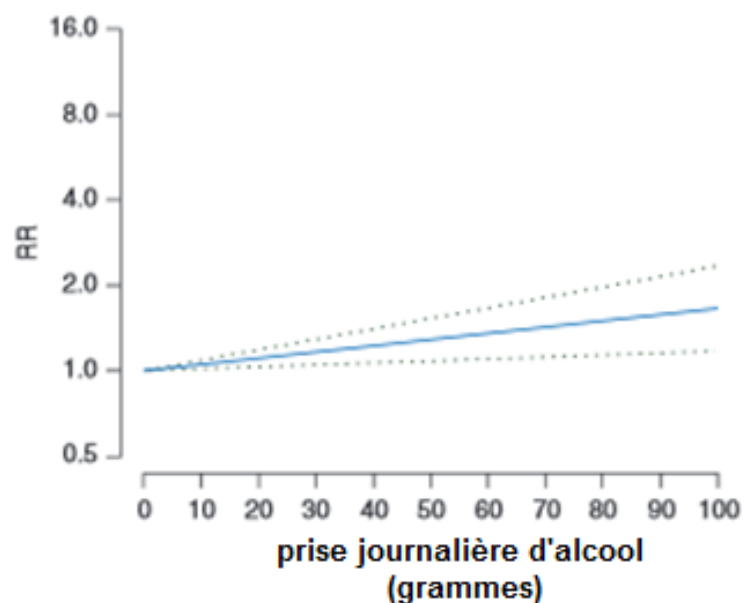
- *Hépatite C*

L'hépatite C chronique est un facteur de risque majeur de CHC avec un sur-risque estimé entre 20 et 30% selon les études. Ici aussi, la consommation excessive d'alcool, la co-infection par le VHB ou le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la présence d'un diabète, d'une obésité sont des cofacteurs potentialisant l'effet carcinogène du virus de l'hépatite C (VHC). Il a été démontré que l'éradication virale réduisait l'incidence et la mortalité liée au VHC [4].

- *Alcool*

La consommation chronique d'alcool est associée à un sur-risque de CHC de 16% chez les patients avec consommation de 3 unités d'alcool ou plus par jour en comparaison aux non buveurs. Il est observé une relation linéaire entre la quantité d'alcool consommée et le risque relatif de CHC (Figure 3). L'effet carcinogène de l'alcool est dû à l'acétaldéhyde, métabolite de l'éthanol.

Figure 3 : Association entre consommation d'alcool et risque relatif de CHC [5]



- *Stéatopathie métabolique (NASH et NAFLD)*

La NAFLD (non alcoholic fatty liver disease) est la première cause d'hépatopathie chronique avec une prévalence élevée estimée à 30% dans les pays occidentaux. Selon une base de données Américaine Marketscan, 59% des CHC seraient dûs à une hépatopathie dysmétabolique [6]. Le CHC peut survenir chez des patients atteints de NAFLD même en l'absence de cirrhose suggérant un lien direct entre syndrome métabolique et CHC [7].

- *Diabète*

Wang & al. ont mis en évidence dans leur méta-analyse une augmentation du risque de CHC chez les patients diabétiques avec un risque relatif (RR) de 2,31 [95% CI : 1,87 – 2,84] [8]. Une autre méta-analyse a quant à elle montré l'effet protecteur de la Metformine avec une réduction de 50% de l'incidence du CHC chez les patients diabétiques [9].

- *Obésité*

L'incidence de l'obésité a doublé depuis les années 80 dans le monde avec plus de 1,5 milliard de personnes en surpoids (IMC > 25 kg/m²) et 500 millions d'obèses (IMC > 30 kg/m²). Une méta-analyse composée de 11 études de cohorte a mis en évidence un RR de 1,17 [95% CI : 1,02-1,34] chez les patients en surpoids et 1,89 [95% CI : 1,51-2,36] chez les patients obèses par rapport aux personnes de poids normal [10].

- *Hémochromatose*

D'après une étude Suédoise comprenant près de 2000 patients atteints d'hémochromatose génétique, le risque de développer un CHC chez ces patients est 20 fois plus important que celui de la population générale [11].

- *Cirrhose biliaire primitive*

Le sur-risque de CHC chez des patients atteints de cirrhose biliaire primitive (CBP) est estimé à 18 d'après une méta-analyse comprenant 16 000 patients [12]. Etant donné la faible prévalence de la CBP, la proportion de CHC liée à celle-ci est faible également.

- *Autres causes d'hépatopathies chroniques*

Le risque de CHC lié aux cirrhoses d'origine auto immune ou secondaires à un déficit en $\alpha 1$ anti-trypsinase semble être majoré. La quantification de ce risque est difficile du fait d'une grande hétérogénéité entre les études évaluant ce risque. La survenue de CHC chez des patients avec cirrhose liée à une maladie de Wilson semble rare ^[13].

- *Adénome*

Il existe 4 types d'adénomes hépatiques dont la prévalence est faible : HNF1 α , β -caténine, inflammatoires et non spécifiques. Tous sont à risque de transformation maligne dont la proportion varie entre 2 et 30% selon le type. Les adénomes mutés β -caténine ont le plus de risque de dégénérescence. D'autres facteurs de risque sont connus comme le sexe masculin, la taille > 5 cm et la prise d'œstro-progestatifs.

- *Tabac*

Selon une étude cas-témoins réalisée à partir d'une cohorte européenne, les fumeurs actifs ont près de 4,5 fois plus de risques de développer un CHC comparés aux patients n'ayant jamais fumé. En cas de tabagisme sévère, il persiste un risque de CHC multiplié par 2 ^[14].

- *Aflatoxine B1*

L'Aflatoxine est une toxine issue d'un champignon de la famille des *Aspergillus*. Cette toxine est reconnue comme carcinogène, tout particulièrement en Asie du Sud-Est et en Afrique Sub-Saharienne, bien que sa fréquence diminue en lien avec les modifications alimentaires. L'Aflatoxine B1 est responsable d'une mutation spécifique du gène P53.

- *Café*

Dans la méta-analyse de Bravi & al, les personnes avec consommation régulière de café ont une réduction de 40% du risque de CHC comparé aux non consommateurs. Ce risque est d'autant plus réduit que la consommation est importante ^[15].

- *Facteurs génétiques*

Une étude cas-contrôle Italienne incluant 229 CHC a estimé un sur-risque de CHC à 2,38 [95% CI : 1,01-5,58] en cas d'antécédent familial de CHC ^[16]. Ces résultats ont été confirmés par une méta-analyse asiatique retrouvant un RR à 2,55 [95% CI : 2,05-3,16] ^[17].

1.3. Carcinogénèse

La cirrhose est considérée comme un état pré-cancéreux du fait des modifications génétiques entraînées par la régénération hépatique constante.

Il existe des modifications génomiques dues à une instabilité chromosomique de certaines régions hébergeant d'importants oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs.

Il existe aussi une activation des télomérases permettant de re-synthétiser des télomères ayant un rôle majeur dans la mort cellulaire « programmée ».

De plus, il existe une dérégulation des voies de signalisation intervenant dans la croissance cellulaire (HGF, IGF, EGF), la différenciation cellulaire (Wnt, Notch) et l'angiogénèse (VEGF) au cours de la carcinogénèse hépatique.

L'inhibition de la voie P53 et de la voie Rb/p16 ayant un rôle important dans la régulation du cycle cellulaire est fréquemment impliquée au cours de la carcinogénèse hépatique.

Enfin, il existe un switch concernant le métabolisme énergétique passant d'un métabolisme oxydatif à un métabolisme basé sur la glycolyse.

Tout ceci participe à un déséquilibre entre la prolifération et la mort cellulaire à l'origine d'une population d'hépatocytes monoclonaux dysplasiques ^[18].

1.4. Histoire naturelle

On considère qu'il existe une filiation entre le nodule de régénération jusqu'au petit CHC en passant par le nodule dysplasique de bas puis de haut grade ^[19].

Le développement du cancer s'accompagne d'un accroissement progressif de la vascularisation artérielle du nodule et d'une perte progressive de la vascularisation portale qui explique l'aspect radiologique typique du CHC. En pratique, la distinction entre ces différentes lésions nodulaires représente un difficile problème diagnostique, car leurs caractéristiques histologiques et radiologiques sont très proches.

Les macronodules de régénération mesurent entre 5 et 15 mm de diamètre et leurs caractéristiques histologiques et en imagerie sont identiques à celles du parenchyme cirrhotique avoisinant.

Les nodules dysplasiques sont caractérisés par la présence d'atypies cytonucléaires et par l'augmentation de l'épaisseur des travées hépatocytaires (Tableau 1). Ils sont divisés en nodules dysplasiques de bas grade, dont l'évolution vers le CHC est controversée et en nodules dysplasiques de haut grade dont l'évolution vers le CHC paraît très fréquente.

En cas de diagnostic tardif ne permettant aucun traitement palliatif ou curatif, l'évolution est très défavorable comme l'a montré une cohorte de 320 patients avec prise en charge symptomatique uniquement. La survie médiane était de 6,8 mois [95% CI: 5,8-7,7] et la survie globale à 1 an de 32% ^[20].

Tableau 1 : Principales caractéristiques histologiques et radiologiques des macronodules de régénération, des nodules dysplasiques de bas et de haut grade et du petit CHC bien et moyennement différencié

	Macronodule de régénération	Nodule dysplasique de bas grade	Nodule dysplasique de haut grade	Petit CHC bien différencié	Petit CHC moyennement différencié
Histologie					
Atypies cellulaires	Non	non (parfois DGC)	oui (DPC)	oui	oui
Epaississement des travées hépatocytaires	Non	non	oui	oui	oui
Artères isolées ^a	Non	très rare	rare	assez fréquent	fréquent
Invasion stromale ^b	non	non	non	rare ^c	fréquent
Imagerie^d					
Vascularisation artérielle ^e	Iso	iso/hypo	Iso/hypo	iso/hypo parfois hyper	hyper
Vascularisation portale ^e	Iso	iso	iso	iso	hypo ^f

DGC : dysplasie à grandes cellules, DPC : dysplasie à petites cellules

^a artères non accompagnées par un canal biliaire (néoangiogénèse)

^b cellules tumorales dans les espaces portes ou dans le stroma fibreux (coloration de la réticuline, étude immunohistochimique CK 7 ou CK 19)

^c sur une biopsie à l'aiguille

^d TDM, IRM

^e par comparaison avec le parenchyme cirrhotique non tumoral

^f lavage au temps portale et/ou tardif (washout)

1.5. Dépistage

L'objectif du dépistage est d'augmenter la proportion de CHC accessibles à un traitement curatif. Sur une cohorte de patients suivis par échographie tous les 6 mois, Trinchet & al. ont montré que 2/3 des patients étaient accessibles à un traitement curatif au diagnostic. Cependant, dans la pratique courante, seulement 20% des patients sont diagnostiqués suite à un dépistage échographique et seulement 1/4 des patients sont accessibles à un traitement curatif au diagnostic. En plus des patients cirrhotiques, d'autres groupes de patients à risque doivent être dépistés comme les patients atteints d'hépatite C avec une fibrose F3 selon Métavir.

Concernant les patients VHB, le dépistage est recommandé pour :

- Les hommes asiatiques > 40 ans
- Les femmes asiatiques > 50 ans
- En cas d'antécédent familial de CHC
- Les africains > 20 ans
- Tout porteur du VHB de plus de 40 ans avec une cytolysse permanente ou intermittente et/ou HBV-DNA > 2000 UI/ml

Les traitements antiviraux, que ce soit B ou C, réduisent le risque de CHC mais ne l'annulent pas. Il est donc primordial de maintenir un dépistage semestriel même après éradication virale. Concernant les NASH (stéatohépatite non alcoolique), la survenue d'un CHC est possible en l'absence de cirrhose, tout comme l'hépatite B, cependant il n'existe pas de recommandations concernant le dépistage dans cette situation. Différentes études n'ont pas montré de gain diagnostique à réaliser un dépistage tous les 3 mois et par conséquent un rythme semestriel est suffisant, basé sur le temps moyen de doublement du volume tumoral. De même, il n'est plus recommandé d'y associer le dosage de l'alpha foeto protéine (α FP) permettant un gain diagnostique de seulement 6 à 8%.

1.6. Diagnostic

Le CHC fait partie des rares cancers pour lesquels une analyse anatomopathologique n'est pas indispensable sous couvert de certaines conditions. Des critères non invasifs ont été développés permettant un diagnostic fiable en évitant le recours à une biopsie hépatique et ses complications. Ce diagnostic probabiliste repose essentiellement sur l'imagerie avec injection de produit de contraste (TDM/IRM). De ce fait, la biopsie des nodules découverts dans un foie de cirrhose a connu une relative désaffection depuis le début des années 2000. On note toutefois aujourd'hui un regain d'intérêt pour la biopsie en raison de la mise en évidence des limites du diagnostic probabiliste, mais aussi des avantages potentiels de la connaissance de l'histologie tumorale en terme d'évaluation pronostique et, dans un futur proche, de personnalisation du traitement.

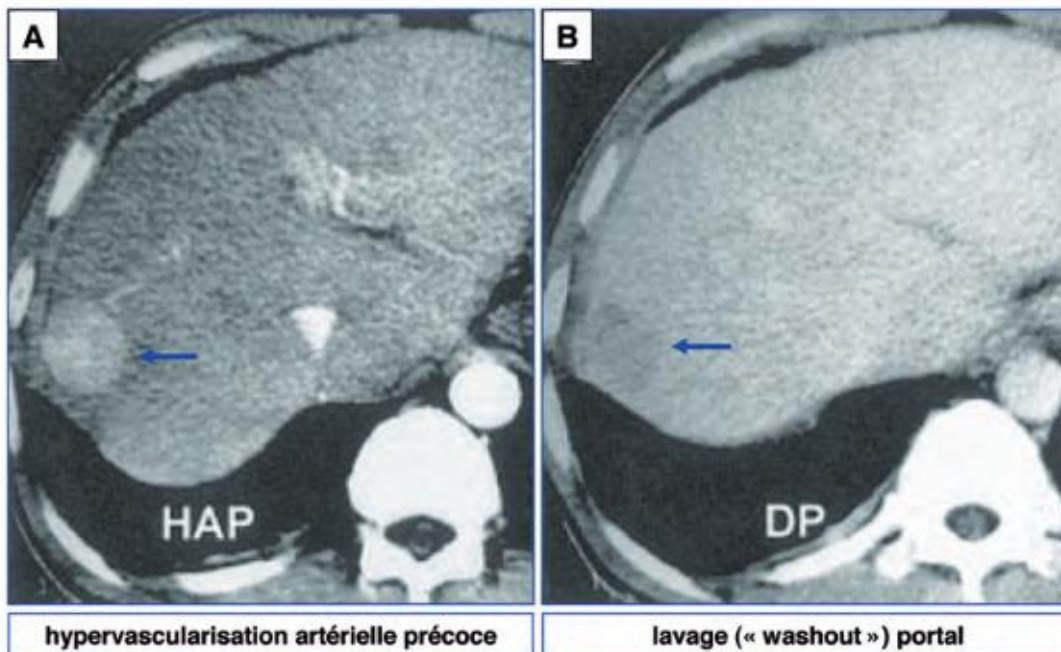
- *Diagnostic non invasif*

Le diagnostic non invasif de CHC peut être affirmé par l'association :

- D'un diagnostic certain de cirrhose.
- D'un seul examen d'imagerie injecté (TDM ou IRM) réalisé de façon standardisée retrouvant un nodule de plus de 1 centimètre présentant les caractéristiques typiques.
- D'une validation du diagnostic par une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) spécialisée en hépatologie.

Différents travaux ont permis d'identifier, lors d'un examen d'imagerie avec injection de produit de contraste, un aspect très spécifique du CHC qui associe deux critères : une hypervascularisation au temps artériel (la tumeur est rehaussée par rapport au parenchyme avoisinant du fait de la néo-angiogenèse artérielle) et un lavage (« washout ») au temps portal et/ou tardif (la tumeur se rehausse moins que le parenchyme avoisinant du fait de la perte de sa vascularisation portale). (Figure 4)

Figure 4 : Imagerie typique de CHC en TDM injecté (Post'U, 2012, Trinchet)



L'IRM et la TDM ont des performances diagnostiques très proches avec un léger avantage pour l'IRM. A noter que l'échographie de contraste ne fait plus partie des moyens diagnostics du CHC.

Plusieurs études ont montré l'excellente spécificité (> 95%) de l'association de ces 2 critères pour affirmer le diagnostic de CHC dont la taille était comprise entre 1 et 2 cm ^[21,22,23].

Les modalités du diagnostic probabiliste ont été modifiées et simplifiées au fil du temps à partir des critères initiaux dits « de Barcelone » ^[24]. La nécessité de 2 examens d'imagerie concordants n'est plus indispensable au diagnostic non invasif sans perte de spécificité. De même, le dosage sérique de l' α -foeto protéine ne fait plus partie des critères diagnostics ^[25].

Cependant, les performances diagnostiques de ces critères non invasifs sont à nuancer. D'une part, les examens d'imagerie doivent être réalisés de façon standardisée ce qui n'est pas toujours le cas en dehors des centres spécialisés. D'autre part, il existe un risque de faux négatifs non négligeable. En effet, en cas de CHC bien différencié, les modifications vasculaires typiques peuvent être absentes dans un nombre notable de cas (Tableau 2). Les critères probabilistes bien que très spécifiques sont donc peu sensibles. Dans les 3 études précédemment citées, l'aspect radiologique typique avait une sensibilité pour le diagnostic de CHC, comprise entre 44% et 74% pour la TDM et entre 44% et 81% pour l'IRM ^[21,22,23].

En cas de découverte d'un nodule de moins de 10 mm en échographie chez un patient cirrhotique, une surveillance tous les 3 mois est préconisée la première année puis une surveillance semestrielle en l'absence de modification.

Tableau 2 : Evolution des recommandations internationales concernant le diagnostic du CHC : places respectives des critères probabilistes et de la biopsie (Post'U, 2012, Trinchet)

		Diamètre du nodule	
		<10mm	10-20mm
EASL 2001	échographie tous les 3 mois	biopsie	*hypervascularisation artérielle (2 méthodes concordantes a) ou *hypervascularisation artérielle (1 méthode a) et AFP sérique >400 ng/mL *biopsie dans les autres cas
AASLD 2005	échographie tous les 3 mois	*hypervascularisation artérielle et lavage portale/tardif (2 méthodes concordantes b) * biopsie dans les autres cas	* hypervascularisation artérielle et lavage portal/tardif (1 méthode b) ou *hypervascularisation artérielle (1 méthode b) et AFP sérique >200 ng/mL *biopsie dans les autres cas
AASLD 2011	échographie tous les 3 mois	*hypervascularisation artérielle et lavage portale/tardif (1 méthode c) *biopsie dans les autres cas	*hypervascularisation artérielle et lavage portal/tardif (1 méthode c) *biopsie dans les autres cas

EASL: European Association for Study of the Liver

AASLD: American Association for Study of Liver Diseases

^a TDM, IRM, artériographie

^b TDM, IRM, échographie de contraste

^c TDM, IRM

- *Diagnostic invasif*

- Ponction biopsie hépatique (PBH)

En l'absence de cirrhose ou si les critères non invasifs cités précédemment ne sont pas remplis, la PBH s'impose afin de porter le diagnostic de CHC.

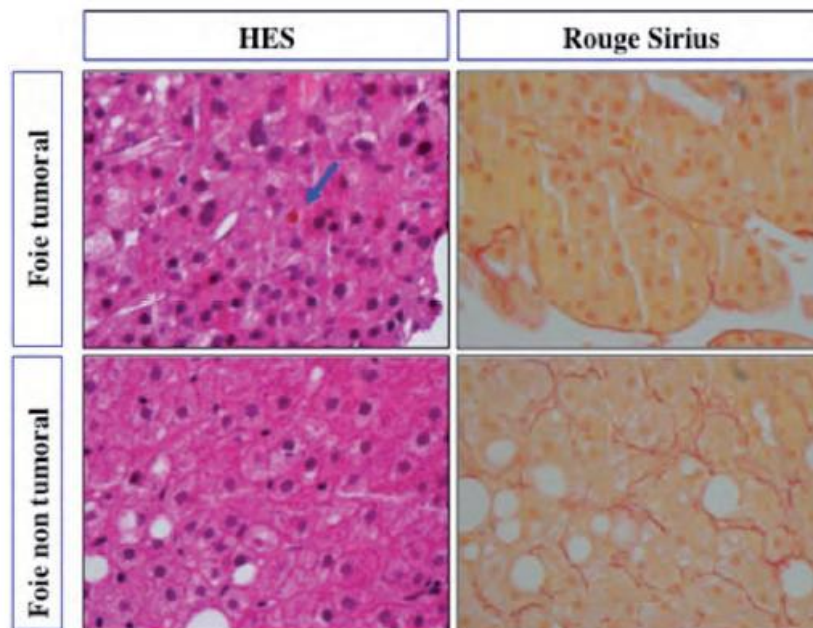
Afin d'améliorer la rentabilité diagnostique, celle-ci doit être réalisée selon des règles précises. La biopsie doit être réalisée sous guidage échographique ou TDM à l'aide d'une aiguille de 18-19G. En plus de la biopsie du nodule, il est important de réaliser une biopsie en foie non tumoral permettant d'une part la confirmation du diagnostic de cirrhose, et d'autre part, en cas de CHC bien différencié, de comparer le nodule au parenchyme non tumoral. Afin de diminuer le risque hémorragique, il est important d'utiliser une voie d'abord permettant

d'interposer du parenchyme non tumoral entre la capsule du foie et le nodule. Néanmoins, les accidents graves (hématome intra hépatique, hémopéritoine) restent rares. Dans une série regroupant près de 20 000 procédures, la mortalité est très faible, estimée à 0,06% ^[26]. Le risque de dissémination tumorale sur le trajet de l'aiguille est estimé à 2,7% dans une méta-analyse regroupant 1340 procédures. Enfin, il faut savoir répéter la biopsie en cas de négativité car le pourcentage de faux négatif peut atteindre 30% d'autant plus que la taille du nodule est petite ^[27]. Le risque hémorragique, bien que rare mais potentiellement létal, ainsi que celui de faux négatifs, sont à l'origine du développement des critères non invasifs développés précédemment.

- Analyse microscopique

Après réalisation de la biopsie, le prélèvement est fixé dans le formol et inclus en paraffine. En plus des colorations standards (hématoxyline-éosine et safran, HES), on effectue une coloration argentique ou par le Rouge Sirius pour mettre en évidence le réseau sinusoidal. En cas de CHC, il existe des modifications morphologiques et architecturales telles qu'une prolifération d'architecture trabéculaire avec diminution du réseau sinusoidal par rapport au foie non tumoral, une augmentation de la densité cellulaire et un épaississement des travées supérieur à 3 cellules. Au niveau cytologique, le CHC est caractérisé par un monomorphisme, une augmentation du rapport nucléo cytoplasmique ainsi que la présence d'atypies cellulaires (Figure 5). Lorsque ces critères ne permettent pas d'affirmer le diagnostic de CHC, un examen immuno-histo-chimique est nécessaire. Plusieurs marqueurs biologiques sont utilisés et la positivité de 2 des 3 marqueurs suivants : glypican 3, Heat shock protein 70 et glutamine synthetase permet le diagnostic de CHC. L'architecture du CHC est le plus souvent trabéculaire mais d'autres types existent tels que pseudo-glandulaire, compact, squirrheux et fibro-lamellaire.

Figure 5 : Comparaison entre foie tumoral et non tumoral en coloration HES et Rouge Sirius
 (Post'U, 2012, Ziol)



Le diagnostic repose sur des critères morphologiques, architecturaux et cytologiques. Par rapport aux hépatocytes non tumoraux (en bas), les rapports nucléo-cytoplasmiques sont augmentés et la densité cellulaire est élevée. A droite, sur la coloration par le rouge Sirius, le réseau sinusoidal est nettement diminué (en haut) par rapport à celui du foie non tumoral (en bas). La flèche indique la production de bile par les cellules tumorales.

- Scoring

Plusieurs paramètres sont recherchés pendant l'analyse anatomopathologique du fait de leur caractère pronostic pour la récurrence et la survie des patients atteints d'un CHC. Le caractère uni ou plurinodulaire, la taille de la tumeur, la présence d'une capsule, d'une thrombose portale, d'une nécrose, le grade nucléaire, l'index mitotique, l'envahissement vasculaire microscopique et l'inflammation intra tumorale sont validés comme facteurs histologiques pronostics dans le CHC. Plusieurs scores histo-pronostics existent tels que :

- Le grade d'Edmonson (*Annexe 1*)
- Le grade nucléaire (1 à 3)
- Le score OMS (bien, moyennement, peu différencié)
- L'index histo-pronostic : invasion microvasculaire ((0 ou 1) x 0,459 + grade nucléaire (1 à 3) x 0,287).
- La classification TNM (*Annexe 5*)

1.7. Bilan pré thérapeutique

Avant toute discussion en RCP, il convient d'évaluer plusieurs points nécessaires à la décision thérapeutique.

- *Bilan tumoral*

Afin d'évaluer l'extension tumorale, il est recommandé de réaliser soit un TDM thoraco-abdomino-pelvien injecté soit une IRM hépatique associée à un TDM thoracique (avec injection de produit de contraste). La réalisation d'un TEP scan n'est pas recommandée, car elle apporte un faible bénéfice par rapport aux examens sus-cités et entraîne un retard à la prise en charge. Le TDM cérébral ainsi que la scintigraphie osseuse ne doivent pas être réalisés en systématique mais uniquement en cas de point d'appel clinique. En plus du bilan d'imagerie, il est primordial de réaliser un dosage de l' α foeto protéine (α FP), qui a un intérêt dans le pronostic mais aussi dans le cadre du suivi du traitement.

- *Evaluation du foie non tumoral*

Après avoir évalué la tumeur, il faut de même évaluer le foie non tumoral. La première question à se poser est : existe-t-il une cirrhose ? Les tests non invasifs d'évaluation de la fibrose n'ont jamais été testés sur un foie tumoral. La biopsie hépatique est donc souvent nécessaire. De même, il faut rechercher les facteurs étiologiques de l'hépatopathie sous-jacente afin de les traiter. Deuxièmement, il faut déterminer la fonction hépatique à l'aide du score de CHILD (Annexe 4) et de MELD si une transplantation hépatique est envisagée. Enfin, les signes d'hypertension portale cliniques, biologiques (thrombopénie), endoscopiques (varices œsophagiennes) doivent être recherchés. En l'absence de ces signes ou en cas de doute d'autant plus si une chirurgie est envisagée, un cathétérisme sus-hépatique peut être réalisé afin de mesurer le gradient de pression porto- cave.

L'hypertension portale est un facteur de mauvais pronostic et de décompensation après chirurgie.

- *Evaluation de l'état général du patient*

L'évaluation des comorbidités est indispensable avant toute prise en charge afin de ne pas proposer de traitement déraisonnable au patient. D'une part, il faut évaluer l'état général du patient grâce au performans statut de l'OMS (annexe 2) ou à l'échelle de Karnofski (annexe 3). Les comorbidités et cancers liés au terrain doivent être recherchés, principalement une insuffisance cardiaque et respiratoire, les cancers broncho-pulmonaires, ORL et du tractus digestif supérieur. Souvent, il existe plusieurs éléments du syndrome métabolique (diabète, HTA, dyslipidémie) et leurs complications (coronaropathie...) doivent être recherchées car elles peuvent poser problème lors de la prise en charge. En cas de chirurgie, un bilan pré-opératoire (EFR, épreuve d'effort...) doit être réalisé, souvent demandé par l'anesthésiste.

- *Rechercher les signes de mauvais pronostic*

Certains critères sont le reflet de l'agressivité de la tumeur comme une extension tumorale vasculaire locale, le caractère infiltrant de la tumeur, une α FP $> 1\ 000\ \mu\text{g/L}$, ou une évolutivité rapide jugée sur l'imagerie et/ ou l'augmentation de la concentration sérique d' α FP.

1.8. Classifications pronostiques

Dans la plupart des tumeurs solides, l'extension tumorale reflétée par le stade TNM permet une classification pronostique fiable. Cependant, le plus souvent, le CHC se développe sur un foie cirrhotique dont le degré de dysfonction peut varier entre les patients. En conséquent, cette dysfonction hépatique a un impact significatif sur le pronostic indépendamment du niveau d'évolution de la tumeur.

Depuis le score d'Okuda ^[28] en 1984 (annexe 6), de nombreuses classifications pronostiques sont apparues :

- Le score CLIP (Cancer of the Liver Italian Program)^[29] en 1998 (annexe 7).
- Le score BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer)^[30] (annexe 8) et le GRETCH (Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire)^[31] en 1999 (annexe 9).
- Le CUPI (Chinese University Pronostic Index)^[32] en 2002 (annexe 10).
- Le JIS (Japan Integrated Staging Score)^[33] en 2003.
- Le score de Tokyo^[34] en 2005 (annexe 11).
- La 7^{ème} édition du grade TNM par l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) et l'IUCC (International Union Against Cancer) en 2010.
- La classification HKLC (Hong Kong Liver Cancer)^[35] publiée en 2014 (annexe 13) est la plus utilisée en Asie divisant les patients avec CHC en 9 sous-groupes proposant une prise en charge thérapeutique pour chacun d'entre eux. Celle-ci a récemment été validée dans une cohorte européenne^[36].
- Le score d'ALBI (Albumine-Bilirubine)^[37] publié en 2015 (annexe 12) différencie 3 groupes pronostics distincts au sein des patients suivis pour un CHC dans différentes régions du monde comprenant plus de 5000 patients.

S'il existe diverses classifications pronostiques concernant des malades atteints de CHC, aucun consensus n'émerge sur le choix de celle à retenir pour la pratique et les essais cliniques. Dans les pays occidentaux, le score BCLC est le plus utilisé et est considéré comme le standard par l'EASL et l'AASLD, plus particulièrement pour les patients ayant un petit CHC. Il a l'avantage de prendre en compte l'extension tumorale, la fonction hépatique sous-jacente et l'état général du patient. De plus, à chaque groupe pronostic correspond une prise en charge thérapeutique à la façon d'un algorithme thérapeutique. Le score de CLIP quant à lui, semble le plus adapté aux patients en situation palliative.

Les différents paramètres constituant ces scores sont décrits dans le tableau 3 ci-dessous ainsi que leur description individuelle en annexe.

Tableau 3 : paramètres utilisés dans les principaux modèles pronostics

	Scores pronostics						
	Okuda	CLIP	GRETCH	BCLC	CUPI	JIS	Tokyo
Score Child-Pugh		x		x		x	
Ascite	x				x		
Albumine	x						x
Bilirubine totale	x		x		x		x
Phosphatase alcaline			x		x		
Alpha-foetoprotéine		x	x		x		
Taille de la tumeur	x	x		x			x
Nombre de nodules		x		x			x
Stade TNM					x	x	
Thrombose veineuse porte		x	x	x			
Métastase				x			
Hypertension portale				x			
Symptômes et/ou état général			x	x	x		

2) TRAITEMENT DU CHC EN 2015

2.1. Traitements curatifs

2.1.1. Résection chirurgicale

La résection chirurgicale est le traitement de référence pour les patients cirrhotiques avec nodule unique < 5cm et fonction hépatique préservée (Child Pugh A) définie par une bilirubinémie normale avec gradient de pression veineuse porto-cave < 10 mmHg ou plaquettes > 100 000 G/L. Cependant, certains centres spécialisés réalisant des résections de lésions plus volumineuses, ont retrouvé des survies sans récurrence comparables à celles de centres réséquant des tumeurs < 5cm de l'ordre de 30% à 3 ans ^[38]. De même, l'hypertension portale seule ne doit pas être considérée comme une contre-indication absolue en cas de résection hépatique limitée chez des patients Child Pugh A5 ^[39]. Au final, 30% des patients ayant un CHC seront opérés.

Il est toutefois nécessaire que le volume du foie restant représente 40% du volume hépatique total. En cas d'hépatectomie droite étendue, une embolisation portale droite préalable doit être réalisée afin d'induire une hypertrophie du foie gauche. Il a été démontré qu'une résection anatomique avec marge de 2 cm permettait une amélioration de la survie et une diminution des récurrences post-opératoires ^[40].

En respectant toutes ces recommandations, la mortalité post opératoire est < 5% et les taux de survie globale à 5 ans et sans récurrence sont respectivement d'environ 70% et 40% ^[41]. 50% des patients présentent une récurrence tumorale à 3 ans ^[42].

L'existence d'une thrombose portale néoplasique homolatérale à la tumeur n'est pas une contre-indication à la résection si elle n'atteint ni la convergence ni le tronc de la veine porte.

En l'absence de foie cirrhotique, la résection est le traitement de référence permettant des chirurgies plus importantes qu'en cas de cirrhose.

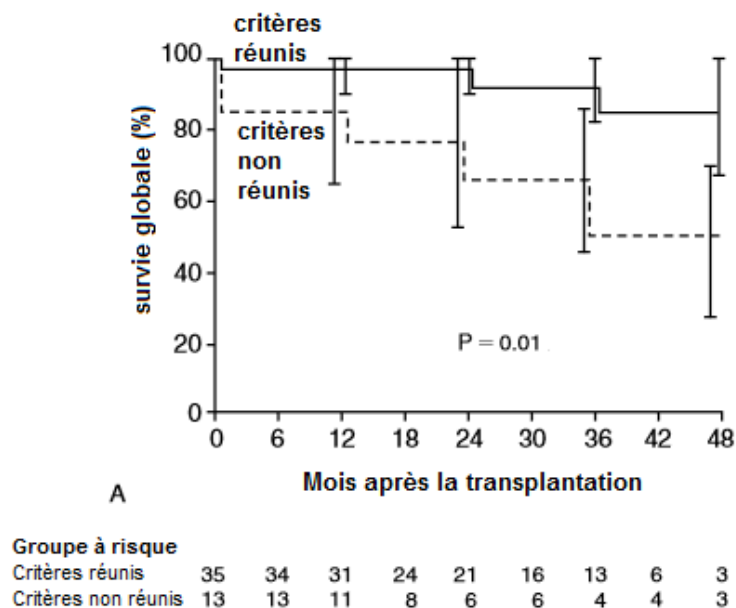
Le Glasgow Prognostic Score (GPS) est un outil permettant d'évaluer le pronostic des patients avant résection hépatique pour CHC. Il prend en compte la CRP et l'albumine attribuant 2 points en cas d'élévation de la CRP > 10 mg/l et d'hypoalbuminémie < 35 g/l, 1 point si une seule anomalie est présente et 0 en l'absence d'anomalie. Ce score a été validé uniquement chez des patients asiatiques avec essentiellement des cirrhoses virales B en distinguant ceux

ayant un score à 0 de ceux ayant un score à 1 ou 2 ayant une survie à 3 ans respectivement de 62,1% et 48,7% ($p = 0,001$)^[43].

2.1.2. Transplantation hépatique

La transplantation hépatique (TH) est considérée comme le traitement de choix du CHC car elle a l'avantage de traiter la tumeur ainsi que l'hépatopathie sous jacente. Les indications retenues sont celles des critères de Milan en 1996^[44], c'est-à-dire la présence d'une tumeur unique $\leq 5\text{cm}$ ou ≤ 3 nodules $\leq 3\text{cm}$, en l'absence de thrombose portale ou sus-hépatique, y compris segmentaire et de localisations secondaires. Ces critères, âgés de bientôt 20 ans sont toujours d'actualité et permettent de distinguer 2 groupes pronostics distincts comme le montre la Figure 6 ci-dessous.

Figure 6 : Evolution de la survie globale en fonction des critères de Milan après transplantation hépatique^[44]



Le respect de ces critères permet de guérir 2/3 des malades avec des résultats comparables à ceux de la TH réalisée pour cirrhose sans CHC. La survie à 5 ans est d'au moins 70% avec un taux de récurrence d'environ 15%^[45].

En France, le CHC représente un peu moins d'un tiers des transplantations hépatiques réalisées.

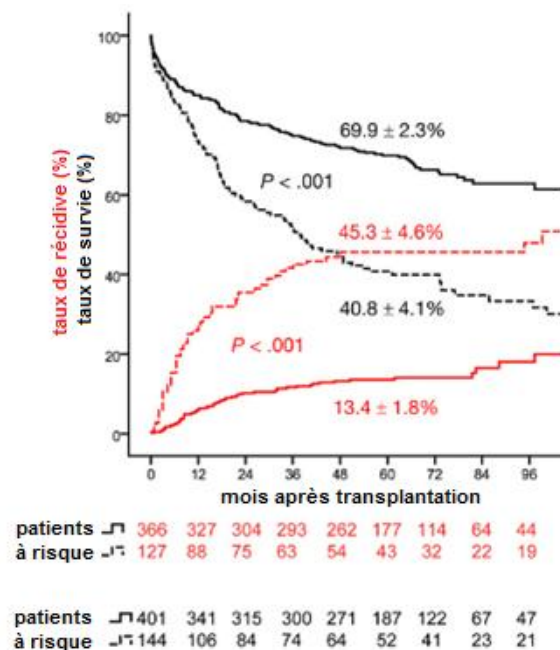
Dans 10% des cas, une indication de TH peut être discutée au diagnostic de CHC mais seulement 3 à 4% pourront au final bénéficier de cette prise en charge (Thésaurus national de cancérologie digestive - TNCD).

Ce faible nombre de patient ayant accès à la greffe est à l'origine du développement de critères élargis d'accès à la greffe. Plusieurs existent comme les critères de San Francisco repoussant la limite de taille des nodules et ajoutant la somme des diamètres tumoraux. Cependant, le champ des patients concernés est quasi superposable à celui des critères de Milan élargissant seulement de 5% le nombre de patients éligibles à une TH.

Les critères « up to seven » donnent accès à la greffe si la somme des grands axes des nodules et leur nombre est ≤ 7 . Dans ce cas, la survie globale à 5 ans est de 71,2% (64,3-77%)^[46].

Enfin, d'autres critères incluant le taux d' α FP ont été créés comme le score α FP comprenant le nombre de nodules, le diamètre du plus grand nodule et le taux d' α FP (Annexe 14). En cas de score > 2 , le taux de récurrence à 5 ans s'élève à 45,3% (versus 13,4%) et la survie globale à 5 ans chute à 40,8% (versus 69,9%)^[47]. Ce score est utilisé par l'Agence de Biomédecine (ABM) depuis 2013 (Figure 7).

Figure 7 : Evolution de la survie (noir) et de la récurrence (rouge) en fonction du score α FP (trait plein : ≤ 2 , trait pointillé : > 2)^[47]



Du fait de l'élargissement de ces critères, de plus en plus de patients se retrouvent en attente de TH et sont donc exposés au risque de progression voire de sortie de liste de transplantation. Sur l'ensemble de la cohorte des malades inscrits entre 2010 et 2011, la durée médiane de séjour en liste d'attente avant greffe hépatique était de 6,6 mois (Agence de la biomédecine). Plusieurs paramètres ont été identifiés comme facteurs de risque de sortie de liste tels que la présence de plus de 3 nodules en pré-opératoire, l'échec d'un traitement néo-adjuvant ou un taux d' α FP initial élevé ($> 200\text{ng/ml}$) ou progressif ($> 15 \mu\text{g/L/mois}$) ^[48]. Différentes stratégies ont été mises en place dans l'objectif de ralentir la progression tumorale voire de ramener dans les critères des patients sortis de liste pour progression. Plusieurs techniques peuvent être utilisées, comme la chimioembolisation, la radiofréquence voire la chirurgie. L'EASL recommande de traiter les patients sur liste d'attente par radiofréquence en première intention puis par chimioembolisation si le délai d'attente prévisible sur liste dépasse 6 mois bien que l'impact réel de cette prise en charge sur la survie soit incertain.

2.1.3. Destruction percutanée

La destruction percutanée par radiofréquence est considérée comme le traitement de référence des patients classés BCLC 0-A non éligibles à une prise en charge chirurgicale. Les destructions percutanées regroupent les destructions chimiques (éthanol, acide acétique) et les thermo ablations (radiofréquence, micro-onde, laser et cryothérapie).

Parmi les méthodes chimiques, l'éthanol permet une nécrose tumorale complète dans 90% des cas pour les tumeurs $< 3\text{cm}$, 75% pour celles comprises entre 3 et 5 cm ^[49]. Cependant, l'inconvénient de cette technique est son taux de récurrence à 2 ans élevé, évalué à 37,5% pour les tumeurs $< 3 \text{ cm}$ et 67,5% pour celles $\geq 3 \text{ cm}$ ^[50]. L'acide acétique, quant à lui, offre des performances inférieures à celles de l'éthanol et ne doit plus être utilisé pour la prise en charge du CHC.

Concernant les méthodes de thermo-ablation, la radiofréquence est la technique la plus employée. Différentes études ont montré un meilleur contrôle local de la maladie avec un taux de récurrence inférieur qu'avec l'utilisation d'éthanol (Tableau 4). De plus, la radiofréquence nécessite moins de séances que l'alcoolisation par éthanol. Trois méta-analyses ont confirmé

un gain concernant la survie en comparaison à l'éthanol, imposant la radiofréquence comme le traitement de référence parmi les destructions percutanées [51,52, 53].

Pour les grosses tumeurs, l'utilisation de sondes multipolaires permet de traiter efficacement un volume tumoral supérieur. L'alcoolisation reste indiquée dans le cas où la radiofréquence est techniquement non réalisable pour les CHC < 2cm.

Les résultats comparant la radiofréquence à la chirurgie sont discordants bien que certaines études non randomisées suggèrent une efficacité similaire des 2 techniques pour les petits CHC [54]. Ces résultats sont à nuancer du fait d'un taux non négligeable de réponses anatomopathologiques incomplètes après radiofréquence. Ceci peut être expliqué entre autre par une déperdition thermique induite par la présence de vaisseaux à proximité de la zone de radiofréquence. De ce fait, la radiofréquence ne peut pas être considérée comme le traitement de première ligne du CHC précoce. La thermo-ablation par micro-ondes est une alternative à la radiofréquence et permet de s'affranchir de cette perte de chaleur avec des résultats similaires à cette dernière [55].

Tableau 4 : Résultats de différentes études randomisées comparant la radiofréquence (RFA) à la destruction chimique par éthanol (PEI) pour le traitement du CHC précoce [51]

Auteur et année	Réponse complète initiale (%)	Echecs de traitement (%)*	Survie globale (%)		
			1 an	3 ans	p
Lencioni, 2003					
RFA (n=52)	91	8	88	81	NS
PEI (n=50)	82	34	96	73	
Lin, 2004					
RFA (n=52)	96	17	82	74	0,014
PEI (n=52)	88	45	61	50	
Shiina, 2005					
RFA (n=118)	100	2	90	80	0,02
PEI (n=114)	100	11	82	63	
Lin, 2005					
RFA (n=62)	97	16	88	74	0,031
PEI (n=62)	89	42	96	51	
Brunello, 2008					
RFA (n=70)	96	34	88	59	NS
PEI (n=69)	66	64	96	57	

* comprend les réponses incomplètes initiales ou les récurrences locales tardives

NS : non significatif

Différentes limites existent concernant la radiofréquence comme la nécessité de repérage échographique de la lésion et sa proximité avec le hile, les grosses voies biliaires, la capsule ou un organe creux. Les contre indications sont la présence d'ascite, d'une anastomose bilio digestive et les troubles de la coagulation.

L'ablation par laser est peu utilisée à travers le monde et peu de données évaluant cette technique existent. De même, la cryoablation est elle aussi très peu utilisée dans le CHC avec un taux de complications non négligeable en particulier avec le risque de « cryoshock ».

D'autres techniques sont en cours d'évaluation comme l'électroporation irréversible dont le principe repose sur la destruction de la membrane cellulaire à l'origine de la mort de la cellule par modification du potentiel transmembranaire. Une autre technique consiste en l'injection intra veineuse d'une molécule ayant la propriété de se concentrer au sein de la tumeur entraînant l'apoptose après activation lumineuse par une diode placée en intra-tumoral par voie percutanée.

2.1.4. Traitement adjuvant

Comme cela a été dit précédemment, le risque de récurrence après traitement à visée curative par résection ou destruction percutanée est élevé. Il est alors légitime de se poser la question de l'intérêt d'un traitement adjuvant. L'étude STORM d'après Bruix & al. n'a pas montré de différence en terme de survie sans récurrence et de survie globale entre un traitement adjuvant par SORAFENIB et un placebo. A l'heure actuelle, aucun traitement adjuvant n'est recommandé pour la prise en charge du CHC.

2.2. Traitements palliatifs

2.2.1 Chimioembolisation

La chimioembolisation est le traitement le plus utilisé en première intention dans la prise en charge du CHC non résécable. Au cours du CHC, il existe une néo-angiogénèse importante à l'origine d'une vascularisation majoritairement artérielle, contrairement au parenchyme hépatique non tumoral ayant une vascularisation essentiellement portale. L'injection intra artérielle d'agent cytotoxique suivie par l'embolisation des vaisseaux artériels vascularisant la

tumeur permet une concentration intra tumorale de chimiothérapie importante ainsi qu'une nécrose tumorale par hypoxie. Ce traitement de radiologie interventionnel a prouvé son efficacité chez des patients sélectionnés avec fonction hépatique préservée.

2.2.2 Traitements médicamenteux

Le CHC est reconnu comme faisant partie des tumeurs les plus chimiorésistantes et jusqu'à 2007 aucune thérapie systémique n'était recommandée pour les patients avec CHC avancé.

C'est grâce à l'étude SHARP que l'efficacité du SORAFENIB a été démontrée. Dans cette étude, 602 patients étaient inclus (299 dans le groupe SORAFENIB, 303 dans le groupe placebo) ayant un statut OMS ≤ 2 , un CHC prouvé histologiquement, non éligibles à un traitement chirurgical ou loco-régional et avec une cirrhose compensée Child Pugh A. La survie médiane était de 10,7 mois dans le bras SORAFENIB contre 7,9 mois dans le bras placebo (HR 0,69 [95% CI : 0,55-0,87]). De même, le temps médian avant progression radiologique était de 5,5 mois dans le groupe SORAFENIB contre 2,8 mois dans le groupe placebo ($p < 0,001$) sans qu'il n'y ait de différence significative concernant le délai jusqu'à une progression symptomatique ^[56].

Une méta-analyse récente confirmait ces données avec une amélioration significative de la survie globale (HR = 0,74 [95% CI: 0,61-0,90]; $p = 0,002$) et du temps avant progression sous SORAFENIB ^[57].

Cependant, il existait de nombreux effets secondaires pouvant amener à une réduction de dose chez 26% des patients du bras SORAFENIB, voire à l'interruption du traitement dans 44% des cas. Dans l'étude SHARP, 80% des patients du bras SORAFENIB ont eu des effets secondaires contre 52% dans le bras placebo. Les effets indésirables les plus fréquents étaient : une diarrhée (55,2% versus 25,2%), une perte de poids (30,9% versus 9,9%), une anorexie (28,6% versus 17,5%), un syndrome main-pied (21,2% versus 3,0%), une éruption/desquamation (18,5% versus 13,9%), des vomissements (14,8% versus 10,9%) et une alopecie (14,1% versus 1,7%). Ces effets indésirables étaient le plus souvent de grade 1/2, précoces (dans les 6 premières semaines de traitement) et réversibles à l'arrêt du traitement.

L'arrêt du traitement était secondaire soit à une aggravation clinique significative liée à la tumeur ou à l'hépatopathie sous-jacente, soit à la survenue d'une toxicité grave.

Contrairement à l'essai SHARP où le traitement était arrêté uniquement en cas de progression symptomatique, de nombreux experts recommandent d'interrompre le traitement en cas de progression à l'imagerie et de proposer au patient l'inclusion dans un essai de traitement de deuxième ligne.

Adhoute & al ont créé un score pronostic appelé NIACE destiné aux patients BCLC C relevant d'un traitement par SORAFENIB selon la formule suivante : $1 \times (\text{nodules} : 0 \text{ si } < 3, 1 \geq 3) + 1,5 \times (\text{infiltrant} : 0 \text{ si non, } 1 \text{ si oui}) + 1,5 \times (\alpha\text{FP} : 0 < 200, 1 \text{ si } \geq 200 \text{ ng/ml}) + 1,5 \times (\text{CPS} : 0 \text{ si A, } 1 \text{ si B}) + 1,5 \times (\text{OMS} : 0 \text{ si } 0, 1 \text{ si } \geq 1)$. Un score ≥ 3 était associé à une survie médiane de 6 (5-7), 5,1 (4-8) et 6 mois (4-8) contre 12 (10-16), 10,6 (14-25) et 16 mois (14-25) pour un score < 3 dans les 3 cohortes de validation de score ($p < 0.0001$).

Au final, le SORAFENIB est indiqué en traitement palliatif du CHC non éligible à un traitement spécifique (TH, résection chirurgicale, destruction percutanée, CEL), ou en cas de récurrence après traitement spécifique, chez les malades en état général conservé (OMS 0 à 2) et Child Pugh A.

Dans un essai de phase II, le BEVACIZUMAB utilisé seul a montré une activité anti-tumorale avec un délai médian avant progression de 6,9 mois ^[58]. Les autres anti-angiogéniques (SUNITINIB, BRIVANIB, LINIFANIB), qu'ils soient en 1^{ère} ou en 2^{ème} ligne de traitement, n'ont pas montré de supériorité par rapport au SORAFENIB.

Il en est de même pour les autres thérapies ciblées, telles que l'ERLOTINIB (anti-EGFR) ou la PRAVASTATINE testés en association au SORAFENIB ainsi que l'EVEROLIMUS (inhibiteur de mTOR) en 2^{ème} ligne.

Enfin, l'hormonothérapie (somatostatine, anti-androgènes, anti-œstrogènes) ainsi que l'interféron sont inefficaces ^[25].

2.2.3 Soins de support

En cas d'état général altéré (statut OMS > 2), de cirrhose Child Pugh C ou d'impossibilité de réaliser un traitement spécifique du CHC pour toute autre raison, les soins de support doivent être au centre de la prise en charge. Ils ont pour objectifs d'améliorer la qualité de vie du patient en prenant en charge la douleur aussi bien physique que psychologique ainsi que la supplémentation nutritionnelle. Bien entendu, ces soins de support doivent s'appliquer à tous les patients, quel que soit leur stade d'évolution.

2.3. Traitements en développement

Tous les traitements décrits ci-dessous ont été évalués uniquement dans des études de phase II et par conséquent n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. Ils sont donc réservés aux essais thérapeutiques, ou peuvent être discutés en RCP de recours, dans le cas où aucun autre traitement validé n'est possible.

2.3.1 Radiothérapie conformationnelle

Longtemps le CHC a été considéré comme une tumeur radio-résistante du fait de l'impossibilité de dépasser une irradiation supérieure à 30 Grays. Cependant, les avancées technologiques ont permis d'augmenter la précision des rayons d'irradiation et de préserver le foie sain permettant ainsi une augmentation des doses réalisées. La radiothérapie externe conformationnelle à haute dose a été évaluée en tant qu'alternative aux patients non éligibles à un traitement curatif. Dans un essai regroupant 44 patients recevant 1,8 Gy par jour, 5 jours par semaine, avec une dose médiane de 50 Gy, Lui & al. ont montré un taux de réponse objective de 61% avec des taux de survie à 1, 2 et 3 ans de 60,5%, 40,3% et 32% respectivement ^[59]. Cette technique faisant partie des traitements palliatifs, elle ne doit être discutée que chez les patients Child Pugh A dont la taille de la tumeur est < 5cm. L'association à la chimioembolisation augmente le taux de réponse complète mais le bénéfice sur la survie n'est pas établi.

2.3.2 Radiothérapie stéréotaxique

La radiothérapie stéréotaxique consiste en un petit nombre de séances de fortes doses d'irradiation (6 à 20 Gy/séance). L'utilisation de multiples faisceaux convergents permet d'excellentes performances ainsi qu'une précision millimétrique. Les différentes études réalisées sur le sujet montrent un taux de contrôle local de la maladie entre 90% et 100% à 1 et 2 ans. Le taux de survie globale à 1 an est entre 80% et 90% et à 2 ans d'environ 70%^[60, 61, 62]. Ce traitement reste lui aussi réservé aux patients non accessibles à un traitement curatif.

2.3.3 Radioembolisation

Cette méthode consiste en l'injection intra artérielle de microsphères chargées d'agents radioactifs (Yttrium-90, Holmium-199, Iode-131) au plus proche de la tumeur. Il s'agit donc de l'association d'une radiothérapie interne à une embolisation artérielle. Contrairement à la chimioembolisation, la présence d'une thrombose porte n'est pas une contre-indication. En effet, ces microsphères n'induisent pas d'embolisation majeure pouvant induire une dysfonction hépatique^[63]. Cette technique a montré son efficacité avec un taux de réponse variant entre 42% et 57% ainsi qu'une survie médiane de 17,2 et 7,7 mois pour les patients Child Pugh A et B respectivement^[64]. Une étude publiée en 2011 a comparé la radioembolisation à la chimioembolisation et n'a pas constaté de différence de survie globale entre les 2 méthodes bien que le délai avant progression était plus long avec la radioembolisation (13,3 versus 8,4 mois)^[65]. La radioembolisation peut être utilisée comme alternative à la chimioembolisation mais aussi en « downstaging » avant prise en charge chirurgicale^[66].

2.4. Association thérapie ciblée - traitement loco régional

La chimioembolisation a comme principal inconvénient un taux élevé de récurrence tumorale et une réponse prolongée durant plus de 3-6 mois est présente seulement dans 28 à 35% des cas. La combinaison d'une chimioembolisation à un traitement anti-angiogénique est une stratégie intéressante du fait de l'augmentation des taux de VEGF par le tissu tumoral résiduel suite à l'hypoxie provoquée par la chimioembolisation^[67]. De même, dans une étude réalisée sur des lapins, il existe une surexpression d'autres facteurs pro-angiogéniques tel que l'« hypoxia

inducible factor 1 alpha »^[68]. Les différentes études réalisées sur le sujet montrent des résultats en termes d'efficacité et de tolérance contradictoires. L'étude de phase II, SPACE, a montré une bonne tolérance de cette association sans qu'il n'y ait de différence en terme de survie globale (HR 0,89 [95% CI 0,60-1,33])^[69]. Une méta-analyse de Fu & al. a mis en évidence une diminution de la mortalité à 1 an (OR 0,35 [95% CI : 0,21-0,56]) au prix de lourds effets secondaires^[70]. Cette morbidité avait déjà été retrouvée dans l'étude de Sieghart, à l'origine de l'arrêt prématuré de l'essai^[71]. Enfin, une étude Asiatique récente de phase II, avec arrêt du SORAFENIB 3 jours avant la chimioembolisation et reprise 4 à 7 jours après, a montré une bonne tolérance et efficacité de cette association^[72]. Néanmoins, à l'heure actuelle, l'association SORAFENIB-chimioembolisation n'est pas recommandée.

2.5. Prise en charge thérapeutique

Les modalités de prise en charge développées dans ce paragraphe sont basées sur les recommandations de l'EASL^[73] et du thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD). La particularité dans le traitement du CHC est la prise en compte de l'état anatomique et fonctionnel du foie non tumoral en plus des caractéristiques tumorales. En premier lieu, il faut distinguer les patients qui pourront bénéficier d'une prise en charge curative des autres ainsi que ceux ayant une cirrhose de ceux n'en n'ayant pas. Tout dossier doit être présenté en RCP, et pour les dossiers compliqués, la décision doit être prise par une RCP spécialisée de recours afin de bénéficier de l'expertise d'équipes de transplantation et de radiologie interventionnelle.

2.5.1 CHC sur cirrhose

2.5.1.1 Malades répondant aux critères de Milan

La transplantation hépatique devra toujours être discutée, permettant un traitement à la fois de la tumeur ainsi que de l'hépatopathie sous jacente avec un taux de récurrence faible. C'est pourquoi ces patients doivent toujours être référés à un centre de transplantation.

Avant d'arriver à la transplantation, plusieurs options sont possibles :

- Mise sur liste d'attente sans traitement néo adjuvant si le délai d'attente prévisible est court.
- Mise sur liste d'attente et réalisation d'un traitement local (résection, destruction percutanée, chimioembolisation) néo-adjuvant afin de maintenir le CHC dans les critères de Milan.
- Traitement local à visée curative (résection ou destruction percutanée), transplantation de « sauvetage » en cas de récurrence

Cette dernière option est à privilégier en cas de CHC < 2-3cm d'après le TNCD.

En cas de contre-indication à la transplantation hépatique (métastase extra-hépatique y compris ganglionnaire, obstruction portale néoplasique, maladie extra hépatique sévère, âge > 70 ans), les 2 autres possibilités à envisager sont la destruction percutanée et la résection chirurgicale (Tableau 5). La résection chirurgicale peut être réalisée uniquement chez les patients ayant une fonction hépatique préservée (Child Pugh A) alors que la destruction percutanée peut être faite chez des patients Child B sans ascite. Dans le cas où les 2 techniques sont réalisables, les critères permettant de choisir entre les 2 sont le nombre et la taille des nodules tumoraux, leurs localisations, la fonction hépatique et la présence ou non d'une hypertension portale.

En cas de contre-indication à la résection ou à la destruction percutanée, une radiothérapie stéréotaxique est possible après discussion dans un centre régional de référence.

Tableau 5 : Critères permettant de choisir entre destruction percutanée et résection chirurgicale en cas de petit CHC (TNCD)

	Destruction percutanée	Résection
Nombre et taille des nodules tumoraux	*nodule unique \leq 3cm * 2 ou 3 nodules situés dans des zones éloignées	*nodule unique de 3 - 5 cm * 2 ou 3 nodules situés dans le même segment
Localisation des nodules tumoraux	profonde	superficielle
Fonction hépatique	bonne	excellente
Hypertension portale	oui	non

2.5.1.2 Malades au delà des critères de Milan

➤ Child Pugh A

La chimioembolisation est le traitement de référence en l'absence d'obstruction portale ou de métastase extra-hépatique (Niveau de recommandation Grade A).

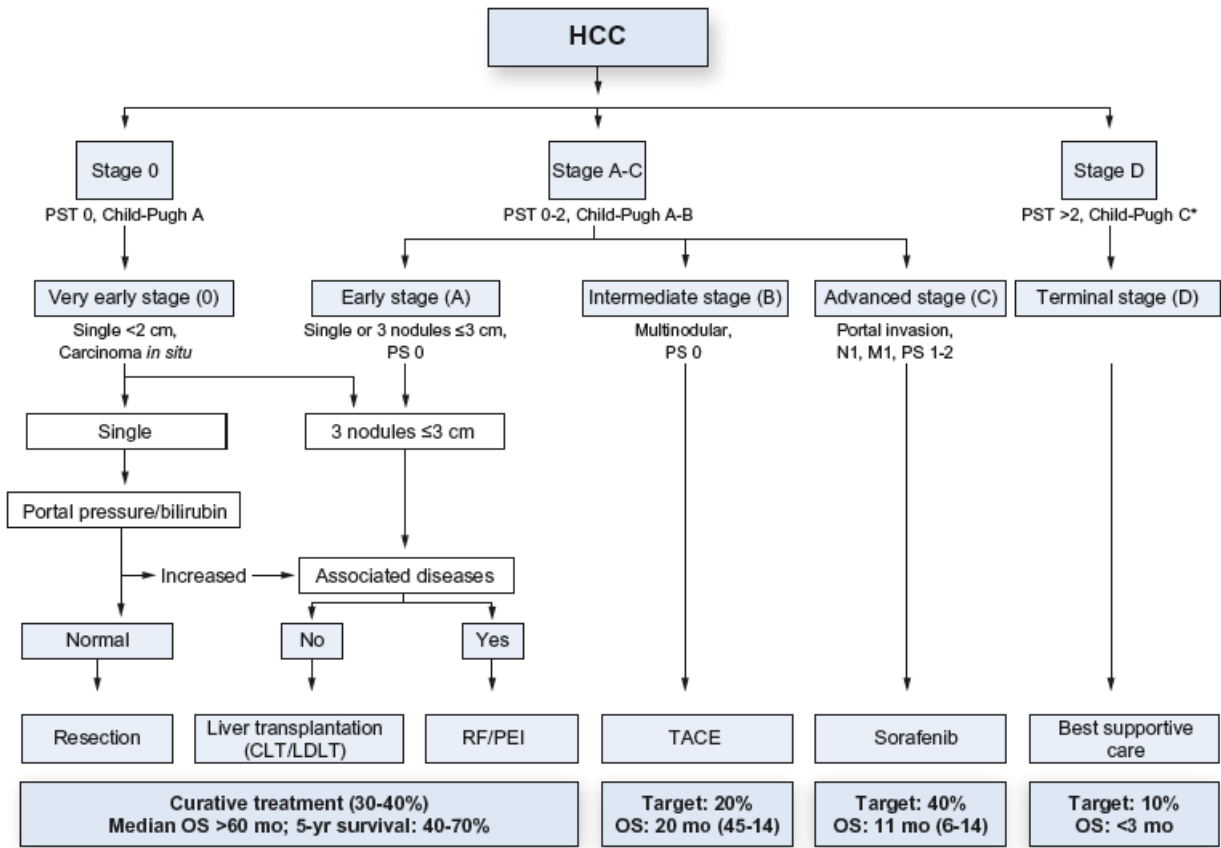
En cas de contre-indication ou d'échec chez un patient à l'état général conservé (OMS \leq 2), le SORAFENIB est le traitement de référence (Niveau de recommandation Grade A).

➤ Child Pugh B et C

Aucun traitement spécifique n'est indiqué dans ce cas et seuls des traitements symptomatiques peuvent être proposés.

L'EASL propose une prise en charge suivant un algorithme basé sur la classification pronostique BCLC (Figure 8).

Figure 8 : Algorithme thérapeutique du CHC par l'EASL suivant la classification BCLC



2.5.2 CHC sur foie non cirrhotique

Le traitement recommandé est la résection chirurgicale (Grade C), dont les indications sont élargies par rapport à la prise en charge sur foie cirrhotique.

Si la résection n'est pas possible, la discussion des autres modalités thérapeutiques se fait selon les mêmes critères que lorsqu'il existe une cirrhose (Grade D).

2.6. Surveillance

Du fait de l'absence de recommandations de surveillance dans la littérature, ce paragraphe reprend l'avis d'experts du thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD). Cette surveillance est d'une importance capitale du fait des récurrences plus ou moins fréquentes de certains traitements ainsi que du risque de cancer à priori plus élevé chez les patients ayant déjà eu un CHC que chez les patients « naïfs » de tumeur. L'IRM est l'examen à privilégier pour la surveillance post-thérapeutique du foie. De même, le scanner thoracique est la modalité de choix pour la surveillance pulmonaire. Concernant la surveillance biologique, lorsque le taux d' α FP était élevé avant traitement, sa normalisation est nécessaire avant d'affirmer une guérison. Dans ce cas, sa surveillance régulière est utile afin de dépister précocement une récurrence.

Après transplantation, le risque de récurrence est le plus important durant les 2 premières années imposant une surveillance rapprochée. Les sites extra-hépatiques sont le plus souvent atteints et plus particulièrement le poumon en cas de récurrence.

Après résection, les récurrences sont surtout hépatiques uni ou pauci nodulaire. Une surveillance clinique et biologique doit être réalisée tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois avec réalisation d'un TDM thoracique tous les 6 mois pendant 2 ans. Concernant l'imagerie hépatique, il est préconisé une alternance tous les 3 mois pendant 2 ans d'une IRM et d'une échographie hépatique par un opérateur entraîné. Ensuite, le dépistage semestriel du CHC par échographie ou IRM est repris tous les 6 mois, à vie.

Après destruction percutanée, les modalités de surveillance sont les mêmes avec en plus la réalisation d'une IRM hépatique à 1 mois post-traitement.

Après chimioembolisation, le contrôle doit être fait 6 semaines après une séance; il comprend une évaluation clinique, biologique et une IRM hépatique (et scanner sans injection en cas de chimioembolisation lipiodolée).

En cas de traitement par SORAFENIB, une surveillance clinique et biologique est recommandée tous les mois. Au niveau de l'imagerie, on réalisera un scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) ou une IRM hépatique avec scanner thoracique tous les 2 à 3 mois.

3) LA CHIMIOEMBOLISATION

3.1. Modalités

Il s'agit d'une technique de radiologie interventionnelle loco-régionale qui associe l'injection intra-artérielle d'un agent de chimiothérapie (cisplatine, doxorubicine, épirubicine), le plus souvent sous forme d'une émulsion, et une occlusion artérielle par des particules synthétiques (Gelfoam, Ivalon...).

Lorsque le lipiodol est utilisé comme vecteur, la technique est dénommée chimioembolisation lipiodolée (CEL). La technique peut être limitée à une embolisation artérielle ou à une chimiothérapie intra-artérielle avec ou sans lipiodol.

De nombreuses différences existent concernant la sélectivité des CEL (lobaire, segmentaire, sous segmentaire) pouvant avoir un rôle dans la tolérance et l'efficacité de celle-ci. En effet, le taux de mauvaise tolérance clinique était de 27% dans le groupe sélectif contre 64,1% dans le groupe non sélectif. Le taux de réponse tumorale était plus élevé dans le groupe sélectif versus non sélectif (78,7% versus 62,5%, $p = 0,054$) sans qu'il n'y ait de différence significative en terme de survie globale ^[74].

Enfin, il existe la possibilité de réaliser des CEL aux particules chargées dont le principe repose sur le relargage continu d'agent chimiothérapique chargé sur des microsphères utilisées pour l'embolisation. Cette technique a l'avantage de permettre une importante concentration locale de chimiothérapie mais avec une faible concentration systémique par rapport aux CEL classiques ^[75].

Une première étude a montré l'importance de la doxorubicine chargée aux microparticules en comparaison à une embolisation seule tant sur le plan de la réponse locale (réponse complète 26,8% vs 14%), de la récurrence à 1 an (78,3% vs 45,7%) que sur le temps avant progression (42,4 semaines vs 36,2 semaines) ^[76].

Une autre étude, PRECISION V, comparant la CEL avec particules chargées à la CEL standard ne mettait pas en évidence de différence en terme d'efficacité bien que les billes chargées soient mieux tolérées et semblent plus efficaces pour les CHC à un stade avancé ^[77]. Quoiqu'il en soit, cette technique a l'avantage d'une meilleure standardisation.

3.2. Efficacité dans le traitement du CHC

La preuve de l'efficacité de ce traitement a été apportée par une méta-analyse publiée en 2003 comparant la CEL/embolisation artérielle aux soins de support chez des patients avec CHC non résécables ^[78]. Sept études, toutes publiées entre 1988 et 2002, rentraient dans les critères d'inclusion et seulement 2 présentaient un bénéfice statistiquement significatif en terme de survie globale. La première, dont la majorité des patients présentaient une cirrhose virale B (80%), retrouvait une médiane de survie de 11,2 mois contre 5,3 mois en cas de soins de support seuls et une survie à 1 an à 57% contre 32% ^[79]. La seconde, incluant des patients essentiellement avec cirrhose virale C (85%), améliorait la survie à 1 an de 63% à 82% ^[80]. Grâce à ces 2 études, cette méta-analyse montrait une amélioration de la survie à 2 ans avec un odds ratio à 0,53 [95% CI : 0,32-0,89]. Cependant, lorsque l'on différenciait la CEL à l'embolisation seule, il n'existait pas de bénéfice à l'embolisation seule (OR 0,59 [95% CI : 0,29-1,20]) contrairement à la CEL (OR 0,42 [95% CI : 0,20-0,88]).

Deux autres méta-analyses ^[81, 82] ont confirmé l'efficacité de la chimioembolisation sur la survie à 2 ans en comparaison aux soins de support (OR 0,54 [95% CI : 0,33-0,89] et OR 0,70 [95% CI : 0,5-0,99]) mais contrairement à la précédente, les 2 techniques (CEL et embolisation seule) apparaissent aussi efficace l'une que l'autre.

Le bénéfice en terme de survie de la CEL sur l'embolisation seule reste non prouvé bien que la CEL présente un avantage en terme de réponse radiologique, de récurrence et de temps avant progression dans 2 études randomisées ^[83, 76].

En 2011, une méta-analyse regroupant des études publiées après 2002 a remis en cause le bénéfice de la CEL pour les patients avec CHC non résécables ^[84]. Cependant, cette méta-analyse est critiquable de par les études la constituant dont la majorité ne reflète pas la pratique courante ^[85].

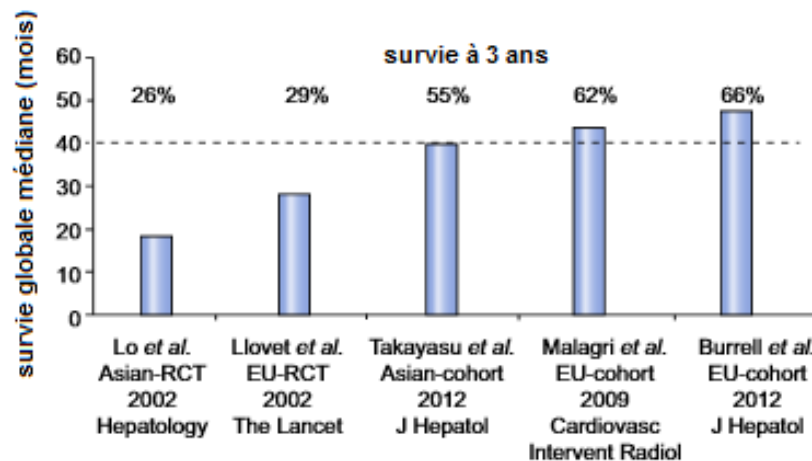
3.3. Indications

La sélection des patients semble être un point crucial dans le succès de la CEL. En Europe, la chimioembolisation est recommandée en traitement palliatif de première ligne pour les CHC de stade intermédiaire soit les patients stade B de la classification BCLC. Il s'agit de patients

avec fonction hépatique préservée (Child Pugh A ou B7 sans ascite) et une tumeur multinodulaire asymptomatique (OMS 0) sans envahissement vasculaire ou localisations extra-hépatiques.

Cependant, cette population est très hétérogène avec un large spectre de tumeur (taille, uni ou multinodulaire, infiltrante ou non...) et avec différents degrés de dysfonction hépatique. Une meilleure sélection des patients est nécessaire afin d'améliorer les performances de la CEL comme le montrent des études récentes avec des médianes de survie supérieures à 40 mois (Figure 9) [86, 87, 88].

Figure 9 : Evolution des survies médianes ainsi que des survies à 3 ans des patients traités par CEL pour un CHC en fonction de différentes études



Mais que proposer aux patients BCLC B non traitables par CEL ? Les recommandations Européennes proposent un « treatment stage migration » qui correspond à réaliser un autre traitement ayant prouvé son efficacité à l'intérieur même du stade dans lequel se trouve le patient ou le traitement du stade suivant.

Cependant, l'essai SHARP a prouvé l'efficacité du SORAFENIB dans les CHC avancés (BCLC C) mais pas pour les patients BCLC B en terme de survie globale (OR = 0,72 [95% CI : 0,38-1,38]) bien qu'il existe une différence significative concernant la survie sans progression (OR 0,47 [95% CI : 0,23-0,96]).

Certains centres utilisent la radioembolisation pour les patients inéligibles à la CEL en alternative au traitement par SORAFENIB. Il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandations validant cette prise en charge.

En résumé, les patients qui tireront le meilleur bénéfice de la CEL représente un sous-groupe des patients BCLC B et doivent être sélectionnés rigoureusement. Malheureusement, l'étude BRIDGE analysant rétrospectivement des patients traités par CHC entre 2005 et 2012 montre que près de 50% des patients BCLC C sont traités par CEL ^[89].

3.4. Contre-indications

Après sélection des patients éligibles à une CEL, la première chose à vérifier est l'absence de contre-indications à la réalisation de ce geste. Une décompensation cirrhotique, une anomalie du flux portal, une extension bilobaire et une altération sévère de la fonction rénale sont les principales contre-indications absolues. D'autres contre-indications sont considérées comme relatives comme la présence de varices œsophagiennes à haut risque de saignement, une volumineuse tumeur de plus de 10 cm ou la présence de co-morbidités sévères ^[90] (annexe 15).

La présence d'une thrombose porte classe les patients au stade avancé de la classification BCLC relevant donc d'un traitement systémique et non d'une CEL. D'après le TNCD, les thromboses portales non tronculaires ne sont pas une contre-indication. De même, l'APASL (Asian Pacific Association for the study of the liver) et la classification de Hong Kong considèrent la CEL comme une option pour les patients avec CHC et thrombose portale limitée ^[91, 35]. Cependant, une thrombose porte reste un facteur de mauvais pronostic majeur comme l'a mis en évidence une cohorte Japonaise de 8510 patients traités par CEL ^[92].

3.5. Effets secondaires

Les effets secondaires liés à la chimioembolisation sont bien connus et sont la plupart du temps transitoires et contrôlables. Une méta-analyse de 18 essais randomisés retrouvait un taux d'effets indésirables sévères de 5,6% en moyenne et un taux de mortalité dans les 30 jours suivant une CEL entre 0% et 10% ^[81]. Il peut survenir jusqu'à 80% des cas ^[93], un syndrome post-embolisation comprenant des douleurs abdominales, une hyperthermie et des nausées cédant la plupart du temps sous traitements symptomatiques (corticoïdes,

antibiotiques, antalgiques simples). L'intensité de ce syndrome post-embolisation est corrélée au volume tumoral traité ^[94].

Les complications hémorragiques (ulcérations gastriques ou duodénales) et infectieuses (cholécystite, abcès) sont rares. Des observations de leucopénie sont également rapportées après chimioembolisation.

La défaillance hépatique représente la complication la plus grave. Celle-ci survient plus fréquemment chez des patients avec fonction hépatique altérée, masse tumorale importante, forte dose de chimiothérapie ou nombreuses séances rapprochées de chimioembolisation ^[95, 81].

Comme nous l'avons déjà vu, l'utilisation de billes chargées est mieux tolérée qu'une chimioembolisation classique.

3.6. Evaluation de l'efficacité

La réponse radiologique a une place importante dans l'évaluation de l'efficacité après un traitement par CEL. Les méthodes de mesures conventionnelles d'imagerie évaluent la masse tumorale dans sa globalité et ne permettent pas d'évaluer l'effet thérapeutique des CEL car celles-ci entraînent une nécrose tumorale qui n'est pas immédiatement corrélée à la taille tumorale. Ces méthodes d'évaluation peuvent donc sous-estimer la réponse tumorale et être à l'origine d'un « sur-traitement ».

C'est à partir de la conférence de Barcelone en 2000 ^[24] qu'il a été proposé de prendre en compte la partie viable du tissu tumoral résiduel définie comme la partie prenant le contraste en phase artérielle.

Les premiers critères dits « EASL » (annexe 17) sont des critères bidimensionnels évaluant la surface de la partie viable de la tumeur. Dans un second temps sont apparus les critères de RECIST modifiés (annexe 16) utilisant, quant à eux, une mesure unidimensionnelle (le plus grand diamètre). Les lésions cibles sont sélectionnées en fonction de leurs tailles (celles avec le plus grand diamètre) et de la possibilité de répéter les mesures au cours des différentes évaluations ^[96]. Les critères de réponse complète, partielle, stabilité ou progression sont détaillés en annexe.

Gillmore & al. ^[97] ont utilisé les critères RECIST, RECIST modifié et EASL pour évaluer la réponse tumorale après une durée médiane de 64 jours après la CEL chez 83 patients. Une réponse globale était présente chez 57% des patients avec les critères EASL, 58% des patients avec les critères mRECIST et seulement 6 patients avaient une réponse objective en utilisant les critères RECIST.

De plus, la présence d'une réponse (complète ou partielle) d'après les critères EASL ou mRECIST était associée à une augmentation de la survie globale contrairement aux critères RECIST ^[98, 99].

Shim & al. ont confirmé le lien entre la réponse radiologique selon les critères mRECIST et EASL et la survie. En utilisant les critères mRECIST, le risque relatif de décès des patients avec réponse partielle, stabilité et progression tumorale en comparaison aux patients avec réponse complète était respectivement de 2,75 [95% CI : 1,96-3,87], 6,32 [95% CI : 3,67-10,9] et 16,06 [95% CI : 9,76-26,43], $p < 0,001$ ^[100].

A noter que la capacité à obtenir une réponse tumorale complète après CEL dépend de la taille tumorale puisqu'une réponse radiologique complète était obtenue dans 68% des cas pour les lésions < 2cm et dans seulement 25% des cas pour les lésions > 5cm après première CEL ^[101].

Enfin, les performances de ces critères ne dépendent pas du nombre de lésions cibles mesurées (toutes pour les critères EASL et 2 pour les critères de RECIST modifié) ^[102].

Une étude réalisée sur 178 patients traités par CEL avant TH a montré une bonne corrélation entre l'évaluation radiologique et anatomopathologique dans 67,4% des cas. Les critères mRECIST surestimaient la réponse tumorale dans 22% des cas ^[103].

Les critères EASL et mRECIST sont donc comparables et corrélés à la survie et doivent être utilisés pour l'évaluation tumorale après CEL.

3.7. Stratégie thérapeutique

La chimioembolisation est le traitement le plus utilisé à travers le monde pour la prise en charge du CHC. Cependant, il n'existe pas de consensus concernant la méthode (chimiothérapies à utiliser, type de billes...) et la stratégie à employer (nombre de sessions, intervalle entre chaque CEL...).

Les 2 seules études positives sur le sujet reflètent cette hétérogénéité. L'étude Européenne utilisait de la doxorubicine adaptée au taux de bilirubine avec un schéma fixe de répétition des CEL à 2 et 6 mois après la CEL initiale ^[80]. L'étude Asiatique, quant à elle, utilisait du cisplatine avec répétition des CEL tous les 2-3 mois jusqu'à progression ^[79]. D'autres, proposent des CEL «à la demande» mais il n'existe pas à l'heure actuelle d'arguments en faveur de la supériorité d'une stratégie sur l'autre.

En effet, Terzi & al. en réalisant des CEL «si besoin» obtenaient un taux de survie à 1 an de 70% et de 52% à 2 ans ^[104]. Une autre étude, réalisée la même année, avec réalisation de CEL toutes les 4 semaines, retrouvait une survie à 1 an de 79% et de 51% à 2 ans ^[105].

Raoul & al. proposent une stratégie basée sur la réponse radiologique après 2 CEL en considérant qu'une stabilisation est suffisante pour parler de contrôle tumoral (Figure 10). D'autres, quant à eux, considèrent qu'une réponse doit être obtenue avant de réaliser une nouvelle CEL et assimilent une stabilisation tumorale à un échec du traitement ^[106].

La stratégie basée sur la réalisation de 2 CEL avant de conclure en l'efficacité ou non du traitement est consolidée par l'étude de Georgiades & al montrant que 47% des patients n'ayant pas répondu à la première CEL présentent une réponse objective après une deuxième CEL. Ces patients ont la même survie globale que ceux ayant répondu initialement à la CEL. De plus, les taux de survie à 1, 2 et 3 ans étaient respectivement de 49%, 20% et 7% pour les patients n'ayant ni répondu à la 1^{ère} CEL ni à la 2^{ème} contre 67%, 44% et 36% pour les patients n'ayant pas répondu à la première mais ayant répondu à la 2^{ème} CEL ($p = 0,17$, $p = 0,04$, $p = 0,01$) ^[107].

La répétition des CEL est donc motivée par l'objectif d'obtenir la meilleure réponse radiologique possible sans pour autant être à l'origine d'une dégradation du socle hépatique.

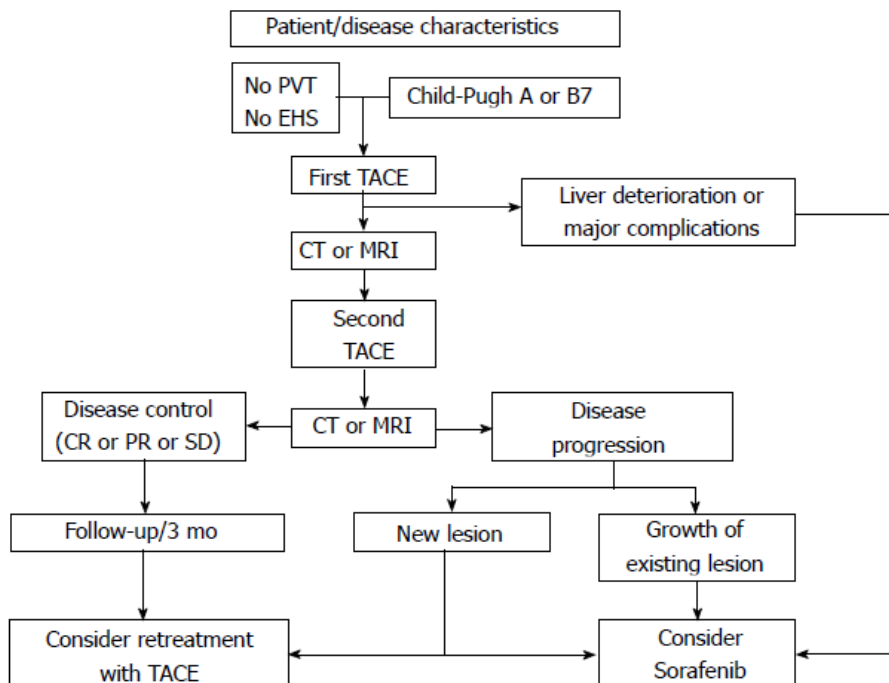
Plusieurs auteurs ont définis des critères imposant l'arrêt du traitement par CEL du fait d'une progression qualifiée de «non traitable». On parle donc de «progression non traitable» en

cas d'aggravation de la fonction hépatique (apparition d'une ascite...), progression au sein de la classification BCLC (invasion vasculaire, métastases extra hépatiques, OMS ≥ 2) ou absence de réponse objective après 2 CEL.

Kim & al. ont proposé le terme de « progression de stade tumoral » correspondant à l'apparition d'une invasion vasculaire ou d'une progression extra-hépatique. Cette étude a démontré que les patients avec progression traitable (nouvelles lésions ou progression de lésions existantes) ont une survie similaire comparé à ceux sans progression (médiane de survie respectivement de 36,6 et 35,8 mois) alors que les patients avec maladie en progression et « progression de stade tumoral » simultanée ont un mauvais pronostic (médiane de survie : 12 mois [95% CI : 8,3-15,7] ^[108]).

En résumé, certaines progressions radiologiques comme l'apparition de nouvelles lésions intra hépatiques peuvent être une indication à une nouvelle CEL dans certaines circonstances ^[109].

Figure 10 : Proposition d'algorithme de traitement pour la répétition des CEL chez les patients avec CHC au stade intermédiaire d'après Raoul & al. ^[90]



PVT = Thrombose de la veine porte
EHS = Localisation extra hépatique

3.8. Les scores pronostics

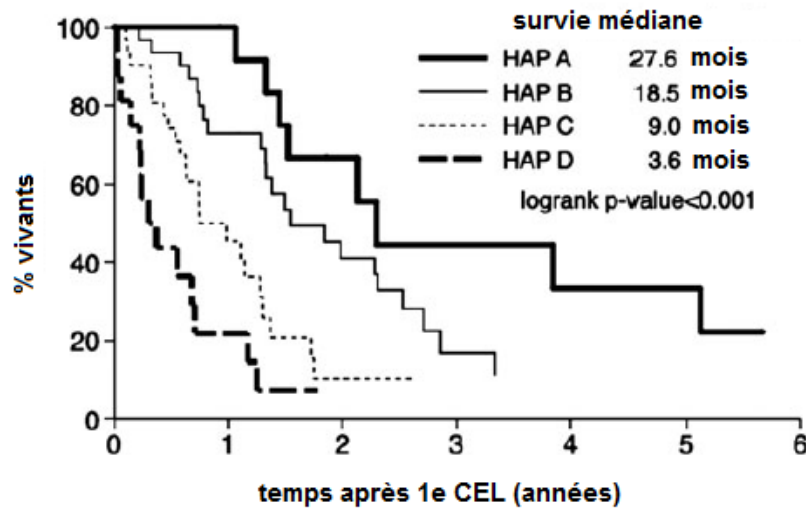
Il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandations concernant le nombre de CEL à réaliser avant changement pour une autre stratégie thérapeutique. Nous avons vu que la sélection des bons « candidats » à la CEL permettait d'en améliorer les performances. Cependant, l'existence de scores pronostics fiables pourraient encore en améliorer les performances en écartant les patients de mauvais pronostic qui ne tireront pas bénéfice de ce traitement. De nombreux scores détaillés ci-dessous sont apparus ces dernières années mais aucun au jour d'aujourd'hui ne fait partie des recommandations internationales.

3.8.1. Score HAP (hepatoma arterial-embolization prognostic)

Ce score a été publié en 2013 par Kadalayil ^[110] pour aider à la sélection des candidats appropriés avant première CEL. Ce modèle a été réalisé sur une cohorte de 114 patients sur une période de plus de 10 ans dont 35% était BCLC A, 31% BCLC B, 31% BCLC C et 4% BCLC D. La plupart des patients avaient une cirrhose d'origine virale (41%) et seulement 15% une étiologie alcoolique. Seulement 43% étaient traités par CEL et 49% par embolisation seule. 6% avaient une thrombose portale segmentaire contre 28% dans la cohorte de validation (167 patients).

Un point était attribué à chacune des variables suivantes : albumine < 36 g/l, bilirubine > 17 µmol/l, αFP > 400 ng/ml et diamètre tumoral de la plus grosse lésion > 7cm. Les patients étaient divisés en 4 groupes pronostics différents selon leur score HAP : HAP A (0 point), HAP B (1 point), HAP C (2 points) et HAP D (> 2 points) et les médianes de survie étaient respectivement de 27,6 mois, 18,5 mois, 9 mois et 3,6 mois (Figure 11). Les auteurs concluaient qu'une stratégie autre qu'une CEL était plus appropriée chez les patients HAP C ou D.

Figure 11 : Courbes de Kaplan Meier d'après le score HAP^[110]



3.8.2. Sous-classification BCLC B

Comme nous l'avons déjà vu, les patients classés B selon la classification BCLC représentent une population hétérogène avec des fonctions hépatiques et des profils tumoraux variés. Bolondi & al^[111] ont proposé une sous-classification BCLC B basée sur la fonction hépatique (Child Pugh A5-B9), la masse tumorale (respect ou non des critères «up to seven»), l'état général (OMS) et l'invasion portale. Quatre sous-groupes au pronostic différent ont été créés : BCLC B1 (CP 5-7, OMS 0, respect des critères up to seven), B2 (CP 5-6, en dehors des critères up to seven, OMS 0), B3 (CP 7, en dehors des critères up to seven, OMS 0) et B4 (CP 8-9, OMS 0-1). Cette sous-classification a été secondairement validée par une étude asiatique^[124] incluant 466 patients dont la majorité avait une cirrhose virale B (73%). La survie médiane différait de manière statistiquement significative entre les sous-groupes B1 et B2 (41 mois vs 22,1 mois, $p \leq 0,001$) et les sous-groupes B2 et B3 (22,1 mois vs 14,1 mois, $p = 0,004$). Cependant, il n'était pas mis en évidence de différence significative de survie entre les sous-groupes B3 et B4 (14,1 vs 17,2 mois, $p = 0,48$). Dans cette étude, les auteurs ont proposé de revoir cette sous-classification en groupant les sous-groupes B3 et B4 pour lesquels ils retrouvaient une médiane de survie de 16.6 mois, différenciant de manière statistiquement significative des sous groupes B1 et B2 cités précédemment. En résumé, ceci confirme que les patients BCLC B avec fonction hépatique préservée et faible masse tumorale, définis par le sous groupe B1, représentent les meilleurs candidats pour les CEL.

3.8.3. Score ART (Assessment for Retreatment with TACE)

Ce score établi par Sieghart & al en 2013 ^[112] est utilisé comme outil pronostic avant deuxième CEL. Cette étude Autrichienne rétrospective incluait 107 patients entre 1999 et 2009 dont le diagnostic de CHC était histologique ou radiologique.

La plupart étaient BCLC B (89%), Child Pugh A (67%) avec comme étiologie une origine alcoolique dans 46% des cas et virale dans 33%. Une chimioembolisation lipiodolée était réalisée dans 78% des cas et dans 22%, seule une embolisation était réalisée. La médiane de temps entre 2 procédures était de 45 jours mais l'intervalle entre 2 CEL ne devait pas dépasser 90 jours.

L'évaluation radiologique était réalisée selon les critères EASL et les patients avec réponse radiologique complète à l'issue de la première CEL n'étaient pas inclus dans l'analyse statistique.

Les patients étaient exclus si la CEL était réalisée avant une transplantation hépatique ou une résection chirurgicale ou en cas de CEL pour récurrence après transplantation hépatique. De même, les patients Child Pugh C, BCLC C, ceux avec un statut OMS > 1 ou ceux avec thrombose veineuse portale étaient exclus.

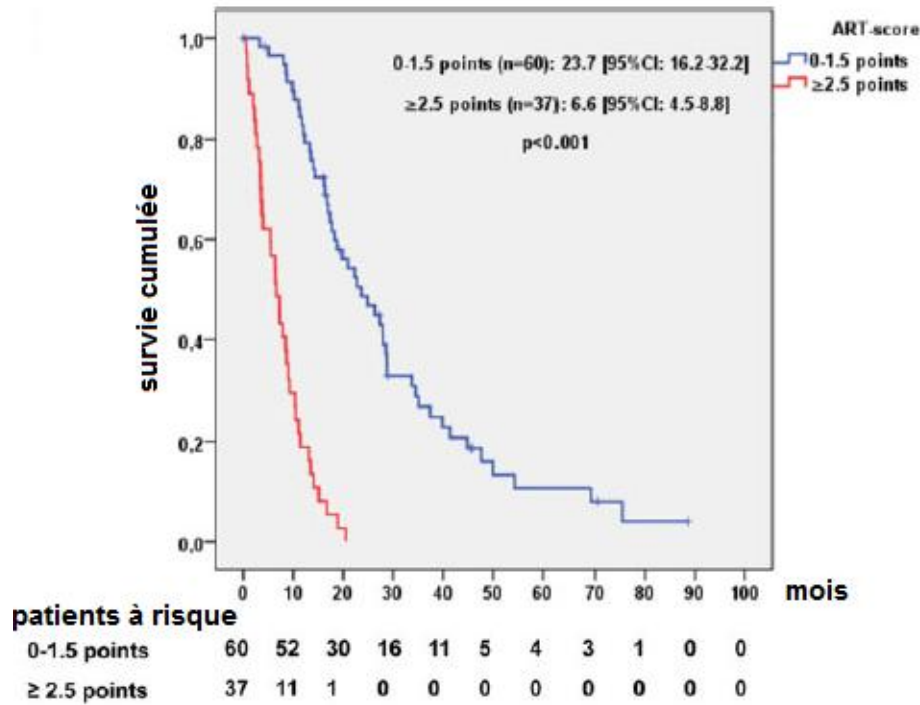
Les variables biologiques étaient prélevées un jour avant chaque CEL. La survie globale était définie entre le jour précédant la 2^{ème}CEL et celui du décès ou du dernier suivi. 27% des patients avaient reçu un traitement anti-tumoral avant la première CEL.

Trois paramètres étaient associés à la survie après analyse multivariée : l'absence de réponse radiologique (HR 1,7 [95% CI : 1,1-2,6]) l'augmentation > 25% des ASAT (HR 8,4 [95% CI : 4,5-15,5]) et l'augmentation du score de Child Pugh d'un point (HR 2 [95% CI : 1,2-3,5]) ou ≥ 2 points (HR 4,4 [95% CI : 2-9,6]).

Pour respecter l'impact pronostic de chaque paramètre, 4 points étaient attribués en cas d'augmentation des ASAT > 25%, 1 point en cas d'absence de réponse radiologique, 1,5 points en cas d'augmentation du score de Child Pugh d'un point et 3 points si augmentation ≥ 2 points.

Deux groupes distincts ont pu être mis en évidence dont la survie globale différait de manière statistiquement significative. En cas de ART score compris entre 0 et 1,5 la survie globale était de 23,7 mois [95% CI : 16,2-32,2] et de 6,6 mois [95% CI : 4,5-8,8] en cas de ART score $\geq 2,5$ (Figure 12).

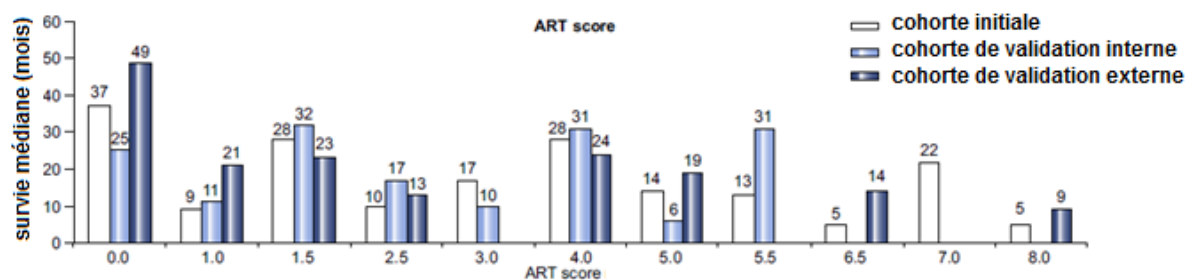
Figure 12 : Courbes de survie de Kaplan Meier de patients traités pour un CHC par CEL selon le score ART ^[112]



Ces résultats étaient confirmés dans une seconde cohorte de 115 patients ainsi que chez des patients Child Pugh B7, ≥ 8 ou avec ascite avant la seconde CEL. Il en était de même quel que soit le type de chimioembolisation réalisée. Ce même groupe de travail a confirmé l'intérêt pronostic de ce score avant 3^{ème} et 4^{ème} CEL ^[125].

Cependant, Adhoute & al ^[113] ont mis en évidence les limites de ce score en réalisant celui-ci sur 3 cohortes (Marseille et Nancy) incluant plus de 300 patients. Bien qu'il existe une différence significative de survie entre ces 2 groupes (ART 0-1,5 vs $\geq 2,5$), il n'existe pas de corrélation entre l'augmentation du score et la diminution de la survie. En effet, la survie médiane était de 9 mois [95% CI : 7-14] pour un score de 1 et de 28 mois [95% CI : 7-36] pour un score de 4 (Figure 13).

Figure 13 : Histogramme représentant l'évolution de la médiane de survie en fonction du score ART dans 3 cohortes Marseillaise et Nancéienne [113]



3.8.4. Score STATE (Selection for transarterial chemoembolisation Treatment) [114]

Ce score a été conçu pour aider le clinicien à sélectionner les patients avant première CEL. Il prend en compte la fonction hépatique (Albumine), la masse tumorale (critères « up to seven ») et un marqueur inflammatoire qu'est la CRP. La formule est la suivante : Albumine (g/l) - 12 si tumeur au delà des critères « up to seven » - 12 si CRP \geq 1 mg/dl. Ce score a été validé sur une cohorte de 131 patients ayant une cirrhose d'origine alcoolique dans 41% des cas et virale dans 37%. La plupart des patients étaient BCLC B (79%) et Child Pugh A (65%). Plus d'un quart (26%) des patients avaient reçu un traitement anti-tumoral antérieur (résection ou destruction percutanée). La cohorte de validation comprenait 146 patients aux caractéristiques similaires. Un « cut off » de 18 permettait de différencier 2 groupes bien distincts en terme de pronostic. Les patients avec un score $<$ 18 avaient un mauvais pronostic avec une médiane de survie de 5,3 mois [95% CI : 2,8-7,9] contre 19,5 mois [95% CI : 14,5-24,4] en cas de score \geq 18 ($p < 0,001$). Les auteurs ont alors validés le ART score chez les patients avec STATE score $<$ 18 et \geq 18 proposant une combinaison des deux modèles aboutissant à la « START stratégie ». Les patients avec STATE $<$ 18 avant 1ere CEL ou ART \geq 2,5 après la première CEL ne devraient pas poursuivre celle-ci. A l'inverse, les patients avec STATE \geq 18 avant première CEL et ART $<$ 1,5 après celle-ci tireront bénéfice de la poursuite des CEL.

3.8.5. Score ABCR ^[113]

Il est le dernier score pronostic publié dans le traitement du CHC avant 2^{ème} CEL. Ce score a été initialement validé chez 139 patients hospitalisés entre 2007 et 2012 au CHU de Marseille dont les caractéristiques étaient les suivantes : 47% avaient une cirrhose d'étiologie virale, 47% étaient BCLC A, 34% BCLC B et 19% BCLC C. Une thrombose portale segmentaire ainsi qu'un traitement anti-tumoral antérieur (résection ou radiofréquence) concernaient 15% des patients.

Les critères associés à la survie en analyse multivariée étaient le statut BCLC initial, l' α FP initiale, l'augmentation du score de Child Pugh de 2 points ou plus et la réponse radiologique. Dans cette étude, ni la variation des ASAT ni l'augmentation d'un point du score de Child Pugh n'étaient corrélés à la survie. Un point était attribué si l' α FP initiale était ≥ 200 ng/ml, 2 points si BCLC B, 3 points si BCLC C, 2 points en cas d'augmentation ≥ 2 du score de Child Pugh et - 3 points en cas de réponse radiologique.

Trois groupes ont été distingués ($p < 0,0001$) en utilisant les cut off ≤ 0 et ≥ 4 dont les médianes de survie étaient respectivement de 34,5 mois (31,4-37,6), 13,2 mois (9,1-15,8) et 4,6 mois (4,1-5,1).

Ces résultats ont été validés dans une cohorte de validation interne comportant 78 patients hospitalisés durant une autre période ainsi que dans une autre cohorte de validation externe comportant 100 patients traités à Nancy entre 2006 et 2012.

Contrairement au score ART, il existe une diminution linéaire de la médiane de survie lorsque le score ABCR augmente.

II. ETUDE

1) Objectif de l'étude

La chimioembolisation est le traitement le plus utilisé dans le monde pour la prise en charge du CHC. Il s'agit du traitement de choix des patients classés BCLC B (OMS 0, CP A-B, tumeur multinodulaire) mais ce groupe de patient est très hétérogène de part la fonction hépatique sous-jacente et les caractéristiques tumorales. Il est donc primordial pour le clinicien de sélectionner les patients de bons pronostics qui tireront le meilleur bénéfice d'un traitement par CEL et de ne pas retarder la possibilité d'autres traitements (NEXAVAR, radioembolisation), qui pour certains patients, ne pourront plus être réalisés du fait d'une dégradation de la fonction hépatique au décours de la CEL. Cependant, à l'heure actuelle, aucun outil pronostic ne fait partie des recommandations internationales malgré le nombre important de scores publiés ces dernières années.

L'objectif principal de cette étude est donc de rechercher des facteurs prédictifs de survie au sein de notre population de patients traités pour CHC par 2 CEL consécutives.

L'objectif secondaire est de créer un score permettant de différencier des groupes au pronostic distinct et de tester dans notre population de patients les différents scores pronostics existants, qu'ils soient généraux ou spécifiques de la CEL.

2) Patients et méthodes

2.1. Population étudiée

Cette étude a été menée sur une population de patients traités pour CHC à l'hôpital universitaire Saint André de Bordeaux. Les patients adressés en consultation pour CHC entre janvier 2005 et juin 2014 et pour lesquels un traitement par CEL avait été préconisé ont été recrutés rétrospectivement.

Les critères de sélection des patients étaient :

- Age > 18 ans.
- Diagnostic de CHC établi par biopsie hépatique ou de manière non invasive selon les recommandations Européennes de l'EASL.
- Réalisation de 2 CEL consécutives, c'est-à-dire sans traitement anti-tumoral entre les 2 CEL.
- Evaluation clinique, biologique et radiologique avant première et deuxième CEL.
- Les patients ayant été traités par 2 CEL successives avant transplantation hépatique ont été inclus dans l'étude.
- La présence d'une thrombose porte segmentaire, sans retentissement majeur sur le flux portal, n'était pas un critère de non sélection.

2.2. Données recueillies

Le recueil des données initiales était prospectif via la base de données du Pr BLANC. Les données avant deuxième CEL ont été recueillies rétrospectivement via le logiciel Dx Care et le dossier des patients permettant l'accès aux courriers de consultations, aux résultats de biologies ainsi qu'aux comptes-rendus d'imagerie.

Les données permettant de caractériser la population ainsi que de rechercher des variables pronostiques ont été classées en données cliniques, biologiques, endoscopiques et tumorales.

2.2.1 Données cliniques

- Date du diagnostic.
- Age au diagnostic.
- Sexe.
- Indice de masse corporel (IMC).
- Amaigrissement : présence ou non d'un amaigrissement et si oui le nombre de kilos perdus.
- Etat général selon le statut OMS.

- Présence ou non d'un syndrome métabolique ainsi que la présence ou non de chacun de ses composants pris individuellement (diabète, dyslipidémie, HTA).
- Mode de découverte : Fortuit, dépistage, symptomatique, anomalies biologiques.
- Alcool : le mode de consommation d'alcool à la prise en charge était évalué (absent, occasionnel, excessif sévère, excessif actuel). En cas de consommation excessive (>20g/j pour les femmes et >30g/j pour les hommes) la consommation moyenne était quantifiée (en grammes d'alcool par jour). En cas de consommation sévère, le nombre d'années d'arrêt de l'alcool était précisé.
- Certains signes de décompensation de cirrhose étaient recherchés tels que l'ascite ou l'encéphalopathie hépatique.

2.2.2 Données biologiques

Les paramètres dosés une semaine avant l'initiation du traitement (sauf statut virologique pouvant être dosé plus antérieurement) étaient :

- Le bilan hépatique : Aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT), gamma glutamyl transferase (GGT), phosphatase alcaline (PAL), bilirubinémie totale.
- Le bilan hématologique/hémostase : taux de prothrombine (TP), facteur V (FV), l'International Normalized Ratio (INR), la numération des polynucléaires neutrophiles (PNN) et des lymphocytes. Le rapport PNN/lymphocytes était calculé.
- La créatininémie ($\mu\text{mol/l}$)
- L'albumine (g/l)
- La C réactive protéine (CRP) (mg/l)
- L'alpha foeto protéine (αFP) (ng/ml)
- Le statut viral B : les sérologies complètes (AgHbs, Ac anti-Hbc, Ac anti-Hbs, Ag Hbe, Ac anti-Hbe) ainsi que la charge virale étaient disponibles au diagnostic.
- Le statut viral C : La présence du virus ainsi que son génotype et sa charge virale étaient connues à la prise en charge.

Une nouvelle analyse sanguine était réalisée dans la semaine précédant la deuxième CEL avec comme paramètres :

- Les ASAT
- La créatinine
- Le TP
- L'albumine
- La bilirubine totale
- L' α FP

2.2.3 Données endoscopiques

Tous les patients avaient bénéficié d'une fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD) à la recherche de varices œsophagiennes qui étaient cotées présentes ou absentes.

2.2.4 Scores

Pour tous les patients de l'étude dont les données étaient suffisantes, les différents scores pronostics étaient calculés.

2.2.5 Données tumorales

Les données radiologiques ont été récupérées à partir des comptes-rendus de scanner et IRM réalisés avant première CEL et 6 semaines après celle-ci. Ces examens ont été réalisés avec injection de produit de contraste et analyse au temps artériel, portal +/- tardif, selon les recommandations internationales. Les critères de RECIST modifié étaient utilisés afin d'évaluer la réponse tumorale. Une réponse complète était définie par une disparition des lésions cibles ; en cas de diminution d'au moins 30% de la somme des diamètres des tumeurs « viables », c'est-à-dire prenant le contraste à la phase artérielle, la réponse était considérée comme partielle. A l'inverse, une progression était définie en cas d'apparition d'une nouvelle lésion « viable » ou d'augmentation d'au moins 20% de la somme des diamètres des tumeurs « viables ». Dans tous les autres cas, la tumeur était considérée comme stable. Dans notre étude, la réponse tumorale était définie comme au minimum une réponse partielle alors qu'une stabilité ou une progression à l'imagerie étaient considérées comme une absence de réponse tumorale.

Les caractéristiques tumorales initiales recueillies comprenaient :

- La masse tumorale : le nombre de tumeurs hépatiques, le diamètre de la lésion principale ainsi que le caractère infiltrant ou non.
- La présence ou non d'une thrombose veineuse porte.

Enfin, pour les patients ayant eu un traitement anti-tumoral précédant la CEL, le type de traitement a été répertorié.

2.3. Modalités de réalisation de la CEL

Toutes les procédures réalisées étaient des chimioembolisations lipiodolées, aucune embolisation seule ou chimiothérapie intra artérielle sans embolisation n'a été réalisée.

Les produits de chimiothérapie utilisés étaient majoritairement de la doxorubicine ou de la farmorubicine (anthracyclines), injectés de façon sélective ou supra sélective. Les patients restaient en hospitalisation au minimum 48h après le geste afin de prévenir le syndrome post-embolisation.

Une évaluation par TDM injectée + IRM non injectée était systématiquement réalisée à 6 semaines avec évaluation clinique et biologique. La seconde CEL était réalisée selon la réponse tumorale. En cas de réponse complète, une surveillance trimestrielle était instaurée et une nouvelle CEL était réalisée à progression en l'absence de contre-indication. Dans tous les autres cas (progression, stabilité ou réponse partielle), une deuxième CEL était réalisée au décours de la première.

2.4. Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R-studio. Une analyse univariée a d'abord été réalisée afin de rechercher des caractéristiques au sein de la population de l'étude ayant une influence sur la survie globale grâce au test de log-rank. Les données significatives de l'analyse univariée (une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative) ont ensuite été analysées en multivarié selon le modèle de Cox.

La survie globale était définie entre le jour de la première CEL et la date de décès ou des dernières nouvelles. Les courbes de survie ont été présentées en utilisant la méthode de

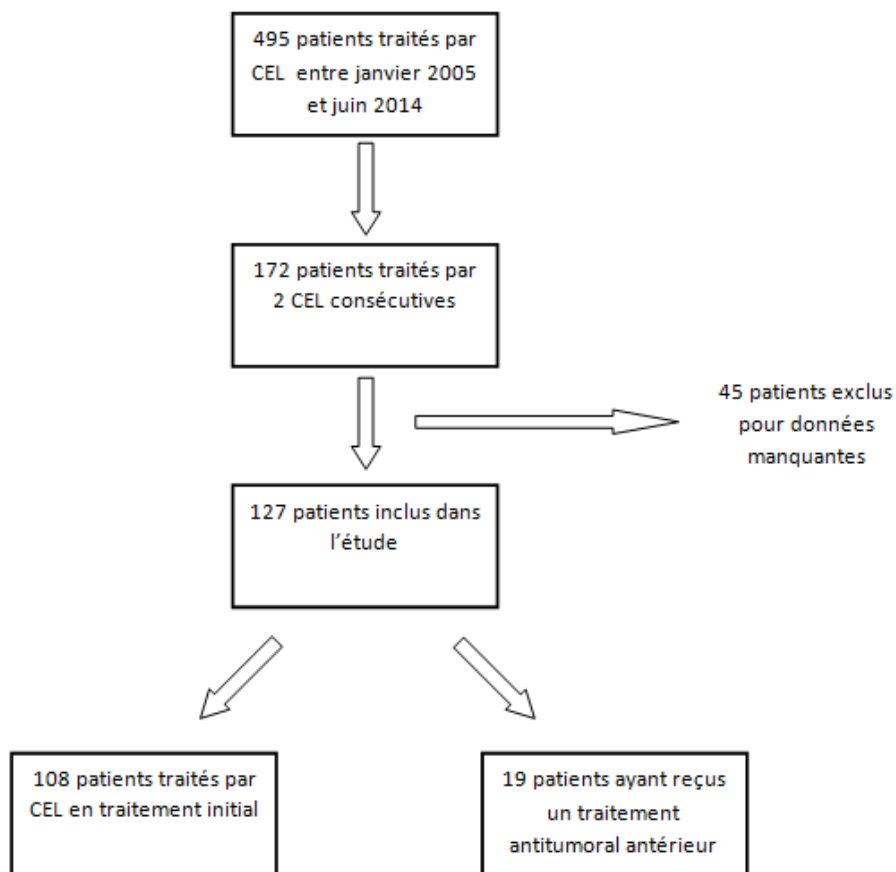
Kaplan Meier. La performance des différents scores pronostics testés a été évaluée par le c-index d'Harrel ainsi que le critère d'information d'Akaike (AIC).

3) Résultats

495 patients ont été traités par CEL pour CHC au CHU de Bordeaux entre janvier 2005 et juin 2014. Parmi ces patients, 172 ont reçu un traitement par 2 CEL consécutives. 45 patients ont été exclus faute de données suffisantes. Au total, 127 patients ont été inclus rétrospectivement dont 108 ayant reçu une CEL en traitement initial. 19 patients ont donc eu un traitement antitumoral précédant la première CEL par chirurgie (12 patients), radiofréquence (6 patients) et radioembolisation (1 patient). (Figure 14 : diagramme des flux)

La durée médiane et moyenne entre les 2 CEL étaient respectivement de 77 jours [63 – 126,5] et 121 jours (+/- 20,6).

Figure 14 : Diagramme des flux



3.1. Caractéristiques de la population

3.1.1. Données générales

La population de l'étude était composée essentiellement d'homme (87%), l'âge moyen était de 66 ans (+/- 9,6 ans). 107 patients (84%) avaient un statut OMS à 0. Un tiers des patients avait un indice de masse corporelle (IMC) > 30 kg/m². Une hypertension artérielle (HTA) était présente dans 55% des cas, un diabète dans 58%, une dyslipidémie dans 44% et un syndrome métabolique dans 35% des cas. Une perte de poids était rapportée par 27% des patients avec une perte de 2,4 kg en moyenne. 38% des patients de l'étude étaient des consommateurs chroniques d'alcool au moment de la prise en charge avec une consommation moyenne de 56 grammes d'alcool par jour. 31% étaient sevrés depuis 2,3 ans en moyenne, 18% étaient des consommateurs occasionnels et 13% ne consommaient pas d'alcool.

3.1.2. Données biologiques

Les principales données biologiques sont présentées dans le tableau 6.

Avant première CEL, 30% des patients de l'étude avaient une albumine < 35 g/l. Un quart de la population (24%) avait une α FP > 100 ng/ml ainsi qu'une CRP > 10 mg/l (23%). Près de 2/3 des patients avaient une thrombopénie (63%) et des ASAT supérieures à la normale (66%).

3.1.3. Etiologie du CHC

82 patients (65%) ont bénéficié d'une analyse anatomopathologique (biopsie ou sur pièce opératoire). 39 patients avaient comme seul facteur de risque de CHC un éthylysme chronique (31%), 18 patients une hépatite virale sans autre facteur de risque (14%), 12 patients une NASH (9%), pour 10 patients aucun facteur associé au CHC n'était retrouvé (8%) et 48 patients avaient une hépatopathie mixte (38%). Parmi ces 48 patients, 27 avaient une étiologie associant alcool + NASH, 17 alcool + virus et 4 patients virus + NASH.

Tableau 6 : Caractéristiques biologiques initiales de la population

Variables biologiques	Médiane [IQR]	Données manquantes (%)
Bilirubine (µmol/l)	16 [13-24,5]	5 (4)
Albumine (g/l)	38 [33-41]	5(4)
TP (%)	87 [76-98]	1 (0,8)
Facteur V (%)	95 [73,5-103,5]	36 (28)
Plaquettes (G/l)	145,5 [88,5-179,5]	0 (0)
ASAT (UI/l)	50 [36-75]	4 (3)
ALAT (UI/l)	42 [31-59]	4 (3)
PAL (UI/l)	113 [87,5-159,5]	4 (3)
GGT (UI/l)	166 [99,5-259]	4 (3)
Créatinine (µmol/l)	71 [61-83]	0 (0)
CRP (mg/l)	5 [3,6-9,6]	25 (19,7)
VS (mm/h)	16 [10-34,5]	50 (39)
αFP (ng/ml)	11 [5,6-81,6]	1 (0,8)
Lymphocytes (G/l)	1,3 [0,8-1,85]	2 (1,6)
PNN (G/l)	3,5 [2,6-5]	1 (0,8)
Rapport PNN/lymphocytes	2,8 [2-3,8]	2 (1,6)

3.1.4. Evaluation du foie sous-jacent

99 patients soit 78% étaient au stade de cirrhose avant première CEL et 106 patients soit 83,5% avaient une fibrose avancée \geq F3.

A l'inclusion, un nombre non négligeable de patients avaient des signes d'hypertension portale : 47 patients soit 37% avaient des varices œsophagiennes et 8 patients présentaient une ascite (6%). A l'inverse, peu avaient des signes cliniques d'insuffisance hépatocellulaire : 7 patients étaient ictériques (5,5%) et 1 patient était en encéphalopathie hépatique (0,8%).

3.1.5. Caractéristiques tumorales

Près de la moitié des patients (49%) présentait une tumeur uninodulaire, 28% entre 2 et 3 nodules et 23% des patients avaient 4 nodules ou plus. La majorité des patients (52%) avaient une tumeur comprise entre 20 et 50mm, 8% < 20mm et 40% > 50mm. Une composante infiltrante était retrouvée dans 26 tumeurs soit 20,5% des lésions. Enfin, une thrombose porte était présente chez 14 patients soit 11%.

3.1.6. Traitement anti-tumoral antérieur

Sur les 127 patients inclus dans l'étude, 19 avaient reçu un traitement anti-tumoral avant la première CEL (15%). Parmi ces patients, 12 avaient été opérés, 6 avaient reçu un traitement par radiofréquence et un patient avait été traité par radioembolisation. A noter que 7 patients (5,5%) ont été inclus alors qu'ils avaient reçu les CEL en traitement d'attente avant transplantation hépatique

3.1.7. Répartition des patients dans les différents scores pronostics connus

110 patients (87%) étaient Child Pugh A et 17 patients (13%) appartenaient au groupe B. Le pourcentage de patients classés BCLC A, B et C était respectivement de 36%, 43% et 21%.

La répartition des patients dans les autres scores pronostics est résumé dans le tableau 7.

Tableau 7 : Répartition des patients dans les différents scores pronostics connus

Scores pronostics	n = 127	%	Données manquantes (%)
CHILD PUGH			0 (0)
- A	110	87	
- B	17	13	
BCLC			0 (0)
- A	46	36	
- B	55	43	
- C	26	21	
MELD			14 (11)
- < 8	53	47	
- ≥ 8 - < 10	36	32	
- ≥ 10	24	21	
CLIP			2 (1,6)
- 0	29	23	
- 1	58	46	
- 2	26	21	
- ≥ 3	12	10	
OKUDA			3 (2,4)
- 0	1	1	
- 1	93	75	
- ≥ 2	30	24	
NIACE			0 (0)
- ≥ 3	24	19	
- < 3	103	81	
STATE			27 (21)
- < 18	44	44	
- ≥ 18	56	56	
ART			0 (0)
- ≤ 1,5	93	73	
- ≥ 2,5	34	27	
GLASGOW			46 (36)
- 0	58	72	
- 1	14	17	
- 2	9	11	
ALBI			5 (4)
- ≤ -2,6	1	1	
- > -2,6 - ≤ -1,39	56	46	
- > -1,39	65	53	
ABCR			1 (0,8)
- ≤ 0	98	78	
- 1 - 3	27	21	
- ≥ 4	1	1	
HAP			6 (5)
- A + B	74	61	
- C + D	47	39	

Tableau 8 : Principales caractéristiques initiales des patients inclus dans l'étude

Caractéristiques	n = 127	%	Données manquantes (%)
Age moyen	66		0 (0)
Sexe			0 (0)
- <i>Femme</i>	17	13	
- <i>homme</i>	110	87	
OMS			0 (0)
- <i>0</i>	107	84	
- <i>1</i>	20	16	
IMC > 30 kg/m²	42	33	0 (0)
Facteurs de risque			0 (0)
- <i>virus</i>	18	14	
- <i>alcool</i>	39	31	
- <i>NASH</i>	12	9	
- <i>mixte</i>	48	38	
- <i>indéterminé</i>	10	8	
Cirrhose ou fibrose avancée (F3)	106	83,5	0 (0)
Nodule tumoral > 50 mm	49	39	3 (2,4)
Tumeur unifocale	62	49	1 (0,8)
Caractère infiltrant	26	20,5	0 (0)
Thrombose porte	14	11	0 (0)
Transplantation hépatique	7	5,5	0 (0)
αFP \geq 200 ng/ml	28	22	1 (0,8)
CRP \geq 10 mg/l	23	23	27 (21)
Traitement anti tumoral antérieur	19	15	0 (0)
Mode de découverte du CHC			0 (0)
- <i>Fortuit</i>	27	21	
- <i>Dépistage</i>	54	43	
- <i>Symptômes</i>	36	28	
- <i>Anomalies biologiques</i>	10	8	
Patients avec analyse anatomopathologique	82	65	0 (0)

3.2. Survie de la population

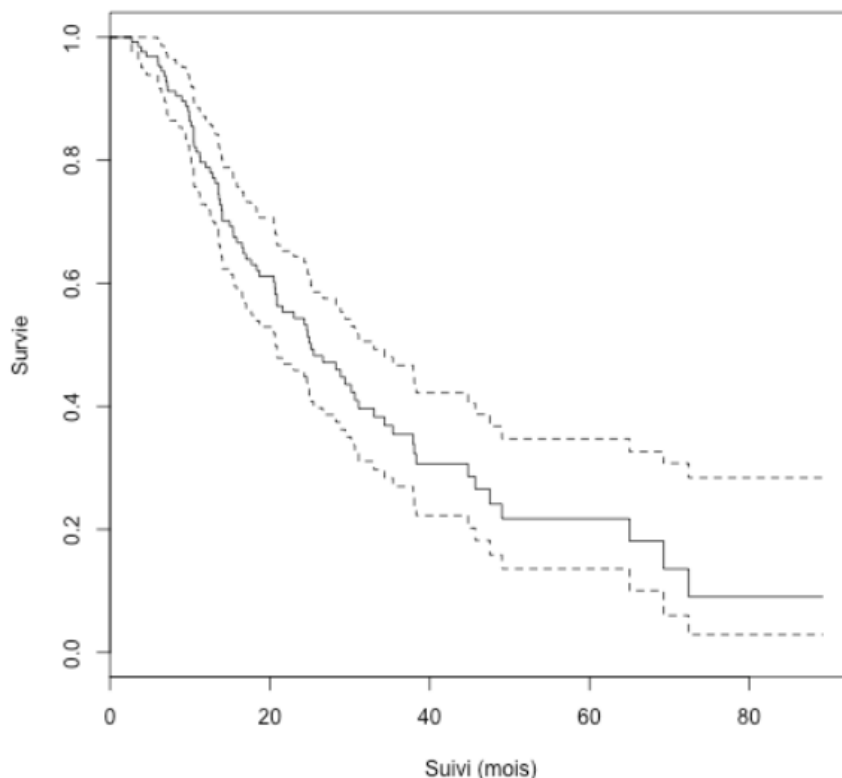
La durée moyenne et médiane de suivi était respectivement de 24,1 (+/- 16,9 mois) et 20,4 mois [11,6-30,4]. Il n'y avait pas de perdu de vue au cours de l'étude.

Au cours de celle-ci, 79 patients sont décédés soit 62% des patients inclus. Parmi ces patients, 69 soit 87% sont décédés dans les suites de leur maladie hépatique.

Parmi les 79 patients décédés, 22 patients (28%) appartenaient au groupe BCLC A, 35 patients (44%) au groupe BCLC B et 22 patients (28%) au groupe BCLC C.

La survie médiane de la population était de 24,9 mois. Les survies à 3, 6, 9, 12, 18 et 24 mois étaient respectivement de 99% (98-100), 96% (93-100), 90% (84-95), 79% (72-86), 63% (55-72) et 54% (46-64) (Figure 15).

Figure 15 : Courbe de survie globale de la population



3.2.1. Analyse univariée

Concernant les caractéristiques cliniques, seuls la présence de varices œsophagiennes (RR = 1,64 [IC 95% 1,05 – 2,57] ; $p = 0,03$), le statut OMS ≥ 1 (RR=1,95 [IC 95% 1,06 – 3,58] ; $p = 0,03$), et l'IMC > 30 kg/m² (RR = 1,57 [IC 95% 1 – 2,48], $p = 0,05$), étaient identifiés comme facteurs pronostics significatifs. Cependant, ces 3 facteurs sont à la limite de la significativité en analyse univariée. Bien que les varices œsophagiennes, signe d'hypertension portale (HTP) soit significatives ; la présence d'ascite, autre signe d'HTP, quant à elle ne l'était pas ($p = 0,09$).

Concernant les caractéristiques biologiques, seul l'albumine < 35 g/l (RR = 2,1 [IC 95% 1,31 – 3,34] ; $p = 0,002$) était un facteur pronostic significatif. L'augmentation des ASAT $> 25\%$ après première CEL n'était pas un facteur pronostic comme dans l'étude de Sieghart & al ($p = 0,39$). Les plaquettes, reflétant l'HTP, étaient à la limite de la significativité ($p = 0,06$).

La présence d'une cirrhose était associée à une diminution de la survie de manière significative (RR = 2,05 [IC 95% 1,13 – 3,75] ; $p = 0,02$).

Concernant les marqueurs inflammatoires, seuls le rapport PNN/ lymphocytes $\geq 3,1$ (RR = 1,63 [IC 95% 1,04 – 2,55] ; $p = 0,03$), ainsi que la CRP ≥ 10 mg/l (RR = 2,07 [IC 95% 1,13 – 3,79], $p = 0,02$), étaient des marqueurs pronostics significatifs avec une valeur pronostique supérieure pour la CRP.

Concernant les caractéristiques tumorales, ni le nombre ($p = 0,11$) ou la taille ($p = 0,36$) de la tumeur, ni le caractère infiltrant ($p = 0,52$), ni la présence d'une thrombose porte ($p = 0,11$) n'étaient associés de manière significative à la survie. Par contre, une α FP ≥ 100 ng/ml avant première CEL (RR = 2,95 [IC 95% 1,77 – 4,92] ; $p < 0,001$) ainsi qu'une augmentation d' α FP ≥ 100 ng/ml après première CEL (RR = 2,31 [IC 95% 1,19 – 4,5] ; $p = 0,013$) étaient des facteurs pronostics significatifs avec une performance pronostique supérieure pour le taux d' α FP initial. La réponse tumorale radiologique permettait une réduction non significative ($p = 0,1$) de 37% du risque de décès après 2 CEL.

La plupart des scores pronostics testés sur notre population différenciaient de manière statistiquement significative des groupes de bons et mauvais pronostics. Seuls les scores ART, STATE, UP TO 7 et l'augmentation du score de CHILD PUGH après 1^{ère} CEL n'étaient pas associés de manière significative à la survie.

Tableau 9 : Analyse univariée de la survie globale

Caractéristiques	Risque relatif	IC 95%	p
Clinique			
- Age > 80 ans	2,1	0,96 – 4,61	0,06
- IMC > 30 kg/m ²	1,57	1 – 2,48	0,05*
- OMS ≥ 1	1,95	1,06 – 3,58	0,03*
- Diabète	1,04	0,67 – 1,64	0,83
- Syndrome métabolique	1,34	0,85 – 2,11	0,2
- Ascite	1,94	0,89 – 4,25	0,09
- Varices œsophagiennes	1,64	1,05 – 2,57	0,03*
- Ictère	1,08	0,4 – 2,97	0,88
Biologie			
- Plaquettes	0,99	0,99 – 1	0,06
- TP < 60 %	1,99	0,91 – 4,34	0,08
- Augmentation > 25% des ASAT	1,34	0,69 – 2,61	0,39
- Bilirubine > 40 µmol/L	2,12	0,85 – 5,29	0,11
- Albumine < 35 g/L	2,1	1,31 – 3,34	0,002*
Foie sous jacent			
- Cirrhose	2,05	1,13 – 3,75	0,02*
- Stéatose	1,34	0,72 – 2,5	0,36
Inflammation			
- PNN/Ly ≥ 3,1	1,63	1,04 – 2,55	0,03*
- CRP ≥ 10 mg/l	2,07	1,13 – 3,79	0,02*
- Plaquettes/Ly ≥ 137	0,95	0,56 – 1,61	0,86
Tumeur			
- Nombre de nodule			0,11
1	1		
2-3	1,56	0,92 – 2,64	
≥ 4	1,71	0,97 – 3,03	
- Taille tumorale			0,36
≤ 20 mm	1		
> 20mm - ≤ 50mm	2,04	0,63 – 6,61	
> 50 mm	2,34	0,72 – 7,66	
- Infiltrant	1,19	0,70 – 2,02	0,52
- Thrombose porte	1,63	0,89 – 2,95	0,11
- αFP ≥ 100 ng/ml	2,95	1,77 – 4,92	<0,001*
- δ αFP ≥ 100 ng/ml ¹	2,31	1,19 – 4,5	0,013*
- Réponse tumorale	0,63	0,34 – 1,14	0,13

¹δ (delta) : variation d'αFP entre le jour précédent la 1^{ère} CEL et celui précédent la 2^{ème} CEL

Tableau 10 : Analyse univariée des différents scores pronostics existants

Scores pronostics	RR	IC 95%	P
UP TO 7	1,05	0,97 – 1,12	0,2
OKUDA	2,21	1,34 – 3,66	0,002*
CLIP	1,47	1,18 – 1,84	< 0,001*
MELD	1,12	1,03 – 1,22	0,001*
NIACE			< 0,001*
- < 3	1		
- ≥ 3	3,12	1,81 – 5,39	
ALBI			0,002*
- ≤ -1,39	1		
- > -1,39	2,11	1,31 – 3,41	
STATE			0,08
- < 18	1		
- ≥ 18	0,63	0,34 – 1,06	
GLASGOW			0,01*
- 0	1		
- 1	2,91	1,4 – 6,02	
- 2	2,33	0,8 - 6,8	
CHILD PUGH			< 0,001*
- A	1		
- B	4,6	2,42 – 8,67	
Augmentation du CHILD PUGH	0,95	0,64 – 1,41	0,8
ART			0,13
- ≤ 1,5	1		
- ≥ 2,5	1,46	0,89 – 2,38	
BCLC			0,016*
- A	1		
- B	1,29	0,75 – 2,2	
- C	2,32	1,28 – 4,21	
ABCR			0,008*
- ≤ 0	1		
- > 0	1,97	1,19 – 3,25	
HAP			< 0,001*
- A	1		
- B	1,28	0,61 – 2,65	
- C	4,12	2 – 8,47	
- D	6,82	2,41 – 19,27	

3.2.2. Analyse multivariée

L'analyse multivariée a été réalisée de manière pas à pas descendante. Dans un premier temps, nous avons sélectionné 11 variables significatives (IMC > 30 kg/m², OMS ≥ 1, albumine < 35g/l, présence d'une cirrhose, CRP ≥ 10mg/l, αFP ≥ 100 ng/ml) ou à la limite de la significativité (âge > 80 ans, plaquettes, TP < 60%, nombre de nodules, réponse tumorale) issues de l'analyse univariée.

Certaines valeurs n'ont pas été prises en compte pour l'analyse multivariée afin d'éviter des interactions comme pour l'ascite ou les varices œsophagiennes reflétant l'hypertension portale déjà représentée dans l'analyse multivariée par les plaquettes. Il en a été de même pour la différence d'αFP entre les 2 CEL reflétant la réponse tumorale déjà représentée par la réponse radiologique ainsi que le rapport PNN/lymphocytes reflétant l'inflammation représentée par la CRP ayant des performances pronostiques meilleures.

Parmi ces 11 variables testées dans la première analyse multivariée, 5 correspondent à des facteurs pronostics significatifs : IMC > 30 kg/m², Albumine < 35 g/l, OMS ≥ 1, αFP ≥ 100 ng/ml et la réponse tumorale radiologique.

Ces 5 variables ont été de nouveau testées en analyse multivariée confirmant leur valeur pronostique. Les patients obèses (IMC > 30kg/m²) avaient un risque 2,15 fois plus important de décéder après 2 CEL que les patients non obèses ([IC 95% 1,32 – 3,51] ; $p = 0,002$). Le fait d'avoir une hypoalbuminémie < 35g/l avant toute CEL était associée à un sur-risque de décès après 2 CEL de 2,64 ([IC 95% 1,59 – 4,39] ; $p < 0,001$). Les patients avec un statut OMS ≥ 1 avaient 2,37 fois plus de risque de décès après 2 CEL que les patients en parfait état général ([IC 95% 1,27 – 4,41] ; $p = 0,007$). Les patients avec un taux d'αFP ≥ 100 ng/ml à la prise en charge avaient un risque 3,77 fois plus important de décéder après 2 CEL que ceux avec un taux inférieur à ce seuil ([IC 95% 2,19 – 6,5] ; $p < 0,001$). Enfin, les patients ayant une réponse tumorale radiologique avaient une réduction du risque de décès après 2 CEL de 64% par rapport aux non répondeurs ([IC 95% 0,19 – 0,69] ; $p = 0,002$).

Tableau 11 : Analyse multivariée de la survie globale

Caractéristiques	Premier modèle			2ème modèle		
	RR	IC 95%	<i>p</i>	RR	IC 95%	<i>P</i>
Age > 80ans	1,52	0,55 – 4,4	0,44			
IMC > 30 kg/m²	2,27	1,15 – 4,46	0,02*	2,15	1,32 – 3,51	0,002*
Plaquettes	0,99	0,99 – 1	0,72			
TP < 60%	1,98	0,67 – 5,84	0,22			
Albumine < 35g/l	2,19	1,14 – 4,23	0,02*	2,64	1,59 – 4,39	<0,001*
Cirrhose	0,76	0,31 – 1,89	0,55			
CRP ≥ 10mg/l	1,09	0,5 – 2,36	0,83			
OMS ≥ 1	2,43	1,14 – 5,2	0,02*	2,37	1,27 – 4,41	0,007*
Nombre de nodule						
- 1	1					
- 2/3	0,88	0,43 – 1,8	0,73			
- ≥ 4	1,66	0,82 – 3,37	0,16			
αFP ≥ 100 ng/ml	3,39	1,55 – 7,38	0,002*	3,77	2,19 – 6,5	<0,001*
Réponse tumorale	0,46	0,22 – 0,96	0,04*	0,36	0,19 – 0,69	0,002*

3.3. Construction de scores pronostics

3.3.1. Score ARAPI

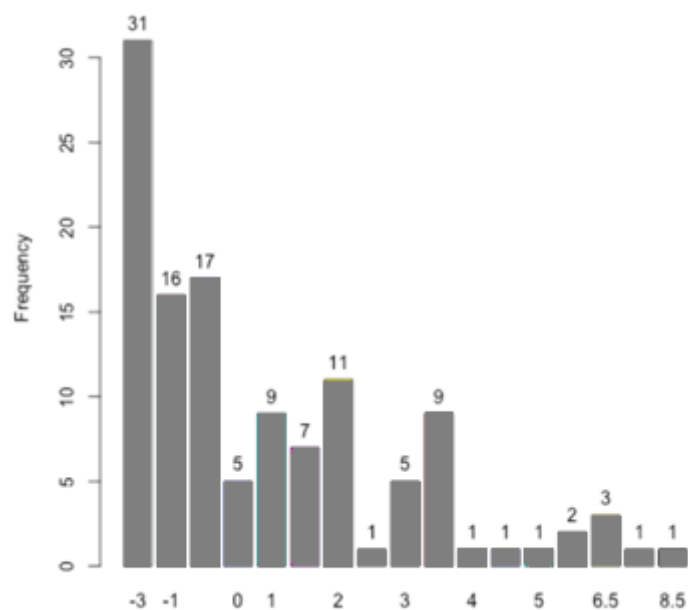
Au vu de ces 5 facteurs pronostics (**A**lphaFP, **R**éponse radiologique, **A**lbumine, **P**erformance status, **I**MC), nous avons créé le score ARAPI sur les données de nos 127 patients traités au CHU de Bordeaux par 2 CEL consécutives afin de distinguer différents groupes pronostics.

Afin de respecter la valeur pronostique de chaque variable, nous avons attribué un nombre de points correspondant au risque relatif en arrondissant à la demi-unité la plus proche. Ainsi, 2 points étaient attribués en cas d'IMC > 30 kg/m² ; 2,5 points en cas d'albumine < 35g/l ou de

statut OMS ≥ 1 ; 4 points en cas d' α FP ≥ 100 ng/ml et -3 points en cas de réponse radiologique.

Ce score pondéré a pu être calculé chez 121 patients (données manquantes : 6 patients) allant de la valeur -3 à 11. Concernant la répartition des patients, 31 patients avaient un score de -3 (25,6%), 16 patients avaient un score de -1 (13,2%), 17 patients avaient un score de -0,5 (14%). La seconde moitié des patients (57 patients soit 47,2%) avaient un score s'étalant de 0 à 8,5 comme détaillé dans le diagramme de la Figure 16 ci-dessous.

Figure 16 : Histogramme représentant la répartition des patients selon leur score ARAPI

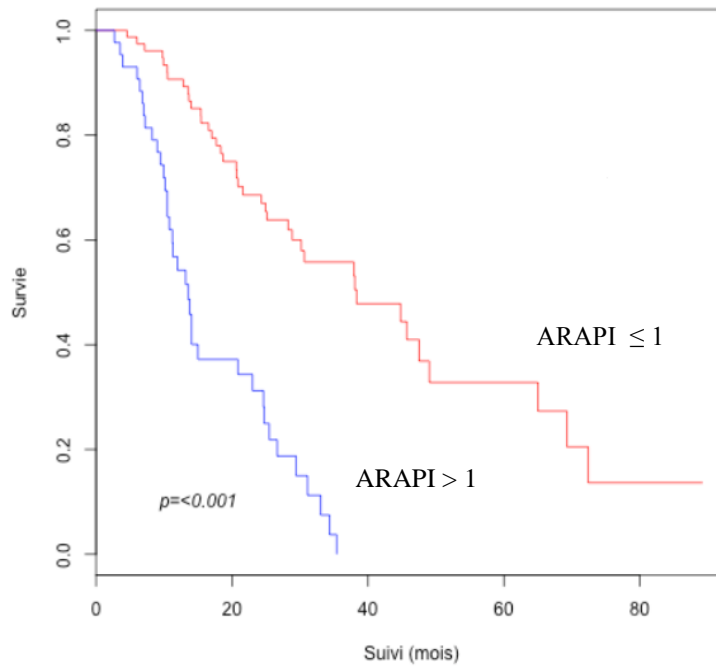


Nous avons ensuite séparé notre population en 2 groupes : 78 patients avaient un score ≤ 1 et 43 patients avaient un score > 1 . Ce « cut off » a été choisi après analyse des médianes de survie de chaque valeur du score ARAPI. Celui-ci permettait de distinguer de manière statistiquement significative 2 groupes (Figure 17) au devenir bien différent (RR 4,39 [IC 95% : 2,66 – 7,25] ; $p < 0,001$).

Dans le groupe de bon pronostic (≤ 1), la médiane de survie était de 38 mois. Les survies à 3, 6, 9, 12 et 18 mois étaient respectivement de 100%, 97% [IC 95% : 94 – 100], 96% [IC 95% : 92 – 100], 91% [IC 95% : 84 – 97] et 78% [IC 95% : 69 – 88].

Dans le groupe de mauvais pronostic (>1), la médiane de survie était de 13,2 mois. Les survies à 3, 6, 9, 12 et 18 mois étaient respectivement de 98% [IC 95% : 93 – 100], 93% [IC 95% : 86 – 100], 77% [IC 95% : 65 – 91], 54% [IC 95% : 41 – 72] et 37% [IC 95% : 25 -56].

Figure 17 : Courbes de survie de Kaplan Meier selon le score ARAPI



3.3.2. Score ARA

Dans le but de faciliter son utilisation en pratique clinique, nous avons ensuite créé un second score appelé ARA en sélectionnant comme variable uniquement l'AlphaFP, la Réponse radiologique et l'Albumine. Contrairement au score précédent, un point était attribué pour chaque variable. Les patients avec une albumine < 35 g/l, une α FP ≥ 100 ng/ml et l'absence de réponse radiologique avaient un point pour chacune de ces 3 caractéristiques au pronostic péjoratif. Ce score a pu être calculé chez 121 patients (données manquantes : 6 patients) dont les valeurs s'étaient de 0 à 3.

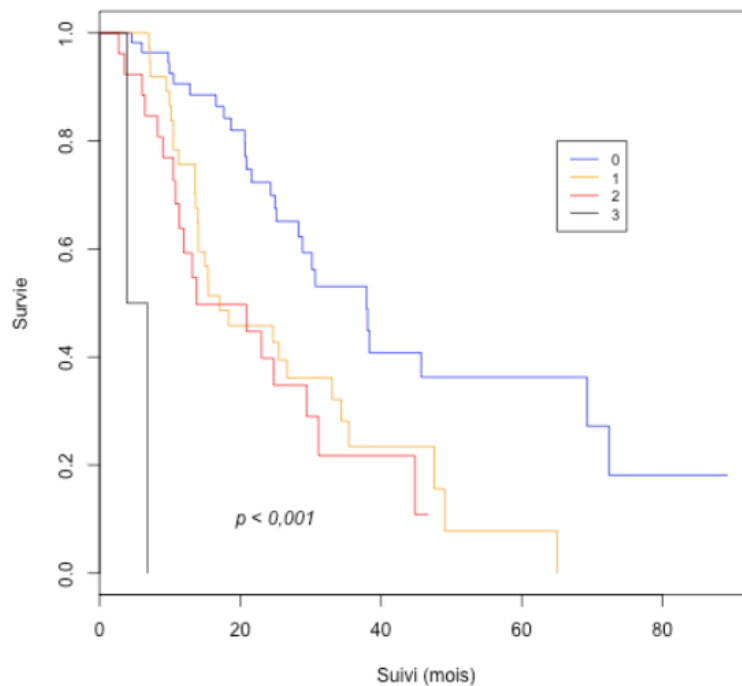
Concernant la répartition des patients, 55 patients (45,5%) avaient un score de 0, 38 patients (31%) avaient un score de 1, 26 patients (22%) avaient un score de 2 et 2 patients (1,5%) avaient un score de 3.

Grace à ce score, nous avons pu mettre en évidence de manière statistiquement significative ($p < 0,001$), 4 groupes de patients au pronostic différent (Figure 18).

Les patients avec un score à 1, 2 et 3 avaient un risque relatif de décès respectivement de 2,3 [IC 95% : 1,3 – 4] ; 2,8 [IC 95% : 1,5 – 5,2] et 51,8 [9,9 – 272] par rapport aux patients ayant un score de 0.

Les médianes de survie des patients ayant un score de 0, 1, 2 et 3 étaient respectivement de 37,9 mois, 15,4 mois, 13,7 mois et 3,9 mois.

Figure 18 : Courbes de survie de Kaplan Meier selon le score ARA



Au vu de la morphologie de ces courbes de survie, nous avons regroupé les patients ayant un score de 1 et 2 dont les courbes de survie sont accolées ainsi que les patients avec un score de 3 du fait d'un effectif faible (2 patients).

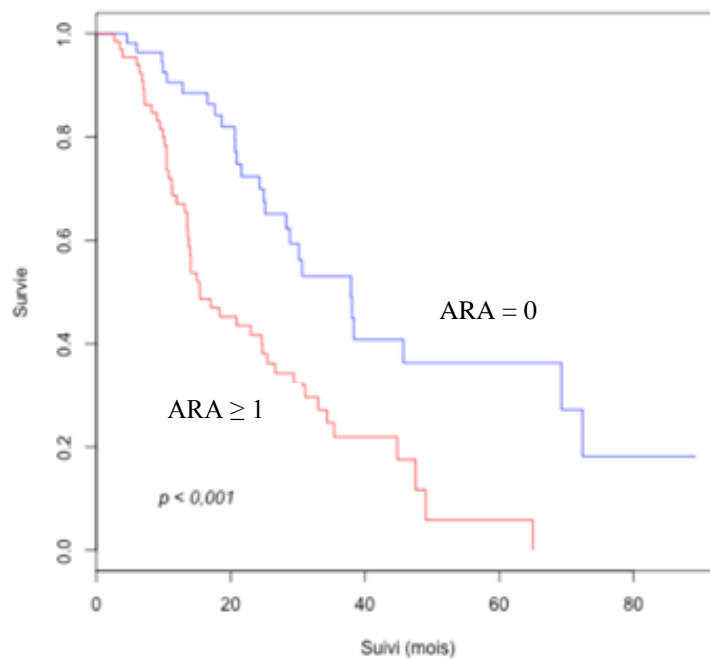
55 patients (45,5%) avaient un score de 0 et 66 patients (54,5%) avaient un score ≥ 1 . Ces 2 groupes différaient de manière statistiquement significative (RR 1,82 [IC 95% : 1,37 - 2,41] ; $p < 0,001$) en terme d'évolution pronostique (Figure 19).

Dans le groupe de bon pronostic (score à 0), la médiane de survie était de 37,9 mois. Les survies à 3, 6, 9, 12 et 18 mois étaient respectivement de 100% [IC 95% : 100 – 100], 96%

[IC 95% : 91,5 – 100], 96% [IC 95% : 91,5 – 100], 90% [IC 95% : 83 – 99] et 84% [IC 95% : 75 – 95].

Dans le groupe de mauvais pronostic (score ≥ 1), la médiane de survie était de 15,4 mois. Les survies à 3, 6, 9, 12 et 18 mois étaient respectivement de 99% [IC 95% : 96 – 100], 96% [IC 95% : 91 – 100], 83% [IC 95% : 75 – 93], 67% [IC 95% : 56 – 80] et 47% [IC 95% : 36 – 61].

Figure 19 : Courbes de survie de Kaplan Meier des patients avec score ARA à 0 ou ≥ 1



3.4. Evaluation des performances pronostiques des scores existants

Le tableau 12 ci-dessous représente les performances pronostiques (c-index et AIC) au sein de notre population des différents scores connus ainsi que les performances des scores que nous avons créés.

Parmi les scores existants, les c-index sont compris entre 0,55 (up to 7) et 0,68 (HAP). Le score ARAPI créé dans cette étude a quant à lui un c-index de 0,71 confirmant son intérêt dans le but de sélectionner des patients de bon pronostic avant 2^{ème} CEL. En utilisant un « cut off » de 1 pour séparer 2 groupes, ce score ARAPI conserve de bonnes performances pronostiques (c-index 0,66) où seul le score HAP peut rivaliser. Même en simplifiant ce modèle avec le score ARA, le c-index reste supérieur aux autres (c-index 0,65).

Tableau 12 : Evaluation des performances pronostiques de différents scores au sein de la population de l'étude

Scores	C-index	AIC
UP TO 7	0,55	641
BCLC	0,57	637
ALBI	0,58	601
ART	0,58	640
STATE	0,58	439
MELD	0,58	617
OKUDA	0,58	614
CHILD PUGH	0,59	624
NIACE	0,6	629
GLASGOW	0,62	300
CLIP	0,62	622
ABCR	0,62	621
ARA	0,65	574
ARAPI dichotomisé	0,66	569
HAP	0,68	578
ARAPI initial	0,71	558

3.4.1. Score ABCR

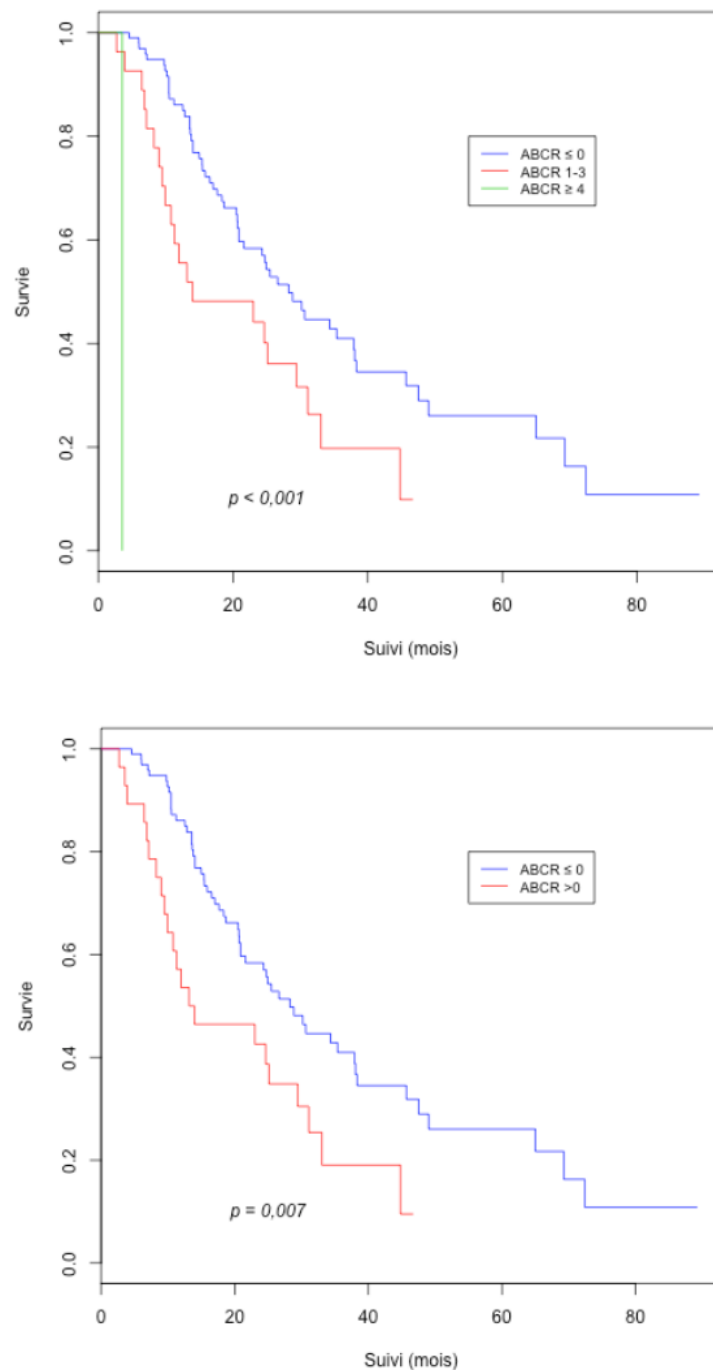
Le score ABCR permet de séparer de manière statistiquement significative ($p < 0,001$) au sein de notre population trois groupes de patients (Figure 20) selon les valeurs seuils utilisées par Adhoute & al (≤ 0 , $1 - 3$, ≥ 4). Cependant, un seul patient compose le groupe ayant un score ≥ 4 . Nous avons donc à nouveau analysé ce score en regroupant les patients ayant un score compris entre 1 et 3 avec ceux ayant un score ≥ 4 .

98 patients avaient un score ABCR ≤ 0 et 28 patients avaient un score > 0 (données manquantes : 1 patient). Ces 2 groupes avaient eux aussi une évolution pronostique distincte (Figure 20) de manière statistiquement significative ($p = 0,008$).

Les patients avec un score ABCR > 0 avaient un risque relatif de décès de 1,97 [IC 95% : 1,19 – 3,25] par rapport à ceux ayant un score ≤ 0.

Les médianes de survie étaient de 28,3 mois dans le groupe ≤ 0 versus 13,2 mois dans le groupe > 0.

Figure 20 : Courbes de survie de Kaplan Meier selon différentes valeurs seuils du score ABCR au sein de notre population

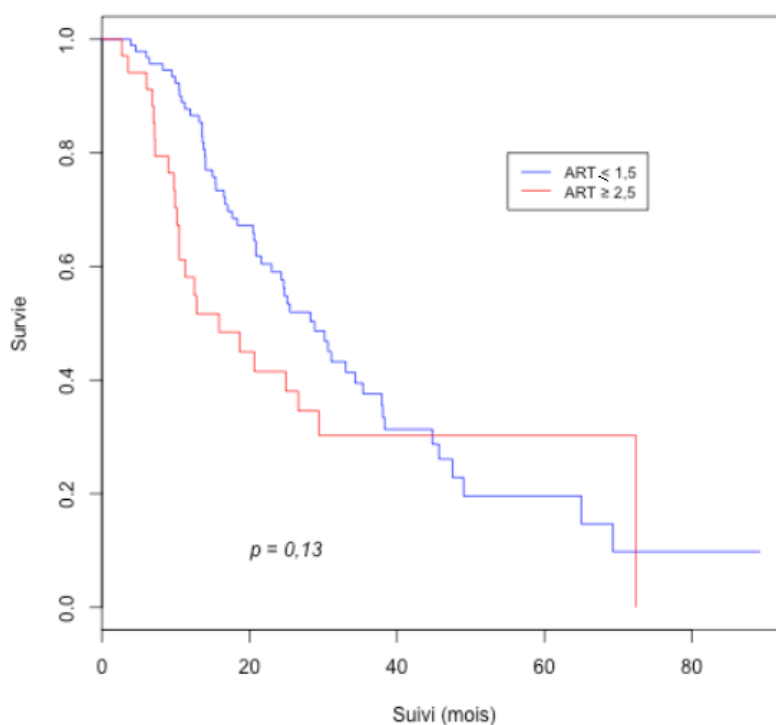


3.4.2. Score ART

En se servant des valeurs seuils utilisées par Sieghart & al ($0 - 1,5 ; \geq 2,5$), nous n'avons pas mis en évidence de différences statistiquement significatives en terme pronostic au sein de notre population de patients ($p = 0,13$) (Figure 21).

Les patients avec un score $\geq 2,5$ avaient un risque relatif de décès de 1,46 [IC 95% : 0,89 – 2,38] par rapport aux patients avec un score compris entre 0 et 1,5 sans que cela ne soit significatif.

Figure 21 : Courbes de survie de Kaplan Meier selon le score ART au sein de notre population

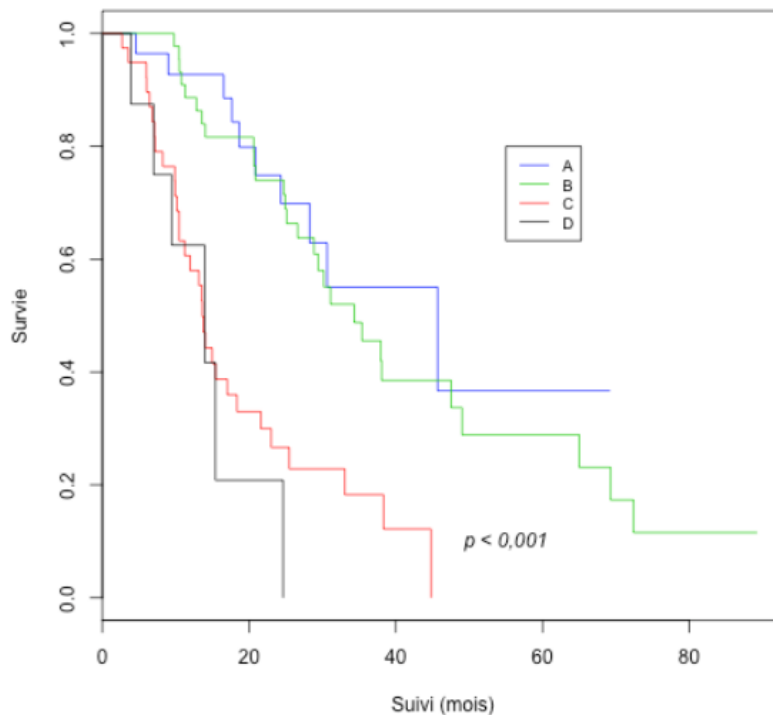


3.4.3. Score HAP

Nous avons calculé le score HAP au sein de notre population afin d'évaluer ses performances pronostiques. 28 patients (23%) avaient un score de 0 ; 46 patients (38%) avaient un score de 1 ; 39 patients (32%) avaient un score de 2 ; 6 patients (5%) avaient un score de 3 et 2 patients (2%) avaient un score de 4 (données manquantes : 6 patients).

En utilisant les valeurs seuils prises dans l'étude de Kadalayil & al (HAP A : 0 point, HAP B : 1 point, HAP C : 2 points et HAP D : > 2), ce score permettait de distinguer 4 groupes pronostics distincts (Figure 22) de manière statistiquement significatif ($p < 0,001$).

Figure 22 : Courbes de survie de Kaplan Meier selon le score HAP au sein de notre population



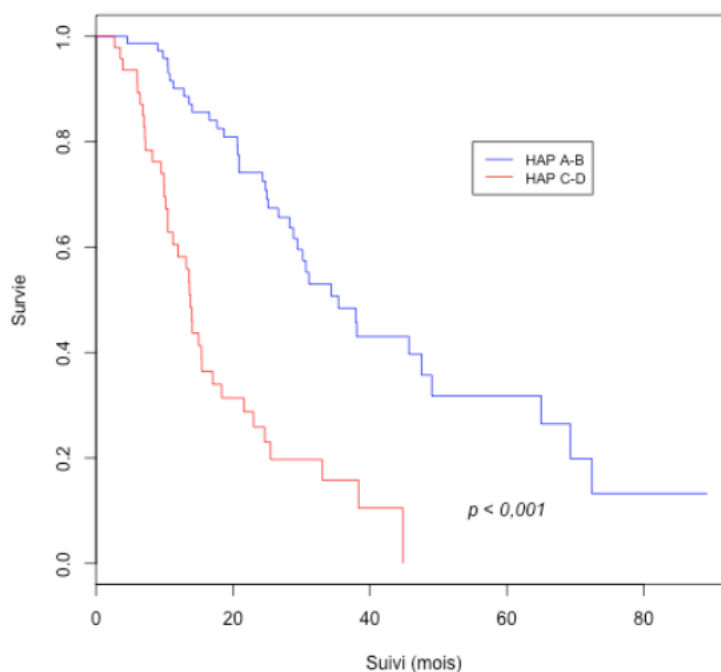
Les risques relatifs de décès des patients avec un score HAP B, C et D étaient respectivement de 1,27 [IC 95% : 0,61 – 2,65], 4,12 [IC 95% : 2 – 8,5] et 6,82 [IC 95% : 2,41 – 19,27] par rapport aux patients HAP A.

Les médianes de survie des patients HAP A, B, C et D étaient respectivement de 30,6 mois, 30,2 mois, 13,2 mois et 11,5 mois.

Devant la morphologie de la Figure 22, nous avons décidé de regrouper les patients avec un score HAP A + B et ceux avec un score HAP C + D.

Malgré ce changement de valeur seuil, ce score différenciait toujours 2 groupes pronostics (Figure 23) de manière statistiquement significative ($p < 0,001$).

Figure 23 : Courbes de survie de Kaplan Meier des patients avec score HAP A + B versus HAP C + D



Le risque relatif de décès des patients avec un score HAP C + D était de 3,7 [IC 95% : 2,3 – 6] par rapport à celui des patients HAP A + B.

La médiane de survie était de 34,3 mois dans le groupe HAP A + B contre 13,6 mois dans le groupe HAP C + D.

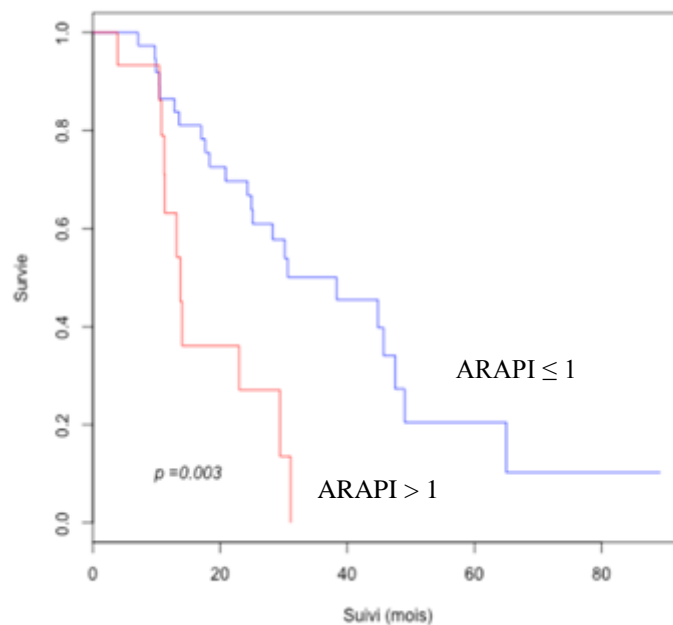
3.5. Validation du score chez les patients BCLC B

Comme nous l'avons vu en introduction, les meilleurs résultats concernant la CEL ont été obtenus chez les patients BCLC B. Les patients BCLC A relèvent quand cela est possible d'un traitement curatif contrairement au BCLC C où seul un traitement par NEXAVAR devrait leur être proposé. Cependant, sur les 127 patients de l'étude, seulement 55 patients (43%) étaient BCLC B, 46 patients (36%) étaient BCLC A et 26 patients (21%) étaient BCLC C. Nous avons donc testé le score ARAPI uniquement chez les patients BCLC B.

Ce score a pu être calculé chez 53 des 55 patients BCLC B (données manquantes : 2 patients). 38 patients avaient un score ≤ 1 et 15 patients avaient un score > 1 .

Dans ce sous-groupe de patients, ce score permettait toujours de différencier 2 groupes pronostics de manière statistiquement significative ($p = 0,003$) (Figure 24). Les patients ayant un score > 1 avaient un risque relatif de décès de 3,27 [IC 95% : 1,48 – 7,11] par rapport à ceux ayant un score ≤ 1 .

Figure 24 : Courbes de survie de Kaplan Meier selon le score ARAPI au sein des patients BCLC B



Dans le groupe de patients ayant un score ≤ 1 , la médiane de survie était de 30,6 mois. Les survies à 3, 6, 9, 12 et 18 mois étaient respectivement de 100% [IC 95% : 100 – 100], 100% [IC 95% : 100 – 100], 97% [IC 95% : 92 – 100], 87% [IC 95% : 76 – 98] et 76% [IC 95% : 63 – 91].

Dans le groupe de patients ayant un score > 1 , la médiane de survie était de 13,5 mois. Les survies à 3, 6, 9, 12 et 18 mois étaient respectivement de 100% [IC 95% : 100 – 100], 93% [IC 95% : 82 – 100], 93% [IC 95% : 82 – 100], 63% [IC 95% : 42 – 95] et 36% [IC 95% : 17 – 77].

4) Discussion

Dans notre étude, le CHC était associé à une cirrhose dans 78% des cas ce qui est conforme aux données de la littérature. Par conséquent, le bénéfice en terme de survie grâce à la CEL de ces patients peut être compromis par la dégradation de la fonction hépatique au décours de celle-ci. C'est pourquoi, plusieurs études dont la nôtre, ont cherché à mettre en évidence des facteurs prédictifs de survie chez les patients traités par CEL.

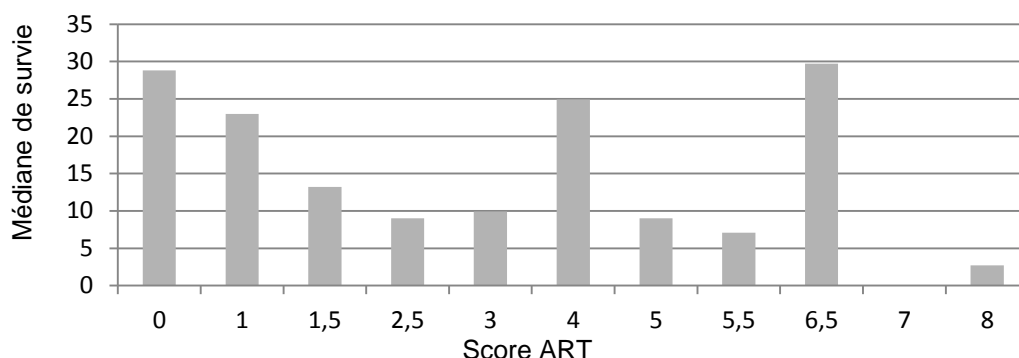
La première étude à s'intéresser à l'intérêt d'une deuxième CEL était l'étude de Sieghart & al en 2013 ^[112] avec la création du score ART. Ce score allant de 0 à 8 attribuait 1 point en cas d'absence de réponse radiologique, 1,5 points en cas d'augmentation du score de Child Pugh d'un point, 3 points en cas d'augmentation ≥ 2 points et l'augmentation des ASAT avait l'impact pronostic le plus important puisque 4 points étaient attribués en cas d'augmentation $> 25\%$.

Les points forts de cette étude étaient la validation de leur score quel que soit le type de chimioembolisation, quel que soit le score de Child et la validation chez les patients avec ascite.

Les limites de ce score sont le fort impact pronostic des ASAT pouvant être fluctuants au cours du temps d'autant plus en cas d'hépatopathie virale contrastant avec le faible impact de la réponse radiologique.

Dans notre étude, l'augmentation $> 25\%$ des ASAT n'est pas un facteur statistiquement associé à la survie. De plus, que ce soit dans l'étude d'Adhoute & al ^[113] ou dans la nôtre, il n'existe pas de corrélation entre l'augmentation du score et la survie (Figure 25). En effet, dans notre population, les patients ayant un score ART à 1 ont une médiane de survie de 23 mois alors que ceux ayant un score ART à 4 ont une médiane de survie à 24,9 mois. Ce groupe de 19 patients (15%) ayant un score ART à 4 a donc un bon pronostic confirmant le fait qu'une augmentation $> 25\%$ des ASAT (4 points) ne doit pas être considérée comme un facteur pronostic aussi important que le considère Sieghart & al.

Figure 25 : Histogramme représentant l'évolution de la médiane de survie en fonction du score ART



Enfin, en séparant 2 groupes de patients (0 - 1,5 et $\geq 2,5$) comme dans l'étude ART au sein de notre population, il n'existe pas de différence statistiquement significative en terme de survie globale ($p = 0,13$).

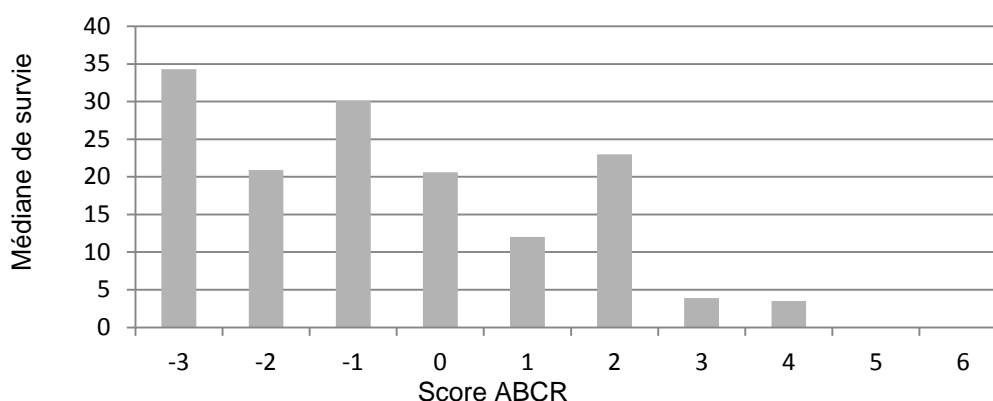
Ceci peut être expliqué par le fait qu'il y avait près de 3 fois moins de patients ayant une étiologie virale dans notre population (14%) en comparaison à la population de l'étude ART (33%). De ce fait, les patients de notre population avaient probablement une plus faible fluctuation de leur cytolysé et donc ne permettaient pas de valider de manière statistiquement significative le score ART dont la variation des ASAT y est prépondérante.

La deuxième étude s'employant à rechercher des facteurs pronostics dans cette population était celle d'Adhoute & al en 2015 ^[113] avec le score ABCR. Ce score allant de -3 à 6 retrouvait comme dans l'étude de Sieghart, l'augmentation du score de Child et la réponse radiologique comme facteurs pronostics. Les 2 autres facteurs composant ce score étaient le statut BCLC et le taux d' α FP initial.

Dans notre étude, ce score distinguait de manière statistiquement significative 2 groupes de patients (score ABCR ≤ 2 et ≥ 3) au pronostic distinct. Cependant, comme pour le score ART, il n'existe pas une corrélation parfaite entre l'augmentation du score ABCR et la diminution de la survie (Figure 26).

En effet, la médiane de survie des patients ayant un score à -2 est de 20,9 mois alors qu'elle est de 30,1 mois pour les patients ayant un score à -1 (32 patients) et 23 mois pour les patients ayant un score à 2 (11 patients).

Figure 26 : Histogramme représentant l'évolution de la médiane de survie en fonction du score ABCR



L'augmentation du score de Child Pugh, présente dans le score ART et ABCR, n'était pas retrouvée comme un facteur pronostic dans notre population ($p = 0,8$) alors que le score de Child Pugh avant première CEL l'était fortement ($p < 0,001$). Ceci confirme la nécessité d'une sélection stricte des patients pouvant recevoir une CEL en se limitant aux patients Child A.

Notre étude était composée de 36% de patients BCLC A, 43% de BCLC B et 21% de BCLC C. Cette répartition était similaire à celle de l'étude d'Adhoute & al (A/B/C respectivement 47%/34%/19%). La part importante de patients BCLC A peut être expliquée du fait que certains patients (15%) ont reçu avant CEL un traitement anti tumoral à visée curative (chirurgie/radiofréquence).

Concernant les 21% de patients BCLC C, ce chiffre peut être expliqué à cause des patients inclus dans l'étude malgré la présence d'une thrombose portale segmentaire (11%). Dans l'étude ABCR, 15% des patients avaient une thrombose portale segmentaire alors que dans l'étude ART, il s'agissait d'une contre-indication à la CEL. Plusieurs recommandations, que ce soit le thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD), l'Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL) ou la classification de Hong Kong considèrent qu'il ne s'agit pas d'une contre-indication à la CEL si la thrombose portale est limitée.

Dans notre étude, le fait d'avoir une thrombose portale n'apparaissait pas comme un facteur pronostic au sein de notre population ($p = 0,11$). Les médianes de survie des patients avec et sans thrombose porte traités par CEL dans notre population étaient respectivement de 20,7 mois et 26,6 mois. Notre étude conforte le fait qu'une CEL est possible chez des patients avec thrombose porte limitée sans compromettre le pronostic des patients.

Concernant l'étiologie des CHC parmi notre population de patients, 31% avaient une cause alcoolique, ce qui est similaire au pourcentage d'étiologie alcoolique dans l'étude ABCR (35%) et inférieur à celui de l'étude ART (46%). Neuf pourcents de nos patients avaient une NASH ce qui est conforme à l'épidémiologie de la NASH au sein de la population Française. Cependant, seulement 14% de notre population avaient une étiologie virale comme seul facteur de risque de CHC, ce qui est bien inférieur aux pourcentages d'étiologie virale dans les études ART (33%) et ABCR (47%). Ceci s'explique du fait du pourcentage important de cirrhose mixte dans notre population (38%) en comparaison à l'étude ABCR (6%) alors que le pourcentage d'étiologie mixte dans l'étude ART n'était pas connu. En regroupant les patients ayant uniquement une cirrhose virale B ou C et ceux ayant une étiologie associant virus + alcool (17 patients, 13,5%) ou virus + NASH (4 patients, 3%), on obtient 31% de patients de l'étude ayant une contamination virale B ou C.

Dans les 2 études précédemment citées, la réponse radiologique était évaluée à l'aide des critères EASL. Dans notre étude, nous avons utilisé les critères de RECIST modifié, permettant d'évaluer le score ART et ABCR avec des critères de réponse radiologique différents. En effet, une réponse partielle selon mRECIST est définie comme une diminution d'au moins 30% de la somme des diamètres des tumeurs « viables » alors qu'une réponse est qualifiée de partielle selon l'EASL en cas de diminution d'au moins 50% de la somme des diamètres des tumeurs « viables ». Cependant, il a été démontré que ces 2 critères avaient les mêmes performances diagnostiques ^[97].

La survie médiane de notre population est de 24,9 mois, légèrement inférieure à celle de l'étude ABCR (28 mois [22-34]) mais supérieure à celle de l'étude ART (16,2 mois [13,4-19]). Cependant, elle reste bien inférieure à celle d'études dernièrement publiées atteignant des survies médianes à plus de 40 mois. En analysant uniquement la survie des patients BCLC B au sein de notre population la survie médiane est de 28,3 mois.

Au sein de notre population, les marqueurs inflammatoires que sont la CRP et le rapport PNN/lymphocytes ne se sont pas avérés être des caractéristiques pronostiques significatives. Le rôle pronostic de ces 2 marqueurs est établi dans d'autres pathologies cancéreuses comme les cancers colo rectaux, rénaux et ovariens ^[115]. Concernant le CHC, la valeur pronostic de la CRP est établie depuis plus d'une dizaine d'années maintenant, ayant un impact sur la survie ainsi que le risque de récurrence ^[116, 117]. L'incorporation de la CRP aux scores pronostics classiques (CLIP, BCLC, JIS, TNM et Tokyo score) en augmente les performances ^[118].

Malgré l'absence d'impact pronostic de la CRP dans notre population, le rôle pronostic du score GPS est confirmé dans notre travail ($p = 0,01$). Ceci s'explique probablement par le rôle pronostic important de l'albumine dans notre population ($p < 0,001$).

Concernant le rapport PNN/lymphocytes, plusieurs études ont confirmé son rôle pronostic que ce soit au sein d'une population de patients avec CHC ayant bénéficié d'une radiofréquence ^[119], d'une transplantation hépatique ^[120] ou sous Sorafenib ^[121]. Une étude récente a montré qu'un rapport PNN/lymphocytes $\geq 2,7$ était associé à une diminution significative de la survie globale chez les patients avec CHC, s'avérant être le facteur pronostic le plus fort parmi les variables analysées ^[122].

En ce qui concerne les patients traités par CEL, ce rapport a aussi un rôle pronostic puisque les survies à 6 mois, 1 an et 2 ans étaient respectivement de 93,7%, 67,1% et 10,1 % dans le groupe avec rapport $< 3,1$ et 81,1%, 18,9% et 3,8% dans le groupe avec rapport $\geq 3,1$ ($p = 0,017$) ^[123]. Lorsque l'on calcule ce rapport dans notre population en utilisant la même valeur seuil ($\geq 3,1$), le rapport PNN/Ly est un facteur pronostic statistiquement significatif en analyse univariée ($p = 0,03$) mais ne l'est plus en analyse multivariée.

Le rapport plaquettes/lymphocytes (valeur seuil 137) faisait aussi partie des facteurs pronostics ($p = 0,03$) avec des performances pronostiques de survie à 1 an supérieures au rapport PNN/lymphocytes (AUC = 0,69 ; [95% CI: 0,6 – 0,76] pour le rapport PNN/lymphocytes et AUC = 0,79 ; [95% CI: 0,71 – 0,86] pour le rapport plaquettes/lymphocytes ; $p = 0,003$) ^[123]. Ce rapport n'est pas un facteur pronostic statistiquement significatif au sein de notre population ($p = 0,86$).

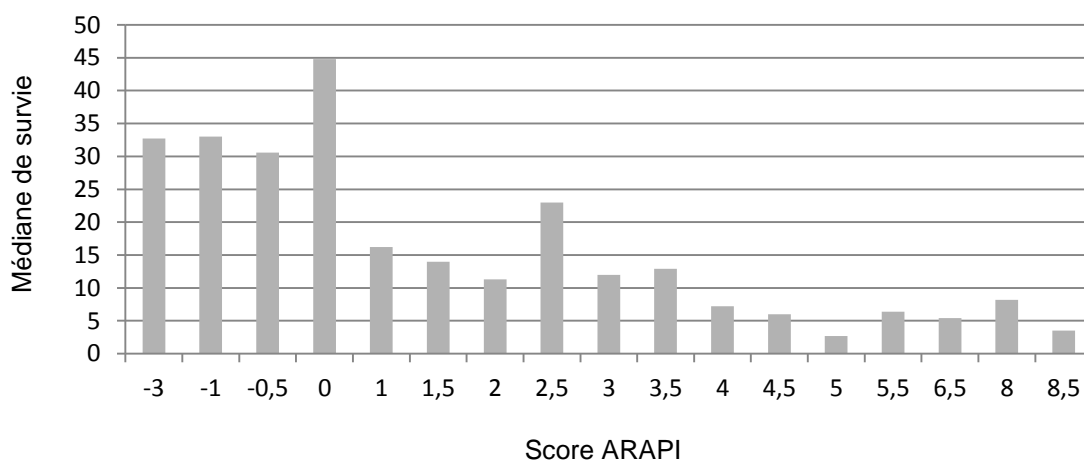
La force du score ARAPI est de regrouper des caractéristiques cliniques (IMC, OMS), tumorales (α FP, réponse radiologique) et hépatique (Albumine) afin d'évaluer au mieux la tumeur mais aussi son « environnement ». De plus, notre population est représentative de la population Française avec une part importante de cirrhose alcoolique et mixte. A noter que contrairement à l'étude ART où les patients pouvaient être traités par embolisation, tous nos patients ont été traités uniquement par chimioembolisation. Cependant, 7 patients soit 5,5% ont été inclus dans l'étude malgré le fait qu'ils aient eu les 2 CEL avant transplantation hépatique faussant donc l'évaluation de la survie.

Que ce soit au sein du score ARAPI ou du score ARA, les patients appartenant aux groupes de bons pronostics avaient de très bonnes médianes de survie approchant les 40 mois (38 mois pour le score ARAPI, 37,9 mois pour le score ARA).

Le score ARA, bien que simplifié par rapport au score ARAPI, est un très bon outil pronostic confirmant l'importance de 2 variables biologiques simples, disponibles dans la pratique quotidienne que sont l'albumine et l' α FP.

Concernant le score ARAPI, en plus d'être discriminant de manière très significative ($p < 0,001$), il existe une bonne corrélation entre l'augmentation du score et la diminution de la survie médiane (Figure 27).

Figure 27 : Histogramme représentant l'évolution de la médiane de survie en fonction du score ARAPI



Les médianes de survie des patients ayant un score à 0 ou 2,5 divergent de l'évolution linéaire des autres médianes de survie en fonction du score. Ceci peut être expliqué par le très faible nombre de patients au sein de ces 2 groupes (2 patients ont un score à 0 et 1 patient à un score à 2,5).

Les principales limites de l'étude sont son caractère rétrospectif et l'absence de validation externe de nos scores pronostics. Il est donc nécessaire qu'ils soient validés secondairement sur une population de validation.

5) Conclusion

Parmi notre population de 127 patients traités par 2 chimioembolisations successives pour CHC, l'albumine < 35 g/l, l'IMC > 30 kg/m², le statut OMS ≥ 1 , l' α FP ≥ 100 ng/ml et la réponse radiologique étaient identifiés comme des facteurs pronostics significatifs.

Le score pondéré ARAPI et le score simplifié ARA, construits à partir de ces variables, ont des performances pronostiques supérieures dans notre étude aux scores pronostics existants.

III. REFERENCES

1) Liste des abréviations

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases
ABM: Agence de Biomédecine
APASL: Asian Pacific Association for the study of the liver
ART: Assessment for Retreatment with TACE
AUC: Area under the curve
BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer
CBP : Cirrhose Biliaire Primitive
CEL : Chimioembolisation lipiodolée
CHC: Carcinome Hépatocellulaire
CLIP: Cancer of the Liver Italian Program
CP: Child Pugh
CUPI: Chinese University Pronostic Index
EASL: European Association for the Study of the Liver
EFR : Epreuves Fonctionnelles Respiratoires
GRETCH: Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire
HAP: hepatoma arterial-embolization prognostic
HES : Hématoxyline Eosine Safran
HKLC: Hong Kong Liver Cancer
HTA : Hypertension artérielle
HTP : Hypertension portale
IC: Interval de confiance
IMC : Indice de Masse Corporelle
IQR: Inter quartile range
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
JIS: Japan Integrated Staging Score
MELD: Model for End stage Liver Disease
mRECIST: modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
NAFLD: non alcoholic fatty liver disease
NASH: non alcoholic steato hepatitis
OMS: Organisation Mondiale de la Santé
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RF : Radiofréquence
RR: Risque Relatif
TDM : Tomodensitométrie
TEP : Tomographie par Emission de Positons
TH : Transplantation Hépatique
TNCD : Thésaurus National de Cancérologie Digestive
VEGF: vascular endothelial growth factor
VHB : Virus de l'hépatite B
VHC : Virus de l'hépatite C
VIH : Virus de l'Immunodeficiency Humaine
 α FP: Alpha Foeto Protéine

2) Références bibliographiques

[1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015 Mar;65(2):87-108.

[2] Bertuccio P, Bosetti C, Levi F, Decarli A, Negri E, La Vecchia C. A comparison of trends in mortality from primary liver cancer and intrahepatic cholangiocarcinoma in Europe. *Ann Oncol* 2013 Jun;24(6):1667-1674.

[3] El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007 Jun;132(7):2557-2576.

[4] Almasio PL, Venezia G, Craxi A. The impact of antiviral therapy on the course of chronic HCV infection. A systematic review. *Panminerva Med* 2003 Sep;45(3):175-182.

[5] Turati F, Galeone C, Rota M, Pelucchi C, Negri E, Bagnardi V, et al. Alcohol and liver cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol* 2014 Aug;25(8):1526-1535.

[6] Sanyal A, Poklepovic A, Moyneur E, Barghout V. Population-based risk factors and resource utilization for HCC: US perspective. *Curr Med Res Opin* 2010 Sep;26(9):2183-2191.

[7] Nouredin M, Rinella ME. Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Diabetes, Obesity, and Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis* 2015 May;19(2):361-379.

[8] Wang P, Kang D, Cao W, Wang Y, Liu Z. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2012 Feb;28(2):109-122.

[9] Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013 Jun;108(6):881-91; quiz 892.

[10] Larsson SC, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer* 2007 Oct 8;97(7):1005-1008.

[11] Elmberg M, Hultcrantz R, Ekbom A, Brandt L, Olsson S, Olsson R, et al. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroenterology* 2003 Dec;125(6):1733-1741.

[12] Liang Y, Yang Z, Zhong R. Primary biliary cirrhosis and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2012 Oct;56(4):1409-1417.

[13] van Meer S, de Man RA, Siersema PD, van Erpecum KJ. Surveillance for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease: evidence and controversies. *World J Gastroenterol* 2013 Oct 28;19(40):6744-6756.

[14] Trichopoulos D, Bamia C, Lagiou P, Fedirko V, Trepo E, Jenab M, et al. Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2011 Nov 16;103(22):1686-1695.

[15] Bravi F, Bosetti C, Tavani A, Gallus S, La Vecchia C. Coffee reduces risk for hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 Nov;11(11):1413-1421.e1.

[16] Turati F, Edefonti V, Talamini R, Ferraroni M, Malvezzi M, Bravi F, et al. Family history of liver cancer and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2012 May;55(5):1416-1425.

[17] Yang Y, Wu QJ, Xie L, Chow WH, Rothman N, Li HL, et al. Prospective cohort studies of association between family history of liver cancer and risk of liver cancer. *Int J Cancer* 2014 Oct 1;135(7):1605-1614.

[18] Ierardi E, Rosania R, Zotti M, Giorgio F, Prencipe S, Valle ND, et al. From chronic liver disorders to hepatocellular carcinoma: Molecular and genetic pathways. *World J Gastrointest Oncol* 2010 Jun 15;2(6):259-264.

[19] International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia The International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009 Feb;49(2):658-664.

[20] Cabibbo G, Maida M, Genco C, Parisi P, Peralta M, Antonucci M, et al. Natural history of untreatable hepatocellular carcinoma: A retrospective cohort study. *World J Hepatol* 2012 Sep 27;4(9):256-261.

[21] Khalili K, Kim TK, Jang HJ, Haider MA, Khan L, Guindi M, et al. Optimization of imaging diagnosis of 1-2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol* 2011 Apr;54(4):723-728.

[22] Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, Romeo R, Forzenigo LV, Fraquelli M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 2010 May;59(5):638-644.

[23] Serste T, Barrau V, Ozenne V, Vullierme MP, Bedossa P, Farges O, et al. Accuracy and disagreement of computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of small hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: role of biopsy. *Hepatology* 2012 Mar;55(3):800-806.

[24] 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 Sep;35(3):421-430.

[25] Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011 Mar;53(3):1020-1022.

- [26] Scholmerich J, Schacherer D. Diagnostic biopsy for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: useful, necessary, dangerous, or academic sport? *Gut* 2004 Sep;53(9):1224-1226.
- [27] Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Sole 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 Jan;47(1):97-104.
- [28] Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985 Aug 15;56(4):918-928.
- [29] A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998 Sep;28(3):751-755.
- [30] Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19(3):329-338.
- [31] Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. *J Hepatol* 1999 Jul;31(1):133-141.
- [32] Leung TW, Tang AM, Zee B, Lau WY, Lai PB, Leung KL, et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer* 2002 Mar 15;94(6):1760-1769.
- [33] Kudo M, Chung H, Haji S, Osaki Y, Oka H, Seki T, et al. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: the JIS score compared with the CLIP score. *Hepatology* 2004 Dec;40(6):1396-1405.
- [34] Tateishi R, Yoshida H, Shiina S, Imamura H, Hasegawa K, Teratani T, et al. Proposal of a new prognostic model for hepatocellular carcinoma: an analysis of 403 patients. *Gut* 2005 Mar;54(3):419-425.
- [35] Yau T, Tang VY, Yao TJ, Fan ST, Lo CM, Poon RT. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2014 Jun;146(7):1691-700.e3.
- [36] Adhoute X, Penaranda G, Bronowicki JP, Raoul JL. Usefulness of the HKLC vs. the BCLC staging system in a European HCC cohort. *J Hepatol* 2015 Feb;62(2):492-493.
- [37] Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol* 2015 Feb 20;33(6):550-558.
- [38] Delis SG, Bakoyiannis A, Tassopoulos N, Athanassiou K, Kelekis D, Madariaga J, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma exceeding Milan criteria. *Surg Oncol* 2010 Dec;19(4):200-207.

- [39] Santambrogio R, Kluger MD, Costa M, Belli A, Barabino M, Laurent A, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh's A cirrhosis: is clinical evidence of portal hypertension a contraindication? *HPB (Oxford)* 2013 Jan;15(1):78-84.
- [40] Shi M, Guo RP, Lin XJ, Zhang YQ, Chen MS, Zhang CQ, et al. Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2007 Jan;245(1):36-43.
- [41] Lim KC, Chow PK, Allen JC, Siddiqui FJ, Chan ES, Tan SB. Systematic review of outcomes of liver resection for early hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *Br J Surg* 2012 Dec;99(12):1622-1629.
- [42] Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25(2):181-200.
- [43] Pan QX, Zhang JH, Su ZJ, Wang CR, Ke SY. The Glasgow Prognostic Score is an independent prognostic predictor of hepatocellular carcinoma following radical resection. *Oncol Res Treat* 2014;37(4):192-197.
- [44] 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 Mar 14;334(11):693-699.
- [45] Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl* 2011 Oct;17 Suppl 2:S44-57.
- [46] 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 Jan;10(1):35-43.
- [47] Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012 Oct;143(4):986-94.e3; quiz e14-5.
- [48] Vibert E, Azoulay D, Hoti E, Iacopinelli S, Samuel D, Salloum C, et al. Progression of alphafetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. *Am J Transplant* 2010 Jan;10(1):129-137.
- [49] Kuang M, Lu MD, Xie XY, Xu HX, Xu ZF, Liu GJ, et al. Ethanol ablation of hepatocellular carcinoma Up to 5.0 cm by using a multipronged injection needle with high-dose strategy. *Radiology* 2009 Nov;253(2):552-561.
- [50] Khan KN, Yatsushashi H, Yamasaki K, Yamasaki M, Inoue O, Koga M, et al. Prospective analysis of risk factors for early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following ethanol injection. *J Hepatol* 2000 Feb;32(2):269-278.
- [51] Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgro G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol* 2010 Mar;52(3):380-388.

- [52] Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009 Feb;49(2):453-459.
- [53] Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2009 Feb;104(2):514-524.
- [54] Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008 Jan;47(1):82-89.
- [55] Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y, Maetani Y, Ametani F, Itoh K, et al. Small hepatocellular carcinoma: comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology* 2002 May;223(2):331-337.
- [56] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008 Jul 24;359(4):378-390.
- [57] Peng S, Zhao Y, Xu F, Jia C, Xu Y, Dai C. An updated meta-analysis of randomized controlled trials assessing the effect of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2014 Dec 2;9(12):e112530.
- [58] Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, Lehrer D, Goldenberg A, Knox JJ, et al. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008 Jun 20;26(18):2992-2998.
- [59] Liu MT, Li SH, Chu TC, Hsieh CY, Wang AY, Chang TH, et al. Three-dimensional conformal radiation therapy for unresectable hepatocellular carcinoma patients who had failed with or were unsuited for transcatheter arterial chemoembolization. *Jpn J Clin Oncol* 2004 Sep;34(9):532-539.
- [60] Kwon JH, Bae SH, Kim JY, Choi BO, Jang HS, Jang JW, et al. Long-term effect of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma ineligible for local ablation therapy or surgical resection. *Stereotactic radiotherapy for liver cancer. BMC Cancer* 2010 Sep 3;10:475-2407-10-475.
- [61] Bujold A, Massey CA, Kim JJ, Brierley J, Cho C, Wong RK, et al. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2013 May 1;31(13):1631-1639.
- [62] Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, Kwo P, Tector AJ, Zook J, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 Nov 15;81(4):e447-53.
- [63] Inarrairaegui M, Thurston KG, Bilbao JI, D'Avola D, Rodriguez M, Arbizu J, et al. Radioembolization with use of yttrium-90 resin microspheres in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2010 Aug;21(8):1205-1212.

- [64] 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 Jan;138(1):52-64.
- [65] 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 Feb;140(2):497-507.e2.
- [66] Poon RT, Cheung TT, Kwok PC, Lee AS, Li TW, Loke KL, et al. Hong Kong consensus recommendations on the management of hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2015 Mar;4(1):51-69.
- [67] Wang B, Xu H, Gao ZQ, Ning HF, Sun YQ, Cao GW. Increased expression of vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Acta Radiol* 2008 Jun;49(5):523-529.
- [68] Virmani S, Rhee TK, Ryu RK, Sato KT, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Comparison of hypoxia-inducible factor-1alpha expression before and after transcatheter arterial embolization in rabbit VX2 liver tumors. *J Vasc Interv Radiol* 2008 Oct;19(10):1483-1489.
- [69] Lencioni R. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* 2012 Aug;39(4):503-509.
- [70] Fu QH, Zhang Q, Bai XL, Hu QD, Su W, Chen YW, et al. Sorafenib enhances effects of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014 Aug;140(8):1429-1440.
- [71] Sieghart W, Pinter M, Reisinger M, Muller C, Ba-Ssalamah A, Lammer J, et al. Conventional transarterial chemoembolisation in combination with sorafenib for patients with hepatocellular carcinoma: a pilot study. *Eur Radiol* 2012 Jun;22(6):1214-1223.
- [72] Chao Y, Chung YH, Han G, Yoon JH, Yang J, Wang J, et al. The combination of transcatheter arterial chemoembolization and sorafenib is well tolerated and effective in Asian patients with hepatocellular carcinoma: final results of the START trial. *Int J Cancer* 2015 Mar 15;136(6):1458-1467.
- [73] 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 Apr;56(4):908-943.
- [74] Bouvier A, Ozenne V, Aube C, Boursier J, Vullierme MP, Thouveny F, et al. Transarterial chemoembolisation: effect of selectivity on tolerance, tumour response and survival. *Eur Radiol* 2011 Aug;21(8):1719-1726.
- [75] Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007 Mar;46(3):474-481.

- [76] Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, Pomoni A, Dourakis S, Spyridopoulos T, et al. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010 Jun;33(3):541-551.
- [77] 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 Feb;33(1):41-52.
- [78] Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003 Feb;37(2):429-442.
- [79] Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002 May;35(5):1164-1171.
- [80] Llovet JM, Real MI, Montana 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 May 18;359(9319):1734-1739.
- [81] Camma C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2002 Jul;224(1):47-54.
- [82] 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 Jan-Feb;30(1):6-25.
- [83] Meyer T, Kirkwood A, Roughton M, Beare S, Tsochatzis E, Yu D, et al. A randomised phase II/III trial of 3-weekly cisplatin-based sequential transarterial chemoembolisation vs embolisation alone for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2013 Apr 2;108(6):1252-1259.
- [84] Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Mar 16;(3):CD004787. doi(3):CD004787.
- [85] Rose SC, Kikolski SG, Gish RG, Kono Y, Loomba R, Hemming AW, et al. Society of Interventional Radiology critique and commentary on the Cochrane report on transarterial chemoembolization. *Hepatology* 2013 Apr;57(4):1675-1676.
- [86] 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 Hepatol* 2012 Jun;56(6):1330-1335.

- [87] Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, Bouma E, Koskinas J, Stefaniotou A, et al. Chemoembolization with doxorubicin-eluting beads for unresectable hepatocellular carcinoma: five-year survival analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012 Oct;35(5):1119-1128.
- [88] Takayasu K, Aarii S, Kudo M, Ichida T, Matsui O, Izumi N, et al. Superselective transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines. *J Hepatol* 2012 Apr;56(4):886-892.
- [89] Park JW, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen PJ, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int* 2015 Mar 5.
- [90] Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev* 2011 May;37(3):212-220.
- [91] Han KH, Kudo M, Ye SL, Choi JY, Poon RT, Seong J, et al. Asian consensus workshop report: expert consensus guideline for the management of intermediate and advanced hepatocellular carcinoma in Asia. *Oncology* 2011;81 Suppl 1:158-164.
- [92] Takayasu K, Aarii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006 Aug;131(2):461-469.
- [93] Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montana X, Bru C, Ayuso MC, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998 Jun;27(6):1578-1583.
- [94] Ahrar K, Gupta S. Hepatic artery embolization for hepatocellular carcinoma: technique, patient selection, and outcomes. *Surg Oncol Clin N Am* 2003 Jan;12(1):105-126.
- [95] Poon RT, Ngan H, Lo CM, Liu CL, Fan ST, Wong J. Transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma and postresection intrahepatic recurrence. *J Surg Oncol* 2000 Feb;73(2):109-114.
- [96] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010 Feb;30(1):52-60.
- [97] Gillmore R, Stuart S, Kirkwood A, Hameeduddin A, Woodward N, Burroughs AK, et al. EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization. *J Hepatol* 2011 Dec;55(6):1309-1316.
- [98] Jung ES, Kim JH, Yoon EL, Lee HJ, Lee SJ, Suh SJ, et al. Comparison of the methods for tumor response assessment in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *J Hepatol* 2013 Jun;58(6):1181-1187.

- [99] Prajapati HJ, Spivey JR, Hanish SI, El-Rayes BF, Kauh JS, Chen Z, et al. *mRECIST and EASL responses at early time point by contrast-enhanced dynamic MRI predict survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) treated by doxorubicin drug-eluting beads transarterial chemoembolization (DEB TACE)*. *Ann Oncol* 2013 Apr;24(4):965-973.
- [100] Shim JH, Lee HC, Kim SO, Shin YM, Kim KM, Lim YS, et al. *Which response criteria best help predict survival of patients with hepatocellular carcinoma following chemoembolization? A validation study of old and new models*. *Radiology* 2012 Feb;262(2):708-718.
- [101] Golfieri R, Renzulli M, Mosconi C, Forlani L, Giampalma E, Piscaglia F, et al. *Hepatocellular carcinoma responding to superselective transarterial chemoembolization: an issue of nodule dimension? J Vasc Interv Radiol* 2013 Apr;24(4):509-517.
- [102] Kim BK, Kim SU, Kim MJ, Kim KA, Kim do Y, Park JY, et al. *Number of target lesions for EASL and modified RECIST to predict survivals in hepatocellular carcinoma treated with chemoembolization*. *Clin Cancer Res* 2013 Mar 15;19(6):1503-1511.
- [103] Bargellini I, Bozzi E, Campani D, Carrai P, De Simone P, Pollina L, et al. *Modified RECIST to assess tumor response after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: CT-pathologic correlation in 178 liver explants*. *Eur J Radiol* 2013 May;82(5):e212-8.
- [104] Terzi E, Golfieri R, Piscaglia F, Galassi M, Dazzi A, Leoni S, et al. *Response rate and clinical outcome of HCC after first and repeated cTACE performed "on demand"*. *J Hepatol* 2012 Dec;57(6):1258-1267.
- [105] Antoch G, Roelle G, Ladd SC, Kuehl H, Heusner TA, Sotiropoulos GC, et al. *Selective and sequential transarterial chemoembolization: survival in patients with hepatocellular carcinoma*. *Eur J Radiol* 2012 Sep;81(9):2290-2297.
- [106] Bruix J, Reig M, Rimola J, Forner A, Burrel M, Vilana R, et al. *Clinical decision making and research in hepatocellular carcinoma: pivotal role of imaging techniques*. *Hepatology* 2011 Dec;54(6):2238-2244.
- [107] Georgiades C, Geschwind JF, Harrison N, Hines-Peralta A, Liapi E, Hong K, et al. *Lack of response after initial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: does it predict failure of subsequent treatment? Radiology* 2012 Oct;265(1):115-123.
- [108] Kim HY, Park JW, Joo J, Jung SJ, An S, Woo SM, et al. *Severity and timing of progression predict refractoriness to transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma*. *J Gastroenterol Hepatol* 2012 Jun;27(6):1051-1056.
- [109] Forner A, Gilibert M, Bruix J, Raoul JL. *Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma*. *Nat Rev Clin Oncol* 2014 Sep;11(9):525-535.
- [110] Kadalayil L, Benini R, Pallan L, O'Beirne J, Marelli L, Yu D, et al. *A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer*. *Ann Oncol* 2013 Oct;24(10):2565-2570.

- [111] Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, 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 Nov;32(4):348-359.
- [112] Sieghart W, Huckle F, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Muller C, et al. The ART of decision making: retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013 Jun;57(6):2261-2273.
- [113] Adhoute X, Penaranda G, Naude S, Raoul JL, Perrier H, Bayle O, et al. Retreatment with TACE: The ABCR SCORE, an aid to the decision-making process. *J Hepatol* 2015 4;62(4):855-862.
- [114] Huckle F, Pinter M, Graziadei I, Bota S, Vogel W, Muller C, et al. How to STATE suitability and START transarterial chemoembolization in patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014 Dec;61(6):1287-1296.
- [115] Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncol* 2010 Jan;6(1):149-163.
- [116] Nagaoka S, Yoshida T, Akiyoshi J, Akiba J, Torimura T, Adachi H, et al. Serum C-reactive protein levels predict survival in hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2007 Oct;27(8):1091-1097.
- [117] Hashimoto K, Ikeda Y, Korenaga D, Tanoue K, Hamatake M, Kawasaki K, et al. The impact of preoperative serum C-reactive protein on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2005 May 1;103(9):1856-1864.
- [118] Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, Oishi M, Tanaka K, et al. The addition of C-reactive protein to validated staging systems improves their prognostic ability in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2014;86(5-6):308-317.
- [119] Chen TM, Lin CC, Huang PT, Wen CF. Neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with mortality in early hepatocellular carcinoma patients after radiofrequency ablation. *J Gastroenterol Hepatol* 2012 Mar;27(3):553-561.
- [120] Xiao GQ, Liu C, Liu DL, Yang JY, Yan LN. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2013 Dec 7;19(45):8398-8407.
- [121] da Fonseca LG, Barroso-Sousa R, Bento Ada S, Blanco BP, Valente GL, Pfiffer TE, et al. Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio affects survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Med Oncol* 2014 Nov;31(11):264-014-0264-5. Epub 2014 Oct 2.
- [122] Gao F, Li X, Geng M, Ye X, Liu H, Liu Y, et al. Pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio: an independent predictor of survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2015 Mar;94(11):e639.

[123] Fan W, Zhang Y, Wang Y, Yao X, Yang J, Li J. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as predictors of survival and metastasis for recurrent hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization. *PLoS One* 2015 Mar 5;10(3):e0119312.

[124] Ha Y, Shim, J.H.; Kim, S.O.; Kim, K.M.; Lim, Y.S.; Lee, H.C. Clinical appraisal of the recently proposed Barcelona Clinic Liver Cancer stage B subclassification by survival analysis. *J.Gastroenterol.Hepatol* 2014 Apr; 29(4): 787-793.

[125] Huckle, F.; Sieghart, W.; Pinter, M.; Graziadei, I.; Vogel, W.; Muller, C.; Heinzl, H.; Waneck, F.; Trauner, M.; Peck-Radosavljevic, M. The ART-strategy: sequential assessment of the ART score predicts outcome of patients with hepatocellular carcinoma re-treated with TACE. *J.Hepatol* 2014 Jan; 60(1): 118-126.

3) Annexes

Annexe 1 : Score histo-pronostique d'Edmonson

Grade	
I	<ul style="list-style-type: none">* Aspect bénin* Peu ou pas d'atypies cytonucléaires* Diagnostic différentiel avec adénome ou nodule dysplasique* Grades supérieurs associés
II	<ul style="list-style-type: none">* Bien différencié* Atypies cytonucléaires modérées* Architecture trabéculaire et/ou acineuse et/ou papillaire* Bile +
III	<ul style="list-style-type: none">* Atypies cytonucléaires plus marquées* Cellules syncytiales* Architecture plus massive
IV	<ul style="list-style-type: none">* Atypies cytonucléaires très marquées* Secteurs sarcomatoïdes et/ou à petites cellules* Perte de l'architecture trabéculaire

Annexe 2 : Score OMS

Score	Définition
0	Activité normale sans restriction
1	Restreint pour des activités physiques importantes mais patient ambulatoire et capable de fournir un travail léger
2	Ambulatoire et capable de se prendre en charge mais incapable de fournir un travail pendant plus de 50% de son temps
3	Capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50% de son temps au lit ou dans une chaise
4	Complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement couché au lit ou sur une chaise

Annexe 3 : Index de Karnofsky

Définition	%	Critères
Capable de mener une activité normale et de travailler ; pas besoin de soins particuliers	100	Normal, pas de plainte, pas d'évidence de maladie
	90	Capable d'une activité normale ; signes ou symptômes mineurs en relation avec la maladie
	80	Activité normale avec effort ; signes ou symptômes de la maladie
Incapable de travailler ; capable de vivre à domicile et de subvenir à la plupart de ses besoins	70	Capacité de subvenir à ses besoins ; incapable d'avoir une activité normale et professionnelle active
	60	Requiert une assistance occasionnelle mais est capable de subvenir à la plupart de ses besoins
	50	Requiert une assistance et des soins médicaux fréquents
Incapable de subvenir à ses besoins ; requiert un équivalent de soins institutionnels ou hospitaliers	40	Invalide ; requiert des soins et une assistance importante
	30	Sévèrement invalide ; hospitalisation indiquée bien que le décès ne soit pas imminent
	20	Extrêmement malade ; hospitalisation nécessaire ; traitement actif de soutien nécessaire
	10	Mourant ; mort imminente
	0	Décédé

Annexe 4 : Score de CHILD PUGH

	1 point	2 points	3 points	Score total	Classe
Encéphalopathie	absente	confusion	coma	5 et 6	A
Ascite	absente	minime	abondante		
Bilirubinémie ($\mu\text{mol/L}$)	< 35	35-50	>50	7 à 9	B
Albuminémie (g/L)	> 35	28-35	<28	10 à 15	C
TP (%)	>50	40-50	<40		

Annexe 5 : Score AJCC/TNM

Stade	
T1	Nodule unique < 2cm, pas d'invasion vasculaire
T2	
a	Unique < 2cm avec invasion vasculaire
b	Multiples nodules unilobulaires < 2cm sans invasion vasculaire
c	Unique > 2cm sans invasion vasculaire
T3	
a	Unique > 2cm avec invasion vasculaire
b	Multiples uni-lobulaires < 2cm avec invasion vasculaire
c	Multiples uni-lobulaires > 2cm sans ou avec invasion vasculaire
T4	
a	Multiples nodules bi-lobulaires
b	Invasion vasculaire d'un gros vaisseau (porte ou hépatique)
c	Invasion d'un organe adjacent

Score AJCC	
I	T1 N0 M0
II	T2 N0 M0
III	T1, T2 ou T3 N+ M0
IV	T4 ou M+

Annexe 6 : Score d'OKUDA

	0 point	1 point				
Taille de la tumeur	<50% du volume du foie	≥ 50% du volume du foie	Score total	Stade		
Ascite	absente	présente			0	I
Albuminémie (g/L)	≥ 30	< 30			1 ou 2	II
Bilirubinémie (µmol/L)	< 50	≥ 50			3 ou 4	III

Annexe 7 : Score du CLIP

	0 point		1 point		2 points	
Child- Pugh	A		B		C	
Morphologie tumorale	nodule < 50%	unique	et	nodules < 50%	multiples et	massif ou ≥ 50%
AFP (g/L)	< 400		≥ 400			
Thrombose portale	non		oui			

Annexe 8 : Classification de BCLC

Stade	OMS	Morphologie tumorale	Okuda	Fonction hépatique
A : stade précoce				
A1	0	unique < 5cm	I	pas d'HTP, bilirubine normale
A2	0	unique < 5cm	I	HTP, bilirubine normale
A3	0	unique < 5cm	I	HTP, hyperbilirubinémie
A4	0	3 tumeurs, < 3cm	I - II	Child-Pugh A - B
B : stade intermédiaire	0	multinodulaire	I - II	Child-Pugh A - B
C : stade évolué	1 ou 2	invasion vasculaire, métastases	I - II	Child-Pugh A - B
D : stade terminale	3 ou 4	indifférente	III	Child-Pugh C

Stade A et B : tous les critères doivent être remplis

Stade C et D : un seul critère suffit

HTP : hypertension portale

Annexe 9 : Score du GRETCH

	0	1	2	3	Score	Groupe
Index de Karnofsky	> 80%		≤ 80%		0	A
Bilirubinémie (µmol/L)	< 50		≥ 50			
Phosphatases alcalines	< 2 N		≥ 2 N		1 à 5	B
AFP (ng/L)	< 35		≥ 35		6 à 11	C
Thrombose portale	non		oui			

Annexe 10 : Score CUPI

		Score		
Stade TNM	I - II	-3	Score	Groupe
	III	-1		
	IV	0		
Absence de symptômes		-4	-7 à 1	bon pronostic
Ascite		3	2 à 7	pronostic intermédiaire
AFP		2	8 à 12	mauvais pronostic
Bilirubine ($\mu\text{mol/L}$)	< 34	0		
	34-51	3		
	> 51	4		
Phosphatases alcalines ≥ 200 UI/L		3		

Annexe 11 : Score de TOKYO

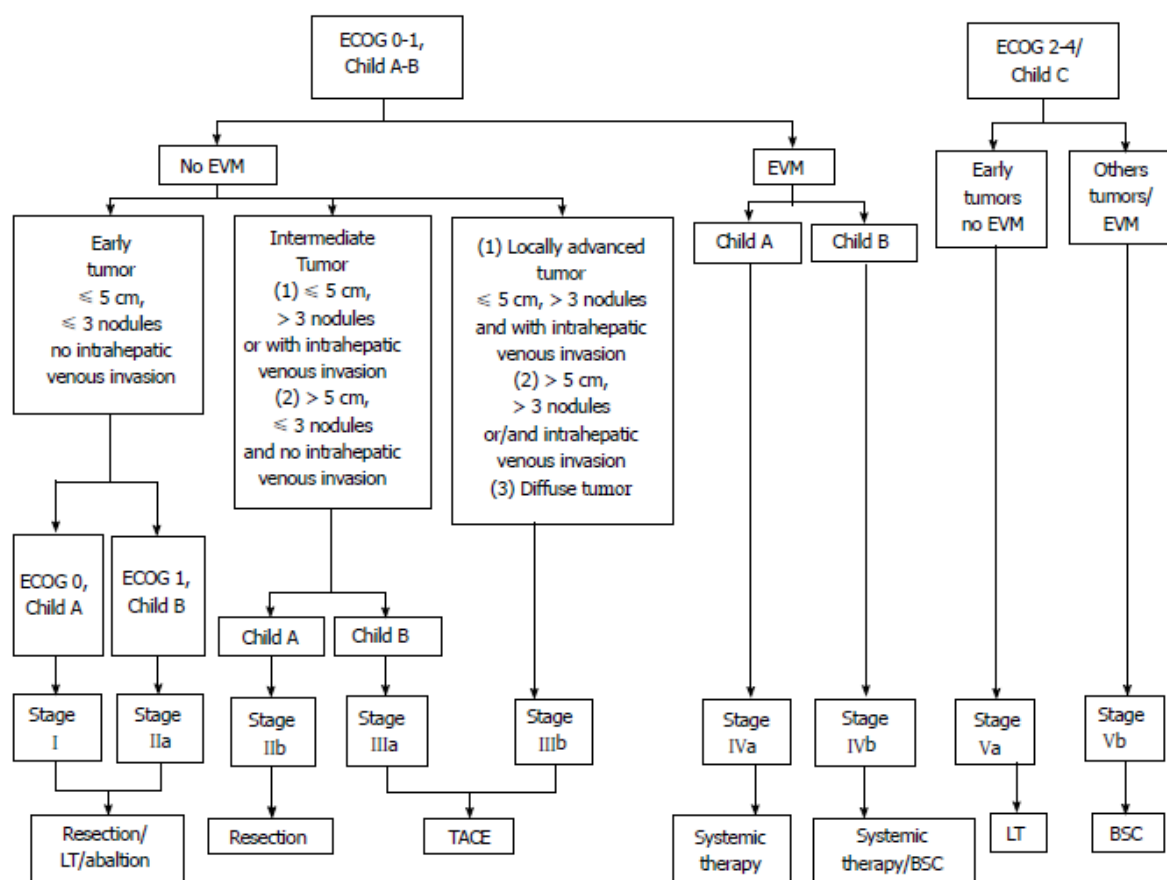
	0	1	2
Albumine (g/dL)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Bilirubine (mg/dL)	< 1	1-2	> 2
Taille de la tumeur (cm)	< 2	2-5	> 5
Nombre de nodules	≤ 3		>3

Annexe 12 : Score d'ALBI

Grade	1	2	3
Score d'ALBI	$\leq - 2,6$	$> -2,6 \text{ à } \leq -1,39$	$> - 1,39$

$$\text{Score d'ALBI} = (\log_{10} \text{bilirubine} \times 0.66) + (\text{Albumine} \times -0.085)$$

Annexe 13 : Classification HKLC



Annexe 14 : Score α Foeto Protéine

	Points
Plus grand diamètre, cm	
≤ 3	0
3-6	1
> 6	4
Nombre de nodules	
1-3	0
≥ 4	2
AFP, ng/mL	
≤100	0
100-1000	2
>1000	3

Annexe 15 : Contre indications absolues et relatives à la chimioembolisation

	Contre-indications absolues	Contre-indications relatives
Facteurs liés à la cirrhose	* cirrhose décompensée (Child-Pugh B, > 8), ictère, encéphalopathie hépatique, ascite réfractaire et/ ou syndrome hépato-rénal * réseau veineux portal pathologique : thrombose porte, flux sanguin hépatofugue	* varices œsophagiennes non traitées à haut risque de saignement
Facteurs liés au CHC	* tumeur étendue impliquant la totalité des 2 lobes hépatiques * thrombose porte maligne	* tumeur de grande taille (>10cm)
Autres facteurs	* contre-indications techniques au traitement intra-artériel : fistule artério-veineuse non curable * fonction rénale altérée : créatinine $\geq 2\text{mg/dL}$ ou clairance $< 30\text{mL/min}$	* papille non fonctionnelle avec aérobilie (dû à un stent biliaire ou chirurgie) * comorbidités sévères * dilatation biliaire

Annexe 16 : Evaluation de la réponse tumorale dans le cadre d'un CHC d'après les critères de RECIST et RECIST modifiés

	RECIST	mRECIST
Réponse complète	Disparition de toutes les lésions cibles	Disparition de toute prise de contraste artériel au sein de toutes les lésions cibles
Réponse partielle	Au moins 30% de diminution de la somme des diamètres des lésions cibles en prenant comme référence la somme des diamètres tumoraux à l'initiation du traitement	Au moins 30% de diminution de la somme des diamètres de la partie viable des lésions cibles en prenant comme référence la somme des diamètres de la partie viable tumorale à l'initiation du traitement
Stabilité	Toutes les situations ne correspondant pas à une réponse partielle ou à une progression	Toutes les situations ne correspondant pas à une réponse partielle ou à une progression
Progression	Augmentation d'au moins 20% de la somme des diamètres des lésions cibles en prenant comme référence la plus petite somme des diamètres tumoraux enregistrée depuis le début du traitement	Augmentation d'au moins 20% de la somme des diamètres de la partie viable des lésions cibles en prenant comme référence la plus petite somme enregistrée depuis le début du traitement

Annexe 17 : Evaluation de la réponse tumorale après traitement d'un CHC selon les critères EASL

Réponse complète	Diminution de 100% de la quantité de tissu viable au sein des lésions cibles
Réponse partielle	Diminution \geq 50% de la quantité de tissu viable au sein des lésions cibles
Stabilité	Diminution $<$ 50% de la quantité de tissu viable au sein des lésions cibles
Progression	Augmentation $>$ 25% de la quantité de tissu viable au sein des lésions cibles ou nouveau rehaussement de lésions précédemment traitées nécessitant un nouveau traitement loco régional

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.
Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.
Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses;
que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

RESUME

Title: Identification of predictive survival factors for patients with a hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolisation

Introduction : Transarterial chemoembolization (TACE) is the most largely employed treatment in the world for patients suffering from a hepatocellular carcinoma (HCC). It is the first-line treatment for patients belonging to the category BCLC B but these patients count for a very heterogeneous group. The objective of this study is to look for predictive survival factors, including inflammation parameters, and to evaluate existing prognostic scores.

Methods : Our population was composed of 127 patients, treated by 2 consecutive TACE for a HCC between January 2005 and June 2014 in the University Hospital of Bordeaux. Most of the patients had a alcoholic cirrhosis (31%), a Child Pugh score rated A (87%) and belonged to the group BCLC B (43%).

Results : Median survival time of the population was 24.9 months. In this study, BMI > 30 kg/m² (RR 2.15), albumin <35g/L (RR 2.64), a performans status ≥ 1 (RR 2.37), α FP ≥ 100 ng (RR 3.77) and the radiologic tumoral response (RR 0.36), accounted for prognostic factors that were statistically significant. From these 5 characteristics, we created a weighted score ARAPI, separating 2 distinct prognostic groups. Patients with a score ≤ 1 had a median survival of 38 months whereas it was lowered to 13.2 months for those with a score > 1 ($p < 0.001$). The second step consisted in the creation of the score ARA, reduced to the use of Albumin, Radiological response and Alpha foeto protein, assigning 1 point for each pejorative value. One single pejorative factor was associated with a franc reduction of the overall median survival (15.4 months vs 37.9 months when none of these factors was altered). In our population, these 2 scores had superior prognostic performances (c-index for ARAPI was 0.71, and 0.65 for ARA) than the existing prognostic scores that have been previously described in the literature (c-index for ART 0.58, ABCR 0.62). None of the inflammation parameters appeared to be statistically significant in the multivariate analysis.

Conclusion : BMI > 30 kg/m², albumin <35g/L, performans status ≥ 1 , α FP ≥ 100 ng and the radiologic tumoral response are significant prognostic factors for patients with a HCC treated by a TACE. In our population, the scores ARA and ARAPI based on those parameters have superior prognostic performances compared to the scores that have been previously described in the literature.

RESUME

Introduction : La chimioembolisation (CEL) est le traitement le plus utilisé dans le monde pour la prise en charge du carcinome hépatocellulaire (CHC). Il s'agit du traitement de choix des patients classés BCLC B mais ce groupe de patient est très hétérogène. L'objectif de cette étude est d'identifier des facteurs prédictifs de survie en incluant les paramètres de l'inflammation et d'évaluer les scores pronostics existants.

Méthodes : 127 patients traités pour CHC par 2 CEL consécutives entre janvier 2005 et juin 2014 au CHU de Bordeaux ont été inclus dans l'étude. La plupart avaient une cirrhose d'origine alcoolique (31%), étaient Child Pugh A (87%) et appartenaient au groupe BCLC B (43%).

Résultats : La survie médiane de la population était de 24,9 mois. Dans ce travail, l'IMC > 30 kg/m² (RR : 2,15), l'albumine < 35 g/L (RR : 2,64), le statut OMS ≥ 1 (RR : 2,37), l'αFP ≥ 100 ng/mL (RR : 3,77) et la réponse tumorale radiologique (RR : 0,36) étaient des facteurs pronostics identifiés comme statistiquement significatifs ($p < 0,01$). A partir de ces 5 caractéristiques, nous avons créé le score pondéré ARAPI séparant 2 groupes pronostics distincts. Les patients avec un score ≤ 1 avaient une médiane de survie de 38 mois contre 13,2 mois pour les patients ayant un score > 1 ($p < 0,001$). Dans un second temps, nous avons créé le score ARA en conservant uniquement l'Albumine, la Réponse radiologique et l'Alpha foeto protéine attribuant 1 point pour chaque valeur péjorative. La présence d'un seul facteur péjoratif était associée à une franche diminution de la médiane de survie (15,4 mois) contrairement à ceux n'en ayant aucun (37,9 mois). Les scores ARAPI et ARA avaient des c-index respectivement de 0,71 et 0,65, supérieurs aux autres scores pronostics existants (ART : 0,58, ABCR : 0,62) ou seul le score HAP pouvait rivaliser (c-index : 0,68). Aucun paramètre de l'inflammation n'apparaissait comme pronostic en analyse multivariée.

Conclusion : L'IMC > 30 kg/m², l'albumine < 35 g/L, le statut OMS ≥ 1, l'αFP ≥ 100 ng/mL et la réponse tumorale radiologique sont des facteurs pronostics chez les patients traités par CEL pour CHC. Les scores ARA et ARAPI construits à partir de ces variables ont des performances pronostiques supérieures aux scores pronostics existants dans notre population.

DISCIPLINE : Hépatogastroentérologie

MOTS CLES : chimioembolisation, carcinome hépatocellulaire, ARAPI, ARA, pronostic, score, survie.

INTITULE : Identification de facteurs prédictifs de survie chez les patients traités par chimioembolisation pour carcinome hépatocellulaire.