Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Etude des facteurs prédictifs de rémission complète après chimioembolisation du carcinome hépatocellulaire non résécable chez 162 patients

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Dr. EL HASSANI YOUNES

Né le 02 / 09 / 1989

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : RADIOLOGIE

Sous la direction de :

Professeur ALAOUI LAMRANI Moulay Youssef

Session Octobre 2020

Dédicaces

Je dédie ce travail :

A mes chers maîtres :

Je tiens à exprimer ma reconnaissance éternelle, ma profonde considération, et ma gratitude envers mes Maîtres :

***Professeur Mustapha Maaroufi*, Chef de service de Radiologie,**
***Professeur Meryem Boubbou*, Chef de service de Radiologie mère-enfant et d'onco-radiologie,**
***Professeur Moulay Youssef Alaoui Lamrani*, Professeur agrégé en Radiologie,**
***Professeur Badreddine Alami*, Professeur agrégé en Biophysique,**
***Professeur Meriem Haloua*, Professeur assistant en Radiologie,**

***pour* la générosité dont ils ont fait preuve durant toutes ces années dans l'enseignement de cette si belle discipline.**

A mes très chers parents : Aicha & Ahmed

Je vous dois un immense amour et une profonde gratitude pour vos efforts et vos sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. Que dieu vous procure la bonne santé et une longue vie.

A la femme de ma vie : Houda

Je te remercie du fond de mon cœur pour ton soutien sans égal et ton encouragement infini & plein d'amour durant la réalisation de ce travail.

A mes très chères sœurs : Karima & Amal

A mes très chers grands frères : Abdelilah & Abdelhamid

Je ne sais pas comment puis-je vous remerciez pour votre précieux soutien moral et matériel, puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

A mes très chers petits frères : Abderrazak & Hamza

Je vous souhaite un avenir merveilleux plein de succès, de bonheur & de sérénité.

A la très chère famille : El Mourtazak

A tous mes chers amis.

Remerciements

Je remercie :

Dr. Moulay Youssef ALAOUI LAMRANI, professeur en radiologie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès, à qui je dois le sujet de ce travail, je vous remercie de m'avoir confié ce sujet pionnier, je reconnais votre passion et enthousiasme pour la réalisation de ce travail, je vous remercie de m'avoir vivement encouragé.

Dr. HAMDOUN Fatima-Zahra, résidente au service d'hépato-gastro-entérologie au CHU Hassan, je vous remercie infiniment pour votre collaboration inédite et votre contribution dans son volet clinique.

Dr. Soumaya Benmaamar, résidente en épidémiologie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès, je vous remercie d'avoir collaborer et contribuer dans ce travail dans son volet méthodologique et statistique.

Plan :

CHAPITRE 1 :

Introduction et généralités sur le carcinome hépatocellulaire du diagnostic au traitement

I. INTRODUCTION : 7

II. DIAGNOSTIC - EXPLORATIONS PRE-THERAPEUTIQUES : 7

A. Diagnostic : 7

1. Evaluation du foie non tumoral : 7
2. Diagnostic du CHC : 7

B. Éléments nécessaires à la discussion thérapeutique : 12

1. Bilan d'extension tumorale : 12
2. L'évaluation du foie non tumoral est essentielle : 13
3. Bilan général : 14
4. Au terme du bilan : 14

III. TRAITEMENT : 15

A. Traitements à visée curative : 15

1. Transplantation : 15
2. Résection : 16
3. Destruction percutanée : 16

B. Traitement adjuvant : 17

C. Traitements palliatifs : 17

1. Chimioembolisation artérielle : 17
2. Traitements médicamenteux : 17

D. Méthodes en développement : 18

1. La radiochirurgie ou radiothérapie stéréotaxique 19
2. Radiothérapie conformationnelle focalisée à haute dose 19
3. La radiothérapie interne sélective (Radioembolisation) : 19
4. Nouvelles modalités de destruction percutanée : 19

E. Indications thérapeutiques : 19

1. CHC sur cirrhose : 19
2. CHC sur foie non cirrhotique : 21

F. Surveillance : 21

IV. LA CHIMIOEMBOLISATION DU CHC : 23

CHAPITRE 2 :

Patients, méthodes et résultats

I. PATIENTS ET MÉTHODES : 27
A. Type d'étude : 27
B. Critères d'inclusion et d'exclusion : 27
C. Évaluation pré-thérapeutique : 27
1. Evaluation clinique et biologique du patient, du foie sous-jacent et du CHC : 28
2. Evaluation radiologique, du foie sous-jacent et du CHC : 28
3. Evaluation de la technique de CEL : 29
4. Évaluation post-thérapeutique : 29
II. RÉSULTATS : 29
RÉSULTATS CHEZ LE GROUPE AVEC REMISSION : 30
A. Evaluation clinique et biologique du patient, du CHC et du foie sous-jacent : 30
1. Age et sexe : 30
2. Etiologie du CHC : 31
3. Échelle de performance de l'OMS 32
4. Taux de l'AFP : 32
5. Score de Child-Pugh : 33
6. Score MELD : 34
B. Evaluation radiologique du CHC et du foie sous-jacent : 34
1. Le nombre de lésions : 34
2. La localisation : 34
3. La taille tumorale : 35
4. La présence d'une capsule tumorale : 36
5. L'invasion vasculaire : 36
6. Stade BCLC : 36
C. Evaluation de la technique de CEL : 37
1. La technique : 37
2. La nombre de séances de CEL : 38
3. La durée de maintien de la RC : 39
D. Évaluation post-thérapeutique : 40
1. Evaluation clinico-biologique : 40
2. Évaluation radiologique : 40
E. Illustration des résultats en imagerie: 42
RÉSULTATS CHEZ LE GROUPE SANS REMISSION : 47
A. Evaluation clinique et biologique du patient, du CHC et du foie sous-jacent : 47
1. Age et sexe : 47
2. Etiologie du CHC : 47
3. Échelle de performance de l'OMS : 47

4. Taux de l'AFP : 47
5. Score de Child-Pugh : 47
6. Score MELD : 47

B. Evaluation radiologique du CHC et du foie sous-jacent : 48

1. Le nombre de lésions : 48
2. La localisation : 48
3. La taille tumorale : 48
4. L'invasion vasculaire : 48
5. Stade BCLC : 48

C. Evaluation de la technique de CEL : 48

D. Évaluation post-thérapeutique : 49

CHAPITRE 3 :

Discussion

I. Introduction : 52

II. Caractéristiques démographiques, étiologiques et clinico-biologiques : 52

A. Facteurs démographiques : 52

B. Etiologie : 52

C. AFP : 53

D. Fonction hépatique : 53

III. Caractéristiques en imagerie : 53

A. Localisation : 53

B. Nodularité : 54

C. Taille : 54

D. Autres caractéristiques : 54

IV. Caractéristiques de la CEL : 54

V. Conclusion de l'étude : 57

Résumé 57

Bibliographie 58

CHAPITRE 1 :

Introduction et généralités sur le carcinome hépatocellulaire du diagnostic au traitement

I. INTRODUCTION :

Le CHC se développe habituellement sur une cirrhose (75 à 80% des cas), plus rarement sur une hépatopathie chronique non cirrhotique, exceptionnellement sur un foie sain.
En cas de cirrhose, il existe 3 états : **un cancer**, **un état précancéreux** et une **fonction hépatique précaire**, particularités qui conditionnent le pronostic et la démarche thérapeutique.
Le dépistage du CHC chez les malades atteints de cirrhose compensée par échographie semestrielle sans dosage de l'alpha-fœtoprotéine, est recommandé et permet de diagnostiquer le CHC au stade curable dans plus de 70% des cas [1].

II. DIAGNOSTIC - EXPLORATIONS PRE-THERAPEUTIQUES :

A. Diagnostic :

1. Evaluation du foie non tumoral :

- Le diagnostic de la cirrhose peut être fortement évoqué sur des **critères cliniques**, **biologiques** (TP, plaquettes, albuminémie, marqueurs de fibrose), **endoscopiques** (varices œsophagiennes), et **morphologiques** (dysmorphie hépatique et signes d'hypertension portale en échographie ou scanner).

- **En l'absence d'argument clinique, radiologique ou biologique pour une cirrhose, une biopsie du foie non tumoral est indispensable pour faire la preuve de la cirrhose**.

2. Diagnostic du CHC :

a. Introduction :

Il est habituellement envisagé après la **découverte d'une lésion focale nodulaire hépatique** à l'échographie, ou à l'occasion de **symptômes en cas de tumeur évoluée**.
L'utilisation des critères non invasifs - valables uniquement en cas de cirrhose sous-jacente - doit se faire dans des **conditions techniques et d'interprétation rigoureuses**, notamment des examens d'imagerie, ce qui nécessite une discussion en RCP. En l'absence de ces conditions, la biopsie est indispensable.

b. Examens :

b.1. Imagerie :

La caractérisation du ou des nodule(s) repose sur **l'examen de leur vascularisation**. La standardisation de l'imagerie (technique et interprétation) est un enjeu important qui a conduit à la création du système LID-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System) [2], définissant radiologiquement plusieurs catégories de nodules allant du **nodule bénin au CHC**. Les critères LIRADS 2018 [3], prennent en compte le **rehaussement à la phase artérielle**, la **taille tumorale**, le **lavage** et la **croissance** sur des examens successifs améliorent le diagnostic en particulier pour les petits nodules (***Figure 1***). L'utilisation de ces critères doit être encouragée pour permettre une meilleure standardisation des comptes-rendus radiologiques et un suivi optimal des malades.

Hypervascularisation à la phase artérielle (HVPA)		Pas de HVPA		HVPA (non-périphérique)		
Taille de l'anomalie (mm)		< 20	≥ 20	< 10	10-19	≥ 20
Nombre de critères majeurs: • "Lavage" (non-périphérique) • "Capsule" se rehaussant • Croissance supérieure au seuil de progression	Aucun	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
	Un	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4 / LR-5	LR-5
	≥ Deux	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-5

LR-4 / LR-5 : Les observations de ces cellules sont classées LR-4, à l'exception de:
- LR-5g, si ≥ 50% d'augmentation du diamètre en < 6 mois
- LR-5us, si le "lavage" et visible à l'échographie de dépistage (selon les critères de CHC de l'AASLD)

Figure 1: Algorithme et tableau diagnostiques LI-RADS en TDM/IRM.

Le scanner hélicoïdal et l'IRM avec triple acquisition : artérielle, portale et tardive sont les deux examens de référence **;** le signe le plus évocateur de CHC est l'existence d'un **nodule hypervascularisé au temps artériel précoce (Wash-In) avec lavage (Wash-Out : hypodensité ou hypointensité par rapport au parenchyme hépatique non tumoral) à la phase portale ou à la phase tardive par rapport au parenchyme non-tumoral** [1], cet aspect correspond à des nodules « **déportalisés** » ayant un apport artériel exclusif ; *cette diminution du rehaussement au temps portal par rapport au foie non-tumoral est à distinguer d'une simple diminution du signal par rapport au temps artériel, qui peut être observée dans presque toutes les tumeurs hépatiques bénignes et malignes*.

L'IRM semble être un peu supérieure au scanner en termes de sensibilité pour la détection et la caractérisation des nodules, permettant notamment de distinguer le nodule de régénération (qui est typiquement en hyposignal T2 et surtout en écho de gradient, sans réhaussement artériel) du nodule cancéreux (qui est typiquement en hypersignal T2 avec Wash-In et Wash-Out) [4,5].

L'échographie de contraste est le plus récent des examens permettant de caractériser la vascularisation d'un nodule. Sa sensibilité pour dépister l'hypervascularisation à la phase artérielle est supérieure à celle du scanner [6]. Cependant, une étude récente montre que des cholangiocarcinomes peuvent avoir en échographie une dynamique de remplissage et de lavage identique à celle d'un CHC. De ce fait l'échographie avec produit de contraste n'est pas recommandée pour le diagnostic non invasif de CHC [7].

Par ailleurs l'échographie de contraste est peu accessible et n'est pas adaptée au bilan d'extension du fait de son incapacité à étudier l'ensemble du foie.

Le 18F-FDG TEP-scan n'a pas sa place dans le diagnostic du CHC. En effet, la captation du FDG-PET est observée dans moins de 40 % des cas [8] et la plupart des CHC bien différenciés sont négatifs. Un autre traceur, la **11C- choline**, pourrait être utile pour détecter des tumeurs bien différenciées. Cependant, le taux global de détection de la TEP/CT est inférieur à celui de la TDM et de l'IRM [9].

b.2. Ponction biopsie du foie tumoral :

La biopsie est utile pour la caractérisation des tumeurs à visée diagnostique et thérapeutique et pour l'évaluation pronostique dans la mesure où le grade de différenciation tumorale est un facteur pronostique du CHC. Il est essentiel, chaque fois que c'est possible, de comparer des fragments de foie tumoral et non tumoral. **En pratique, une biopsie « négative » n'élimine pas le diagnostic de CHC.**

Selon les recommandations de l'AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) : En cas de **biopsie négative** d'un nodule suspect, les malades doivent être **suivis** par échographie et/ou scanner ou IRM tous les 3 à 6 mois jusqu'à ce que le nodule disparaisse, augmente de taille ou remplisse les critères diagnostiques de CHC ; si le nodule augmente de taille et reste atypique, une nouvelle biopsie est recommandée.

b.3. Critères de diagnostic du CHC :

La référence est l'analyse histologique d'un fragment tumoral obtenu par ponction dirigée sous échographie ou scanner, comparé, chaque fois que c'est possible, à un fragment de foie non tumoral prélevé simultanément.

En cas de nodule chez un patient cirrhotique, l'utilisation de critères non invasifs en particulier chez les patients non accessibles à la biopsie nécessite (critères actualisés en 2011 par l'AASLD) :

► La certitude du diagnostic de cirrhose :

1. Le **respect de recommandations techniques** concernant la réalisation des examens d'imagerie, décrites sur le site de la Société française de radiologie ;

2. Le **diagnostic doit être validé par une RCP « spécialisée »**, c'est-à-dire comportant au moins les compétences en hépato- gastroentérologie/hépatologie, radiologie diagnostique et interventionnelle, chirurgie hépatique et transplantation, oncologie médicale et oncologie radiothérapie.

Dans ces conditions, le diagnostic de CHC peut être retenu pour les nodules de diamètre supérieur à 1 cm si l'aspect est typique de CHC (Wash-In artériel **avec** Wash-Out portal et/ou tardif). Si l'aspect n'est pas typique, on peut soit explorer le nodule avec l'autre technique d'imagerie (TDM ou IRM), soit réaliser une biopsie.

Les nodules de diamètre ne dépassant pas 1 cm doivent être surveillés par échographie (et/ou TDM ou IRM) tous les 3 mois. S'il n'y a pas d'augmentation du diamètre avec un recul de 2 ans, on peut revenir à la périodicité habituelle de la surveillance échographique (***Figure 2***).

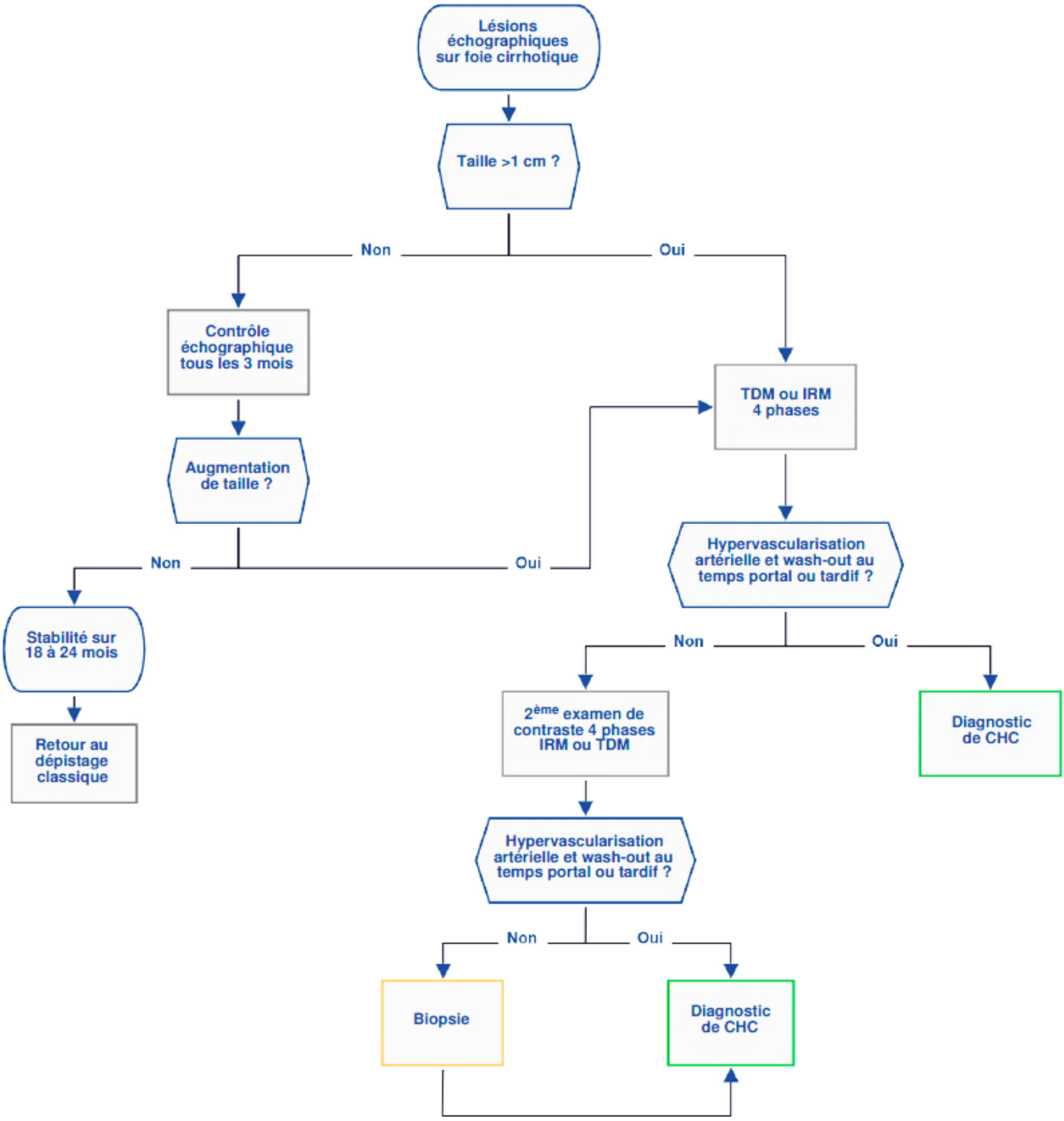


Figure 2: Critères de Barcelone pour de CAT devant un nodule hépatique sur une foie de cirrhose (AASLD 2011-EASL 2012 modifiés).

La présence de facteurs de risque de CHC (**âge > 55 ans**, **sexe masculin**, **caractère évolué de la cirrhose**), **l'augmentation de la taille du nodule ou de l'alpha-fœtoprotéine** et la présence d'une **obstruction vasculaire tumorale**, sont également des arguments en faveur du diagnostic de CHC. Certains **CHC infiltrants** (10-15 % des cas) sont de diagnostic difficile, en l'absence de lésion focale

en imagerie, et sont peu accessibles au traitement.

Enfin, une élévation de l'alpha-fœtoprotéine (AFP), même supérieure à 400 ng/ml, n'est pas suffisante pour poser le diagnostic de CHC, celle-ci pouvant être liée à des tumeurs germinales ou d'autres tumeurs digestives.

B. Éléments nécessaires à la discussion thérapeutique :

Contrairement aux autres tumeurs solides, pour lesquelles la décision thérapeutique est prise en fonction de la classification TNM, il n'y a pas de classification pronostique consensuelle pour le CHC. De nombreuses classifications ou scores ont été proposés mais les études les comparant ont donné des résultats discordants. **La classification BCLC** (***Figure 3***) est la plus adopté dans les recommandations internationales. En pratique, la proposition thérapeutique doit être élaborée en RCP en fonction de **l'extension tumorale**, **l'état du foie sous-jacent** et **l'état général du patient**.

STADES		OMS	Morphologie tumorale	Fonction hépatique
Stade très précoce	0	0	Unique, <2 cm	Pas d'HTP, bilirubinémie N
Stades précoces	A1	0	Unique, <5 cm	Pas d'HTP, bilirubinémie N
	A2	0	Unique, <5 cm	HTP, bilirubinémie N
	A3	0	Unique, <5 cm	HTP, hyperbilirubinémie
	A4	0	3 lésions, <3 cm	Child-Pugh A-B
Stade intermédiaire	B	0	Multinodulaire	Child-Pugh A-B
Stade évolué	C	1-2	Invasion vasculaire, métastases	Child-Pugh A-B
Stade terminal	D	3-4	Indifférente	Child-Pugh C

Stades 0, A et B : tous les critères doivent être remplis ; Stades C et D : un seul critère suffit.

Figure 3: Stades BCLC.

1. Bilan d'extension tumorale :

Il comporte, outre **l'examen clinique** et **l'AFP** : une **IRM abdominale + scanner thoracique** (avec injection de produit de contraste) ou **scanner thoraco-abdominal**, afin de préciser la **morphologie tumorale** (localisation, nombre et taille des lésions, présence d'une capsule et/ou de tumeurs « filles »), la **vascularisation portale et sus-hépatique**, l'existence **d'adénopathies ou de métastases viscérales** (poumons, os, surrénales…), et le **retentissement sur les voies biliaires**.

Le scanner permet le calcul des volumes hépatiques. L'écho-Doppler précise l'état des flux portal et sus-hépatique. Aucun examen d'imagerie ne détecte les CHC de très petite taille, fréquemment associés aux tumeurs visibles. Scanner cérébral et scintigraphie osseuse sont à effectuer en cas de point d'appel clinique.

Des développements sont en cours pour l'utilisation du TEP-scan utilisant le 18 FDG ou particulièrement la choline comme traceurs (Sharma, Martin et al. 2013) pour la détection des lésions extra-hépatiques [8]. Cependant, en dehors de protocoles de recherche clinique, le TEP-Scanner n'a pas de place dans le bilan de routine d'extension du CHC.

2. L'évaluation du foie non tumoral est essentielle :

La nature histologique du foie non tumoral, c'est-à-dire le niveau d'atteinte en termes de fibrose, doit être connue.

Il faut faire le bilan étiologique de l'hépatopathie, les indications thérapeutiques pouvant dépendre de l'étiologie.

En cas de fibrose sévère (cirrhose ou score Metavir F3), il convient d'évaluer la sévérité de l'hépatopathie : bilan clinique, biologique (TP, albuminémie, bilirubinémie, ALAT/ASAT), détermination du score de **Child-Pugh** (***Figure 4***), détermination du score **MELD** (Model for end-stage liver disease) (***Figure 5)***, et recherche de **signes d'hypertension portale** (endoscopie, écho-Doppler, numération plaquettaire). Lorsqu'une résection est envisagée, le volume de foie restant est évalué par volumétrie.

Points par critère	1	2	3	Grade
Encéphalopathie	0	confusion	coma	**Grade A : 5-6 points** **Grade B : 7-9 points** **Grade C : 10-15 points**
Ascite	0	discrète	abondante	
Albuminémie (g/L) Bilirubinémie (mg/L) Taux de prothrombine (%)	>35 <20 >50	28-35 20-30 40-50	<28 >30 <40	

Figure 4: Score Child-Pugh.

$$\text{MELD Score} = (0{,}957 \times \ln(\text{Créatinine}) + 0{,}378 \times \ln(\text{Bilirubine}) + 1{,}120 \times \ln(\text{INR}) + 0{,}643) \times 10.$$

Figure 5: Score MELD.

3. Bilan général :

a. L'état général et d'activité doit être évalué (grade OMS) ;

b. Les comorbidités :

Doivent être recherchés, en particulier en cas de cirrhose alcoolique et/ou de tabagisme associé, notamment si une transplantation est envisagée : insuffisance cardiaque et respiratoire, cancers broncho-pulmonaires, ORL et du tractus digestif supérieur.

c. Les éléments du syndrome dysmétabolique :

HTA, diabète, dyslipidémie et leurs complications (en particulier les coronaropathies), doivent être recherchés car fréquemment associés au CHC et sources possibles de difficultés dans la prise en charge (risque opératoire, traitement par anti-agrégants plaquettaires, stents actifs…) ;

d. Un bilan préopératoire en concertation avec l'anesthésiste :

EFR, gazométrie, ECG, échocardiographie, scintigraphie myocardique… ce bilan doit être effectué si la chirurgie est envisagée ; les contre-indications au Sorafénib doivent être recherchées en cas d'orientation vers un traitement palliatif.

4. Au terme du bilan, il est nécessaire :

- D'avoir évalué l'état du foie non tumoral ;
- D'avoir la certitude ou au moins une forte probabilité du diagnostic de CHC ;
- D'avoir évalué l'extension tumorale ;
- D'avoir recherché des **signes de mauvais pronostic** (« agressivité de la tumeur »), c'est- à-dire une **extension vasculaire**, le caractère **infiltrant** de la tumeur, une **AFP > 1 000 µg/l**, ou une **évolutivité rapide jugée** sur l'imagerie et/ ou **l'augmentation de L'AFP** ;
- D'avoir évalué l'état général.

III. TRAITEMENT :

A. Traitements à visée curative :

1. Transplantation :

- **Elle n'est indiquée que chez les patients atteints de CHC sur cirrhose**, chez qui elle est considérée comme le traitement théorique « idéal » car traitant la tumeur et sa cause.
- L'indication consensuelle au niveau international est résumé dans les **critères de Milan** : CHC strictement localisé au foie, *soit* **unique :** « très petit CHC » mesurant < 2 cm ou petit CHC mesurant < 5 cm, *soit* **multiple** : sous forme de **2 ou 3 nodules** < 3 cm, **en l'absence de thrombose portale ou hépatique**, **y compris segmentaire** [10].
- Dans ces conditions, la transplantation hépatique (TH) guérit 2/3 avec à 5 ans des taux de survie globale de 63 à 80 % et des taux de récidive de 4 à 20 %. Cependant, de fréquentes contre- indications (âge, état physiologique, comorbidités, alcoolisme actif, refus d'un traitement au long cours), et la pénurie de greffons en limitent les indications.
- **En pratique, la plupart des centres décident soit d'effectuer un traitement d'attente par chimioembolisation artérielle, soit d'opter pour un « premier traitement curatif », résection ou destruction percutanée.**
- Un down-staging par ces traitements ramène parfois dans les critères de transplantation des tumeurs initialement au-delà de ces critères conduisant à rediscuter une transplantation.
- L'inscription et le maintien sur la liste de transplantation se fait actuellement en fonction du « score alpha-fœtoprotéine » élaboré par les centres de transplantation, réévalué tous les 3 mois en liste d'attente (***Figure 6)*** :

- Tumeur < 2 cm, l'évolution sur la liste de transplantation se fait selon le score de MELD sans tenir compte du CHC.

- Tumeur > 2 cm, le score AFP est calculé. Si le score est > 2, les points donnés par l'ancienneté d'inscription sur liste sont annulés.

Critères	Points
Diamètre (cm)	
≤ 3	0
3-6	1
>6	4
Nombre de nodules	
1-3	0
≥ 4	2
AFP (µg/L)	
≤ 100	0
100-1000	2
>1000	3

- L'indication d'une transplantation hépatique n'est recommandée que si le score AFP est inférieur ou égal à 2.
- Si le score est >2, une greffe hépatique pourra être envisagée si le score redevient ≤ 2 après le traitement du CHC (downstaging), ou après discussion collégiale. Le nombre et la taille des nodules ne doivent pas servir de facteurs isolés de contre-indication à la transplantation. L'évolution après traitement d'attente, le taux d'AFP et le grade de différenciation semblent des critères bien plus efficaces. Dans ce cas, l'accès à la greffe est limité mais reste possible (greffon hors-tour).

Figure 6: Score AFP pour évaluer l'indication d'un TH.

2. Résection :

- Pour les CHC sur cirrhose, elle est discutée chez les patients ayant une fonction hépatique préservée **(Child-Pugh A)** et **sans signe d'hypertension portale** [11]. **Le volume du futur foie restant doit représenter au moins 40% du volume hépatique total**. *Lorsqu'une hépatectomie droite est envisagée, celle-ci ne doit être réalisée que si une embolisation portale droite préalable a hypertrophié le foie gauche.*
- On admet actuellement que le meilleur candidat à la résection a **un seul nodule tumoral de moins de 5 cm**.
- En l'absence de fibrose importante du foie non tumoral, la résection est le traitement de référence et les possibilités sont plus importantes qu'en cas de cirrhose, même pour les grosses tumeurs.

3. Destruction percutanée :

- C'est une alternative à la chirurgie ; méthode simple et habituellement bien tolérée, elle a l'avantage de préserver le parenchyme non tumoral. **L'alcoolisation** a été remplacée par **la radiofréquence**, qui nécessite moins de séances et, surtout, est associée à une survie sans récidive

locale et globale plus longue [12].

- Un traitement par radiofréquence monopolaire est envisageable si la tumeur mesure **moins de 3 cm**, est **accessible à la ponction sous échographie ou scanner**, et **se situe à distance du hile et des grosses voies biliaires**. **Une anastomose bilio-digestive ou une ascite importante sont des contre-indications**.
- Si la radiofréquence est impossible, l'alcoolisation percutanée est une alternative pour les CHC < 2 cm.
- Il est admis qu'une **destruction percutanée doit être proposée aux malades ne relevant pas d'une résection** ; en fait, cette hiérarchie entre les 2 méthodes ne repose pas sur un niveau de preuve suffisant pour les petits CHC.
- Les deux techniques donnent des résultats équivalents pour les nodules de CHC < 3 cm, le choix de la thérapeutique la plus adaptée au patient, doit se faire en tenant compte de **la taille**, de la **localisation** de la tumeur, du **stade de l'hépatopathie sous-jacente**, et du projet thérapeutique global (attente de transplantation hépatique ou non…).

B. Traitement adjuvant :

- Après un traitement à visée curative par ***résection*** ou ***destruction percutanée***, il y a un ***risque élevé*** de ***récidive locale*** (échec du traitement) ou à ***distance*** (nouveau CHC). Cela pose le problème d'un traitement adjuvant ; **Il n'y pas de preuve pour recommander actuellement un traitement adjuvant** [6,11]. En revanche, la prise en charge parallèle de l'hépatopathie chronique améliore son pronostic et pourrait réduire le risque de récidive tumorale.

C. Traitements palliatifs :

1. Chimioembolisation artérielle (CE) :

Objet de ce travail, sera traitée dans un chapitre dédié.

2. Traitements médicamenteux :

a. Traitement de première ligne :

a.1. Sorafénib :

- Le sorafénib inhibe une tyrosine kinase, et plus particulièrement le récepteur au VEGF (vascular endothelial growth factor). Il inhibe également le Raf-1 ainsi que le RET kinase. Il montre un allongement significatif de la survie globale (médiane : 10,7 mois vs 7,9 mois) et de la survie sans progression (5,5 mois vs 2,8 mois).
- Des effets indésirables sévères (grade ≥ 3) ont été observés chez 8 % des malades traités (diarrhée et syndrome mains-pieds) [13] [14].
- C'est un traitement palliatif du CHC **non éligible pour un traitement spécifique** (TH, résection chirurgicale, destruction percutanée, **CE**), ou en récidive après traitement spécifique, chez les malades en **état général conservé (OMS 0 à 2) et Child-Pugh A** » [15]. La décision de traitement par sorafénib doit être prise après discussion du rapport bénéfice / risque en tenant compte de l'état général du patient et des comorbidités.
- Une attention particulière doit être portée au bon usage du Sorafénib qui doit être arrêté devant une progression tumorale en imagerie, d'autant qu'il existe maintenant la possibilité de traitements de seconde ligne [15].

a.2. Lenvatinib :

- Le Lenvatinib (un inhibiteur des récepteurs VEGF FGF, PDGF, de RET et de KIT) est une alternative au Sorafénib en traitement de première ligne. Il a montré une efficacité équivalente au Sorafénib en termes de survie. La durée médiane du traitement était supérieure avec 5,7 mois pour le levantine et de 3,7 mois pour le sorafénib. La survie sans progression (7.4 vs 3.7 mois) était significativement augmentée avec le lenvatinib ainsi que le taux de réponses objectives selon les critères RECIST modifiés (24% vs 9%) [14].

b. Autres traitements de seconde ligne :

- Le Régorafénib, le Cabozantinib et le Ramucirumab sont des médicaments utilisés en deuxième ligne après échec ou intolérance au Sorafénib et au Lenvatinib.

D. Méthodes en développement :

- La preuve de leur efficacité n'ayant pas été démontrée, leur emploi doit être réservé aux essais thérapeutiques, ou discuté en RCP de recours, dans des cas où aucun autre traitement validé n'est

possible.

1. La radiochirurgie ou radiothérapie stéréotaxique (6 à 20 Gy/séance)

La radiothérapie stéréotaxique est réservée aux patients avec CHC unique ou paucinodulaire non accessibles à la résection chirurgicale, la transplantation et la radiofréquence. Elle s'applique aux lésions < 5 cm, car au-delà il existe un risque important d'hépatite radique.

2. Radiothérapie conformationnelle focalisée à haute dose (≤ 5 Gy/séance)

Cette technique a l'avantage de délivrer de fortes doses d'irradiation sur le nodule tumoral en épargnant, de façon relative, le parenchyme hépatique péri-tumoral. Elle ne doit être discutée que chez les patients ayant un CHC unique ou paucinodulaire < 5 cm qui ne peuvent pas bénéficier des options curatives. Pour les CHC de plus grande taille (5-10 cm), la radiothérapie conformationnelle est possible mais les préférable de l'associer à la CE [16]. La meilleure indication serait les CHC uniques de 4-10 cm non éligibles à la résection chirurgicale, la l'ablation par radiofréquence ou la transplantation hépatique.

3. La radiothérapie interne sélective (Radioembolisation) :

Ce nouveau traitement consiste en l'injection intra-artérielle hépatique de microsphères porteuses d'Yttrium-90, associant une embolisation et une radiothérapie « interne » par rayonnement. Il est ainsi inutile d'isoler le patient en chambre plombée après la procédure.

En l'absence de réel effet d'embolisation (justifiant d'utiliser le terme de radiothérapie interne sélective plutôt que le terme radioembolisation), l'existence d'une extension vasculaire portale n'est pas une contre-indication au traitement.

4. Nouvelles modalités de destruction percutanée :

De nouvelles méthodes (radiofréquence multipolaire, électroporation irréversible) sont en cours d'évaluation. Notamment, l'utilisation de sondes multipolaires permettrait de traiter de façon curative des tumeurs plus volumineuses, en particulier celles mesurant entre 3 et 5 cm.

L'association CE - destruction percutanée semble également contrôler des tumeurs plus volumineuses jusqu'à 7 cm [17]. Cette association reste à évaluer dans de grands essais.

E. Indications thérapeutiques : [18]

1. CHC sur cirrhose :

La discussion se fait à partir de 2 critères principaux, **l'extension tumorale** et **l'état anatomique et fonctionnel du foie non tumoral**. D'autre part, les indications de **résection**, **destruction percutanée** et **CE** sont limitées aux **malades en bon état général (OMS 0-1)** et celles des **traitements systémiques aux malades en état général « conservé » (OMS ≤ 2)**. Un diagramme d'aide à la décision thérapeutique prenant en compte ces différents paramètres est proposé (***Figure 7***).

En pratique, en RCP, la stratégie thérapeutique est orientée par le bilan d'extension et le score de CHILD. Trois situations sont schématiquement possibles :

1. **Pour les CHC sans extension vasculaire ou extra-hépatique avec un score aFP< 2 et/ou entrant dans les classiques critères de Milan (« petits CHC »),** un traitement curateur doit être envisagé de principe. Le choix du traitement est influencé par le score de CHILD.

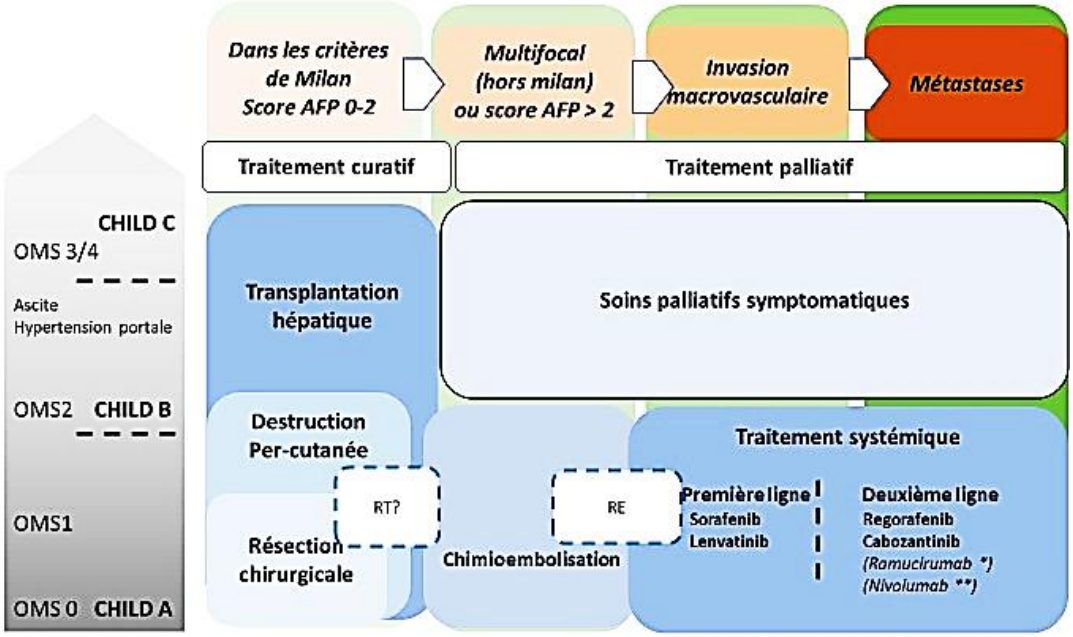
⇨ **Il s'agit de très petit et petit CHC (absence de métastase, sans envahissement veineux) : stade très précoce BCLC 0 et précoce BCLC A.**

2. **En cas d'extension vasculaire macroscopique segmentaire ou tronculaire et/ou d'extension extra-hépatique un traitement palliatif doit être envisagé et discuté selon le score de CHILD et l'index OMS.**

⇨ **Il s'agit Carcinome hépatocellulaire métastatique (BCLC stade C).**

3. **Dans certains cas, chez des malades Child-Pugh A,** l'option curative ou palliative peut ne pas être évidente et justifier la discussion du dossier en RCP de recours afin de bénéficier, en particulier, de l'expertise d'équipes de transplantation, et de radiologie interventionnelle. Il s'agit par exemple des patients avec nodule unique volumineux relevant éventuellement d'une résection, ou de malades avec CHC

multifocal au-delà des critères de transplantation mais pouvant bénéficier d'une stratégie de *down-staging*.



* Pas d'AMM en Europe en 2019; ** Approuvé par la FDA (US) mais pas en Europe in 2019; RE: radioembolisation, RT: radiothérapie

Figure 7: Diagramme d'aide à la décision thérapeutique.

La prise en charge de l'hépatopathie chronique est indispensable, basé sur un traitement étiologique : arrêt de l'alcool, éradication du VHC, contrôle du VHB… prise en charge des comorbidités : alcool, surpoids, diabète. En cas de cirrhose, recherche de VO et autres lésions d'HTP et traitement préventif éventuel.

2. CHC sur foie non cirrhotique :

Les indications de résection chirugicale sont plus larges que lorsqu'il existe une cirrhose. L'examen histologique du foie non tumoral est donc indispensable et doit être disponible au moment de la discussion en RCP. La résection donne de bons résultats lorsqu'il n'y a pas d'envahissement portal. Si une résection n'est pas retenue, la discussion des autres traitements se fait selon les mêmes critères que lorsqu'il existe une cirrhose.

F. Surveillance : [18]

Il n'existe pas de données dans la littérature permettant de recommander une surveillance optimale, notamment en ce qui concerne sa durée.

L'IRM - non irradiant - est la modalité de choix pour la surveillance post-thérapeutique du foie. Lorsque l'IRM n'est pas disponible, un scanner hépatique injecté peut être réalisé. Il n'y a pas lieu de surveiller le poumon avec la radiographie pulmonaire : le scanner thoracique est la modalité de choix.

Les critères de jugement sont les critères RECIST modifiés c'est-à-dire appliqués à la partie de la tumeur prenant le contraste à la phase artérielle (considérée comme tumeur).

Lorsque la concentration sérique d'AFP était élevée avant traitement, sa normalisation après traitement curatif est un autre argument important pour évaluer l'efficacité thérapeutique. Dans ce cas, le dosage périodique de l'AFP est également recommandé pour dépister une récidive. En cas d'hépatopathie chronique « active », la concentration basale de l'AFP sérique (qui peut être modérément élevée) doit être prise en compte dans l'interprétation des résultats.

Après transplantation : Les modalités seront discutées avec le centre de transplantation. Il convient de surveiller les patients de manière étroite durant les 2 premières années durant lesquelles le taux de récidive est le plus élevé. Les sites extra hépatiques (en particulier le poumon) sont les plus fréquemment atteints lors d'une récidive. Les modalités de surveillance pourront être adaptées selon les risques individuels de récidive (taille et nombre de tumeurs, envahissement vasculaire, degré de différenciation tumorale, AFP).

Après résection : Le taux élevé de récidive sous forme essentiellement hépatique uni- ou pauci-nodulaire justifie une surveillance étroite : clinique + biologie (test hépatiques et AFP) tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois ; scanner thoracique tous les 6 mois pendant 2 ans ; imagerie hépatique : on distingue deux périodes successives.

- Surveillance post-thérapeutique : IRM (ou à défaut TDM) hépatique - échographie du foie par un opérateur entraîné en alternance tous les 3 mois pendant 2 (à 3) ans.
- Après cette surveillance, détection de nouveaux CHC : Deux OPTIONS possibles :

IRM (ou à défaut TDM) hépatique tous les 6 mois à vie ; échographie hépatique tous les 6 mois à vie.

Après destruction percutanée : Le suivi doit se faire idéalement dans le centre ayant pratiqué le geste par IRM (ou TDM) et échographie en fonction des habitudes des centres selon un rythme trimestriel pendant 2/3 ans puis semestriel.

Après radiothérapie stéréotaxique ou de conformation : Une IRM est souhaitable et ne doit pas être programmée trop précocement (plutôt 3 mois après la fin de l'irradiation). La sémiologie radiologique doit être affinée car il est souvent difficile de différencier la persistance de tissu tumoral viable avec une réaction d'hépatite post-radique péri- lésionnelle. La poursuite de la surveillance n'est pas standardisée mais pourrait être identique à celle préconisée après destruction per-cutanée *(avis d'experts).*

Après chimioembolisation (voir chapitre dédié) :

En cas de traitement par Sorafénib : Une surveillance clinique + biologie (test hépatiques et AFP) est recommandée tous les mois. Imagerie tous les 2 à 3 mois par scanner thoraco-abdomino-pelvien ou IRM hépatique et scanner thoracique.

IV. LA CHIMIOEMBOLISATION DU CHC :

- Deux essais de phase III et deux méta-analyses ont rapporté en 2002 une **prolongation de survie** (+ 20 % de survie à 2 ans) chez les malades traités [11,12].
- L'indication consensuelle pour la CE est « le traitement palliatif de première ligne des **CHC évolués (en pratique multinodulaires), en l'absence de métastase et d'anomalie significative du flux portal, chez les malades Child-Pugh A ou B7, asymptomatiques et en bon état général (OMS 0) »** [11].
- Dans notre série, l'indication de CE est posée chez des **patients éligibles à une transplantation hépatique** (qui n'est malheureusement pas réalisable dans notre contexte marocain pour des raisons techniques et l'absence de greffon disponible) et **ne pouvant pas bénéficier d'une résection chirugicale** (à cause d'une contre-indication : fonction hépatique altérée avec un score de Child-Pugh B ou C, des signes d'HTP, un volume de foie restant insuffisant, un état général altérée) **ni d'une destruction percutanée** (nodule inaccessible ou supérieur à 3 cm).
- **Les obstructions tumorales portales non tronculaires (stade C de la classification BCLC) ne représentent pas une contre-indication absolue à la chimioembolisation**, néanmoins les résultats dans cette situation sont décevants, avec un risque élevé d'échec du traitement et un bénéfice non démontré par rapport au traitement recommandé par Sorafénib.
- Plusieurs scores ont été développés pour aider à identifier les bons candidats à la chimioembolisation. Aucun n'est clairement validé et consensuel, mais certains critères utilisés dans ces

scores sont associés à **une faible efficacité de la chimioembolisation** tels que le **caractère hypovasculaire et/ou infiltratif**, **multinodulaire** (plus de sept nodules), ou **l'élévation de l'AFP** ou de la **CRP**. Chez ces patients, le choix entre chimioembolisation et le traitement systémique doit être discuté.

- L'attitude actuelle dans la plupart des centres est de privilégier des **chimioembolisations sélectives ou hyper-sélectives** permettant une épargne plus importante du parenchyme non tumoral [19]. Une étude rétrospective suggère que la CE hypersélective est plus efficace que la CE conventionnelle en termes de nécrose tumorale chez des malades en attente de TH [20].
- Il pourrait s'agir d'une option pour des CHC de petite taille en cas d'impossibilité du traitement chirurgical ou percutané, même si les résultats dans cette situation sont **inférieurs à ceux attendus après destruction percutanée** [21].
- Pour être réalisable, **la CE hypersélective doit s'adresser à une tumeur mono- ou pauci pédiculée**, et donc plutôt **périphérique** que **centro-hépatique**, et **pas trop volumineuse (< 8 à 10 cm)**. **L'état du foie non tumoral ne semble pas être un facteur limitant puisque le parenchyme non tumoral n'est pas concerné** ; des résultats préliminaires suggèrent qu'une nécrose complète est obtenue dans plus de 50 % des cas.
- D'autres modalités de CE utilisant des microsphères chargées de cytotoxiques sont disponibles ; leur supériorité sur la CE conventionnelle n'a pas été démontrée en termes de survie [22]. Les billes chargées présentent par ailleurs une toxicité hépato-biliaire supérieure au lipiodol sur le foie non tumoral [23].
- L'association de la CE et d'anti-angiogènes comme le **sorafénib** [24] ou le **brivanib** n'a pas montré d'allongement de la survie et ne doit donc pas être utilisée en pratique actuellement.
- Compte tenu de la disponibilité de plusieurs thérapies systémiques efficaces, le choix du bon moment pour passer de la CE au traitement systémique est crucial. La poursuite d'un traitement inefficace par CE peut en effet être délétère en retardant voire empêchant l'utilisation de traitements systémiques en cas de dégradation de la fonction hépatique.
- **L'échec de la CE peut être défini par :**

► **L'apparition d'une invasion macrovasculaire.**

► **L'apparition d'une dissémination extra-hépatique.**

► **Augmentation de l'AFP après CE.**

- **L'absence de réponse radiologique complète après deux CE.**
- **Apparition de nouvelles lésions moins de six mois après la réalisation de la CE.**

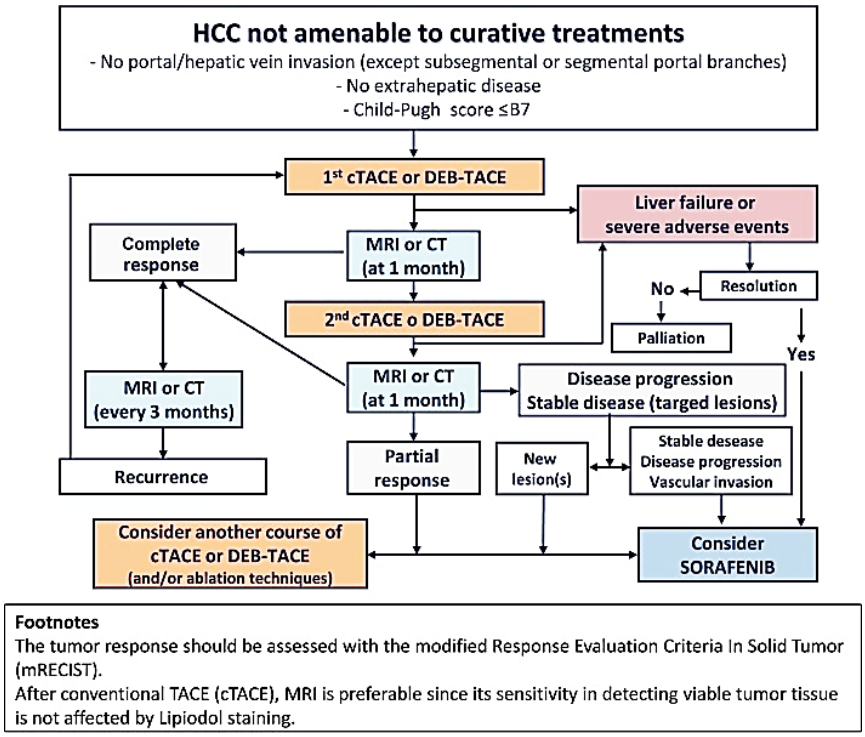


Figure 8: Algorithme de traitement des patients sous TACE.

Kudo, M., Trevisani, F., Abou-Alfa, G. K., & Rimassa, L. (2016). Hepatocellular Carcinoma: Therapeutic Guidelines and Medical Treatment. *Liver cancer*, *6*(1), 16–26. https://doi.org/10.1159/000449343

CHAPITRE 2 :
Patients, méthodes et résultats

I. PATIENTS ET MÉTHODES :

A. Type d'étude :

- Il s'agit une étude rétrospective, monocentrique, concernant 162 patients portant un total de 225 nodules de CHC, ayant bénéficié de la chimioembolisation lipiodolée (CEL) pour carcinome hépatocellulaire (CHC) avec un nombre total de 283 cures, réalisée au service de Radiologie du CHU Hassan II de Fès, durant une période de 5 ans (entre Janvier 2015 et Décembre 2019). Une rémission complète est obtenue chez 14 patients dont l'âge moyen est de 60 ans avec des extrêmes allant de 19 ans jusqu'à 80 ans.

B. Critères d'inclusion et d'exclusion :

- Nous avons inclus des patients porteurs d'un CHC, avec les critères d'éligibilité suivants : un cas de CHC, défini sur des arguments anatomo- radiologiques selon les critères BCLC ou parfois anatomopathologiques (en cas de foie sain), chez un adulte (≥ 16 ans), ayant reçu au moins un seul traitement par chimio-embolisation pour le CHC dans notre service et non des associations thérapeutiques en première intention. Les critères d'exclusion étaient l'absence de traitement et l'association de deux thérapeutiques simultanées.
- La décision de traitement était toujours prise lors de réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) principalement consacrée aux tumeurs hépatiques et digestives. Cette RCP permet de valider et d'enregistrer tous les patients atteints de tumeur hépatique, notamment d'un carcinome hépato-cellulaire et d'en trier les patients qui seront candidats à une chimioembolisation afin d'en uniformiser la prise en charge et dicter la stratégie thérapeutique. Elle se déroule de manière hebdomadaire et a lieu en présence : de radiologues, d'hépatologues, de chirurgiens digestifs, d'oncologues et de médecins anatomo-pathologistes.

C. Évaluation pré-thérapeutique :

- Tous les patients ont bénéficié d'une TDM abdomino-pelvienne et/ou une IRM hépatique avant et après traitement par chimioembolisation. Avant tout geste de chimioembolisation de CHC, une consultation pré-interventionnelle est nécessaire comportant une évaluation clinique et paraclinique

avancée, réalisée par un gastro-enterologue et un radiologue.

Plusieurs variables ont été étudiées, elles ont été inspirées et intégrés à partir de plusieurs études évaluant les différents facteurs qui conditionnent la réponse thérapeutique après CEL.

1. Evaluation clinique et biologique du patient, du foie sous-jacent et du CHC :

► **Le terrain : L'âge**, **le sexe** et l'autonomie du patient (**Score OMS**).

► **Les signes d'HTP** : Ce paramètre a été retenu dans le cas où il existe des varices œsophagiennes à l'examen endoscopique.

► **L'étiologie du CHC** : 3 catégories étiologiques ont été identifiées :

- *L'étiologie virale* est retenue quand les variables AgHBs ou AcVHC sont identifiées.

- *L'alcool* a été considéré comme cause de cirrhose et de CHC, si la variable : antécédent d'hépatite alcoolique est notée dans le dossier médical.

- Syndrome dysmétabolique ou NASH a été retenu à partir de la présence de deux de ces 3 variables : HTA, diabète et BMI.

► **Paramètres biologiques :** La taux de **bilirubine** et le taux de **l'AFP**.

► **Les scores Child-Pugh et MELD** pour évaluer le degré de l'altération de la fonction hépatique

2. Evaluation radiologique, du foie sous-jacent et du CHC :

► Nombre de nodules de CHC : répartis en tumeur unique ou multiples ; avec existence de diamètre du CHC moins de 5 cm, entre 5 à 8 cm et un diamètre supérieur à 8 cm.

► Leur localisation.

► La taille de chaque CHC cible et non cible.

► La présence ou l'absence d'une capsule au temps tardif.

► L'envahissement vasculaire : vis-à-vis les gros vaisseaux hépatiques : VSH, veine porte et artère hépatique, ainsi que leurs branches lobaires.

► L'envahissement extra-hépatique : diaphragmatique, péritonéal, ganglionnaire et/ou présence de métastase.

► **Le stade BCLC** pour évaluer le stade oncologique du CHC.

3. Evaluation de la technique de CEL :

► **La technique.**

► **Nombre de séances de CEL** : En l'absence d'extinction totale du blush tumoral sur les images agiographiques, ou sur l'imagerie en coupes réalisées 6 semaines plus tard, une deuxième séance est programmée dans une ou deux semaines.

► **La durée de la rémission complète (RC)** : est calculée depuis le jour ou la CEL est réalisée si une exclusion totale du blush tumoral est obtenue.

4. Évaluation post-thérapeutique :

La réponse aux traitements était évaluée par les critères mRECIST (Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) sur la première imagerie de contrôle réalisée 6 semaines post-traitement. Quatre statuts ont été retenus : une réponse complète (RC), une réponse partielle (RP), une stabilisation de la maladie, ou une progression tumorale (PT). Une RC est retenue en cas d'absence de foyer de réhaussement résiduel au temps artériel sur le CHC cible. Toutefois, l'apparition d'un CHC à distance du CHC cible (chimio-embolisé) dans un délai de moins de 6 mois est considérée comme une récidive tumorale, même cas d'exclusion complète du CHC cible (chimio-embolisé).

II. RÉSULTATS :

Dans notre institut, 283 cures de CEL sont réalisées pour 162 patients portant 225 nodules, 14 (9 %) ont montré une rémission complète (durable) alors que 148 (91 %) n'ont pas eu de rémission.

RÉSULTATS CHEZ LE GROUPE AVEC REMISSION :

A. Evaluation clinique et biologique du patient, du CHC et du foie sous-jacent :

1. Age et sexe :

L'âge des 14 patients varie largement de 19 à 80 ans avec une moyenne de 60 ans. On compte **3 femmes et 11 hommes** donnant une sex-ratio (H/F) de 3.7 (***Figure 9***).

La plupart des patients ont un âge supérieur à 50 ans (12), dont certains dépasse l'âge de 65 ans (6) ; l'âge des deux autres patients est de 19 et 39 ans (***Figure 10***).

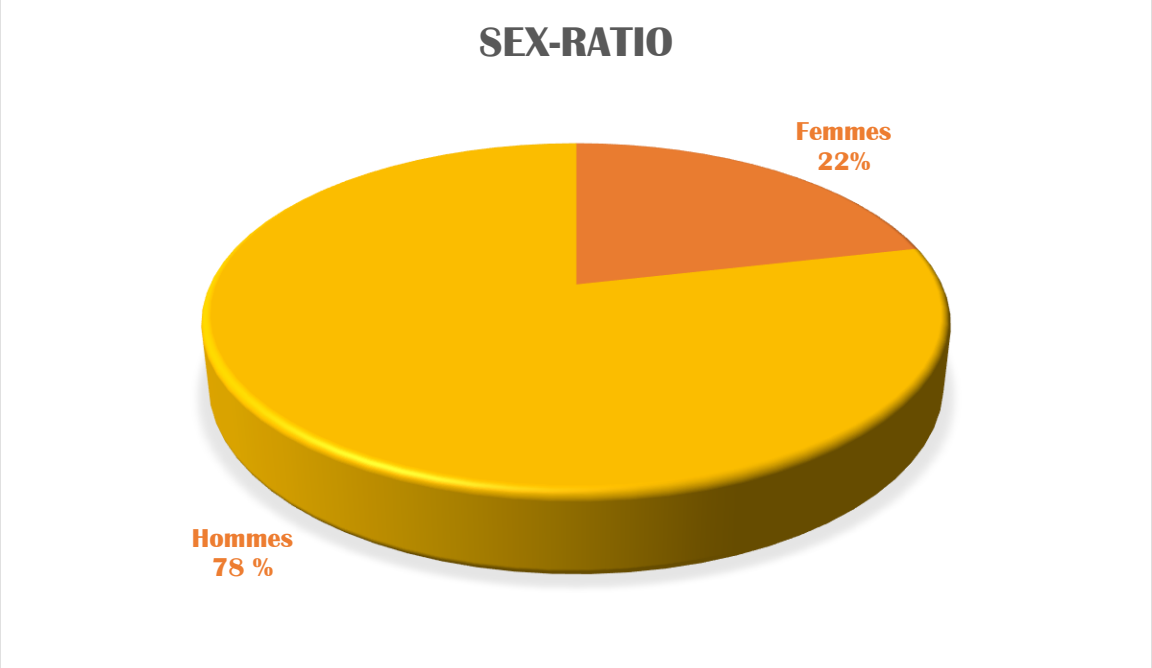


Figure 9: Répartition des patients selon l'âge.

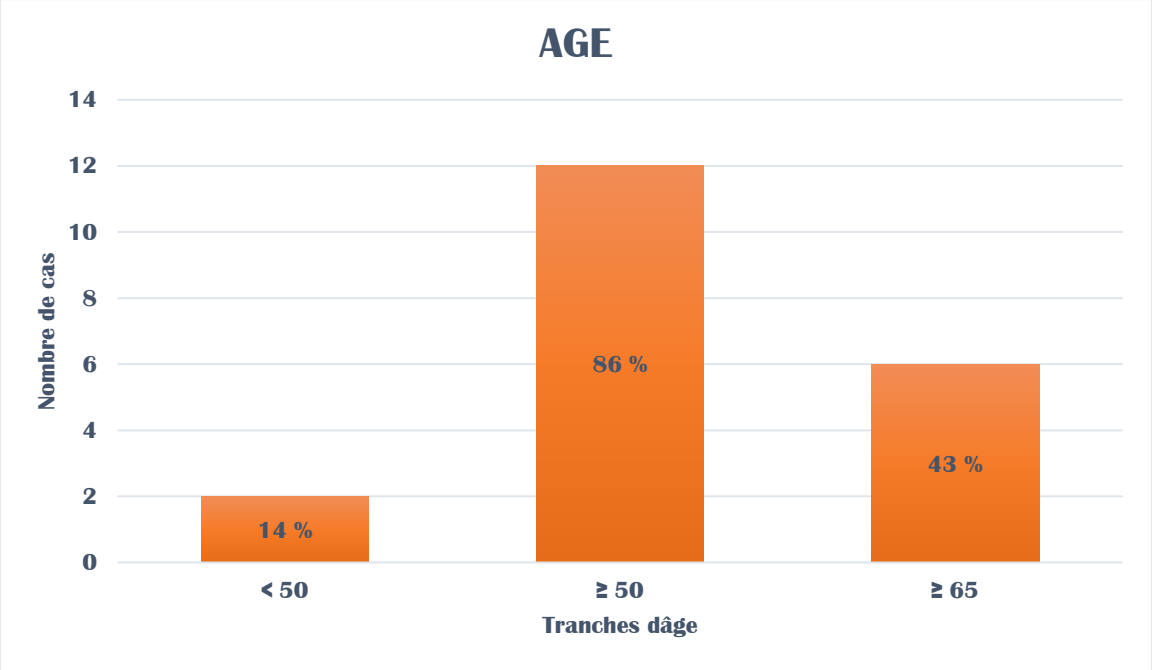


Figure 10: Répartition des patients selon la tranche d'âge.

2. Etiologie du CHC :

L'étiologie de la cirrhose est dominée par **l'HVC chronique (9),** suivie par : **l'HVB chronique (2)**, le **syndrome d'Allagile (1)**, la **cirrhose biliaire primitive (1). Aucune cause** n'est identifiée chez **un seul** patient (Figure 11).

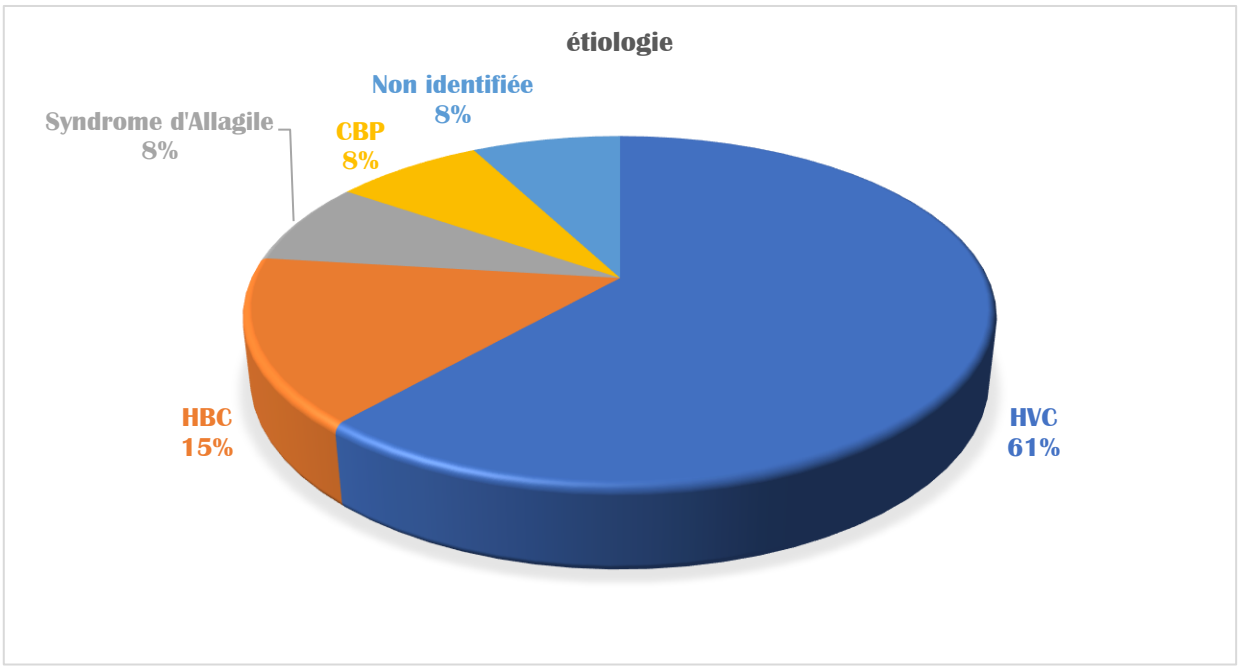


Figure 11: Répartition des patients selon l'étiologie.

3. Échelle de performance de l'OMS

Un **indice de 0** est attribué à la plupart des malades **(7)**, alors qu'un **indice de 1** est attribué à environ un tiers des patients **(6)** et un **indice de 2** à **un seul** patient (***Figure 12***).

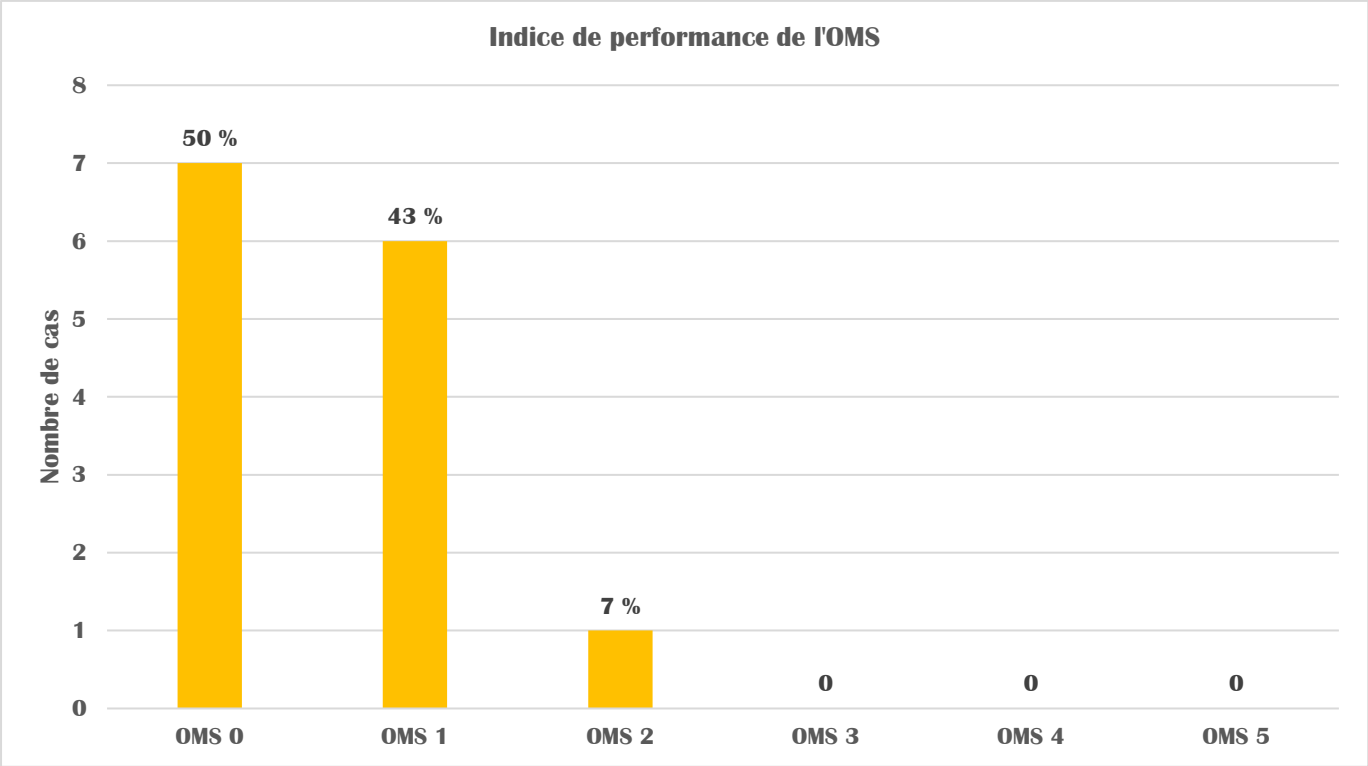


Figure 12: Répartition des patients selon l'échelle de performance de l'OMS.

4. Taux de l'AFP :

Le taux de l'AFP varie largement de **1 à 22069 ng/ml** avec une moyenne de **3158 ng/ml**. **6 patients** présentent un taux **< 20 ng/ml**, alors que **9 patients** ont un taux **< 400 ng/ml (*Figure 13*).**

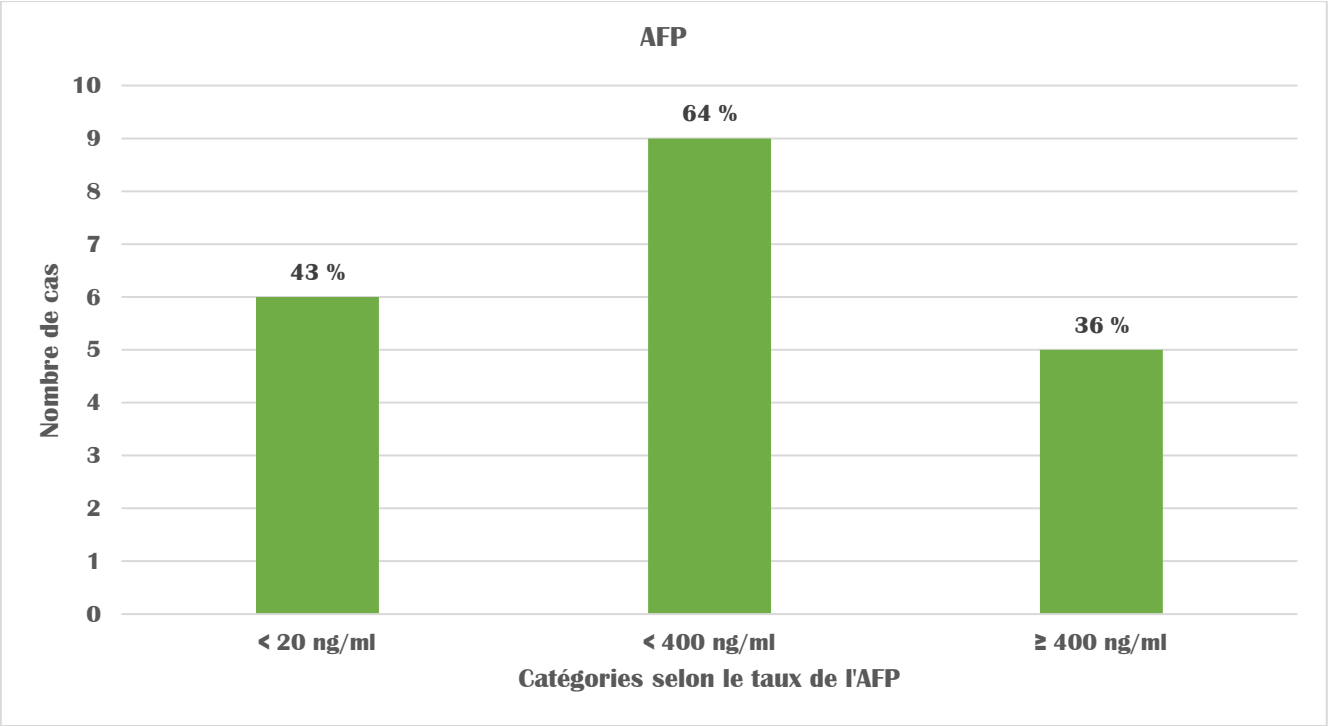


Figure 13: Répartition des patients selon le taux de l'AFP.

5. Score de Child-Pugh :

La majorité des patients sélectionnés avaient un **score de Child-Pugh de classe A (7), la classe B6 cher les reste (3)** (***Figure 14***).

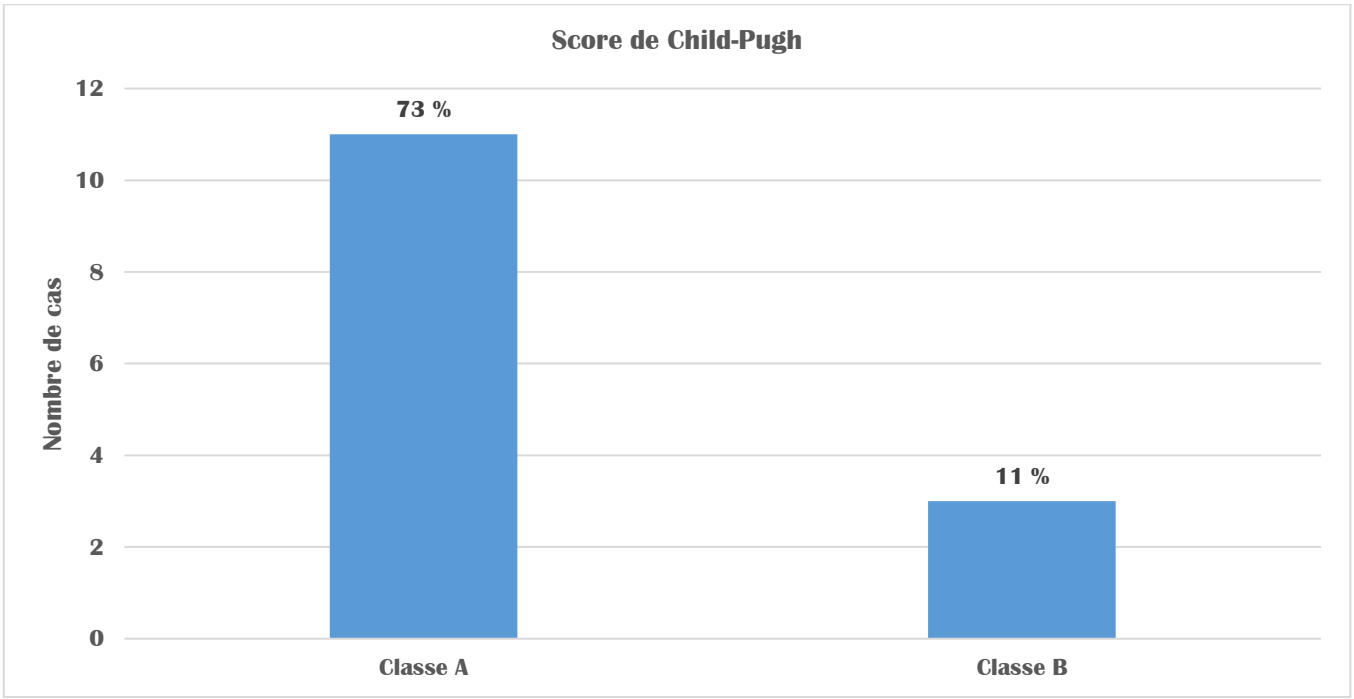


Figure 14: Répartition des patients selon le score de Child-Pugh.

6. Score MELD :

La quasi-totalité des patients **(11)** ont un **score MELD ≤ 9**. Un **score MELD entre 10 et 19** est calculée chez les autres (3).

B. Evaluation radiologique du CHC et du foie sous-jacent :

1. Le nombre de lésions :

La majorité des patients **(11) ont une lésion cible unique**. **Deux nodules** sont diagnostiqués chez les autres **(3)**. Au total, 17 nodules de CHC sont embolisés avec une RC.

2. La localisation :

Parmi les 17 nodules de CHC embolisés, toutes les localisations sont unilobaires. La localisation la plus constatée est celle du **secteur latéral droit** avec un **9 nodules** : segment VI (3), segment VII (5) et sur les deux segments (1) (***Figure 15***).

Les autres localisations observées sont :

- Le **secteur paramédian droit** avec **3 nodules** : segment V (2) et segment VIII (1) ;
- Le **secteur paramédian gauche** avec **1 nodule** au segment IV ;
- Le **secteur latéral gauche** avec **1 nodule** sur les deux segments II et III.
- **3 nodules (18 %) ont une localisation sur deux secteurs différents.**

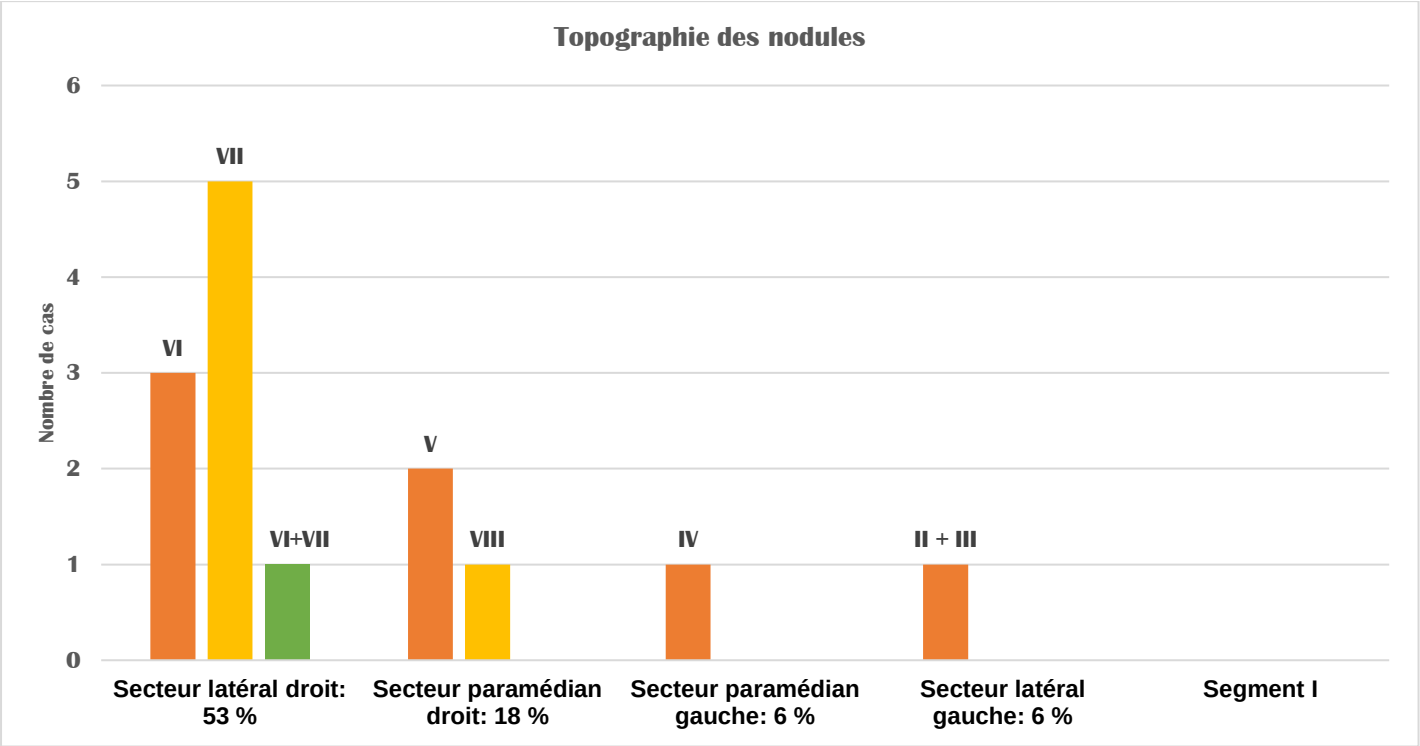


Figure 15: Répartition des nodules selon la topographie segmentaire.

3. La taille tumorale :

La taille tumorale des 17 nodules traités dans cette série varie de **17 à 145 mm**. **10 (54 %)** présente une taille < 50 mm alors que **6 (38 %)** ont une taille **> 50 mm**. Le plus volumineux nodule traité mesure **145 mm**, **le seul (8 %)** ayant dépassé la limite de 100 mm (***Figure 16***).

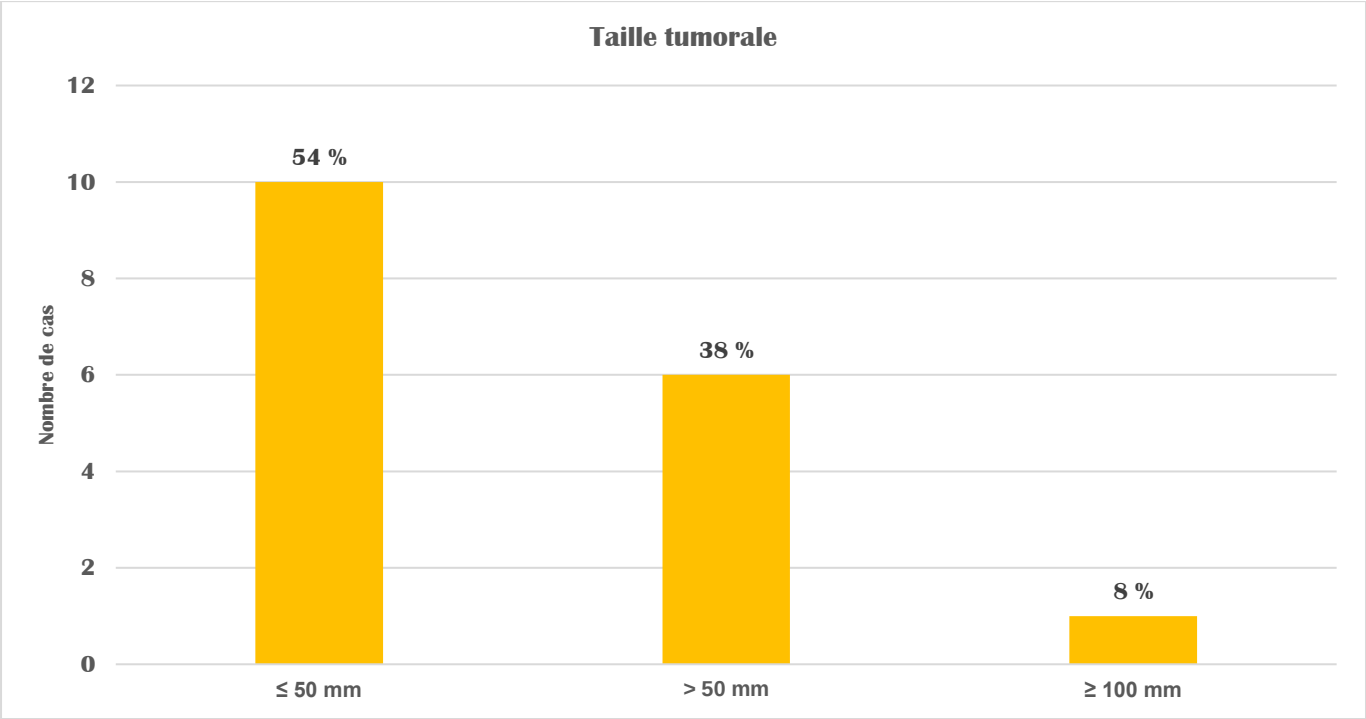


Figure 16: Répartition des nodules selon leur taille.

4. La présence d'une capsule tumorale :

La capsule tumorale, retenue sur l'apparition d'un rehaussement périphérique fin et régulier au temps tardif, n'est présente que sur **deux nodules (15 %).**

5. L'invasion vasculaire :

Aucun nodule ne présente une invasion vasculaire vis - à- vis du tronc porte, l'artère hépatique propre et leur bifurcation de 1er ordre.

6. Stade BCLC :

Un peu plus que la moitié **(8)** des patients sont classées en **stade C (57 %)**, **5 (36 %)** patients sont classés en **stade B** alors que la **stade A** (A3) ne concerne qu'**un seul (7 %)** patient avec un nodule de 35 mm sur le segment VII associé à des signes d'HTP et une élévation de la bilirubine totale (***Figure 17***).

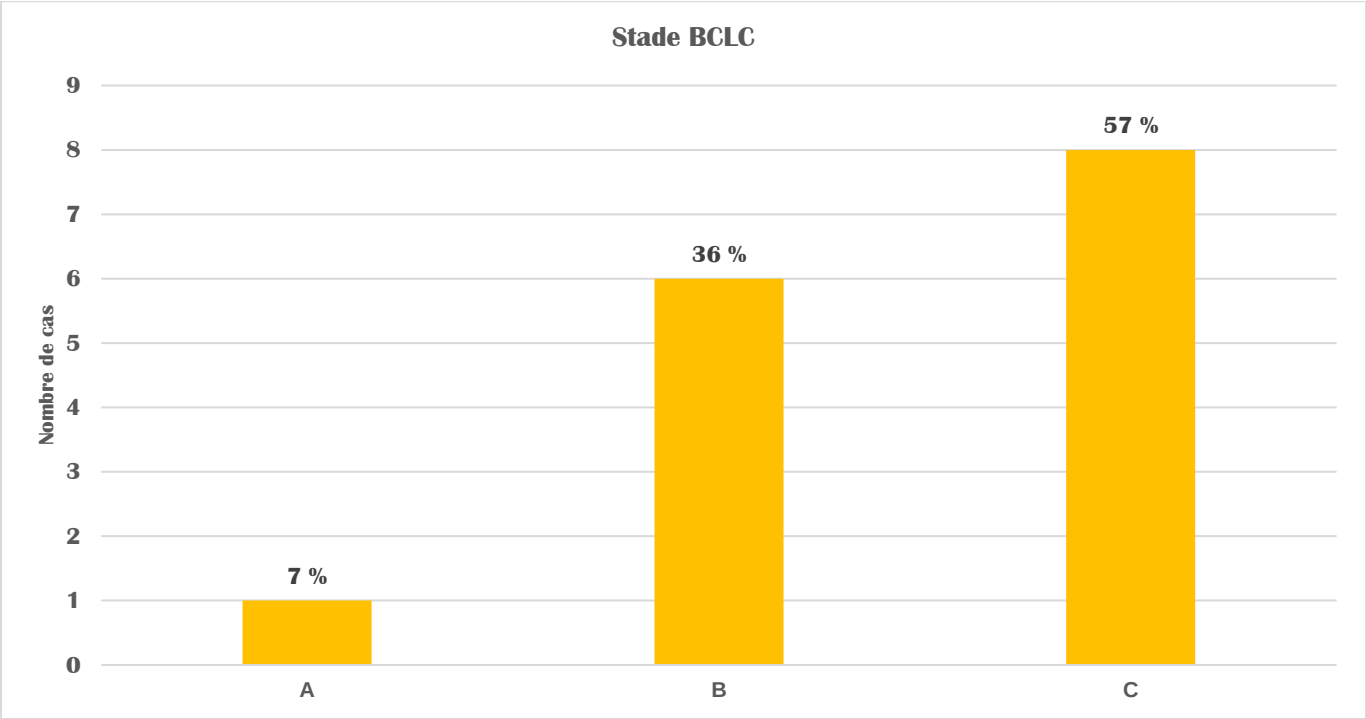


Figure 17: Répartition des nodules selon leur stade BCLC.

C. Evaluation de la technique de CEL :

1. La technique :

La procédure de CEL conventionnelle est réalisée de la façon suivante :

a. Préparation du patient :

Le patient est placé en salle d'angiographie et les régions du Scarpa sont stérilisées. Une anesthésie locale à la xylocaïne est réalisée. L'antibioprophylaxie n'a pas été utilisée.

b. Matériel :

Nous avons utilisé :

✓ Une **Aiguille de 18G** pour ponctionner l'artère fémorale commune droite selon la technique dite de Seldinger puis mise en place d'un **Désilet de 5F**.

✓ Utilisation d'une **sonde 5F ou 4F type Cobra** (Teramo®) ou **Simmons** : permet de cathétériser sélectivement l'AMS et le tronc cœliaque (TC) afin d'**éliminer la présence d'éventuelles variantes anatomiques** de la vascularisation artérielle hépatique et de **vérifier l'intégrité du flux du tronc porte et**

de ses branches. Si le retour portal s'avère satisfaisant, un cathétérisme sélectif de l'artère hépatique est assuré. En fonction de la localisation tumorale, un **angiogramme hépatique sélectif est réalisé** afin d'identifier l'hypervascularisation tumorale intra-hépatique. Une attention toute particulière est indispensable pour repérer si nécessaire l'artère phrénique inférieur, gastrique gauche, pancréatico-duodénale et cystique pour éviter une embolisation non ciblée. L'extrémité de la sonde est placée en aval de l'ostium de l'artère gastroduodénale (artère hépatique propre, droite ou gauche).

✓ En cas de difficulté du cathétérisme, un micro cathéter **2.7 F** peut être utilisé. Chaque fois que cela est possible, l'extrémité du cathéter est positionnée de manière sélective dans les artères de petit calibre, nourricières de la masse tumorale.

c. Drogues utilisées et déroulement de la procédure :

Dans notre contexte, **l'Adriablastine (Doxorubicine)** est la plus utilisée car disponible et moins onéreuse. **Une Injection est faite dans l'artère nourricière d'une émulsion faite** de 1 ml d'**Iopromide (Ultravist ®)** pour chaque 20 mg de Chlorydrate de Doxorubicine avec **50 à 75 mg / m^2 de Chlorydrate de Doxorubicine (Adriblastine ®) diluée dans 20 ml de glucose à 5 %.** Ces produits sont mélangés par la technique de « ***pumping*** » à l'aide de 2 seringues reliées par un robinet à 2 voies. L'émulsion ainsi obtenue est mélangée ensuite avec **10 ml d'huile iodée (Lipiodol ®)**. Le liquide est injecté via le cathéter dans la lumière des artères à destinée tumorale.

L'injection est hypersélective, « aussi près que possible de la tumeur ». Ceci permet, d'améliorer l'effet vaso-occlusif et de diminuer la dose injectée.

Ces artères nourricières sont ensuite embolisées à l'aide de fragments d'**éponge de gélatine (Curaspon®)** découpés en carreaux de 2-3 mm, mélangée au sérum salé et au produit de contraste, pour finalement réaliser une obstruction artérielle transitoire provoquant une ischémie locale et permettant de prolonger le contact entre la chimiothérapie et les cellules tumorales.

La procédure est considérée comme achevée quand toute la dose de Chimio-Lipiodol est injectée et qu'il existe un ***stop artériel*** sur les séries de contrôle après embolisation.

2. La nombre de séances de CEL :

Après chaque CEL, un scanner multiphasique est réalisé. Lorsque la TDM détecte la persistance d'une

composante viable (avec Wash-In et Wash-Out), une deuxième cure est réalisée quelques jours plus tard. Si aucune tumeur viable n'est détectée au scanner, une IRM hépatique est indiquée pour s'assurer de l'absence de résidu tumoral. Les grosses tumeurs nécessitent plus d'une session pour atteindre la RC.

Les 14 patients (17 nodules) ont reçu **1 à 4 cures de CEL** : **7 (50 %)** patients ont bénéficié d'**une seule cure**, **5 (36 %)** patients de **deux cures**, **1 (7 %)** patient de 3 cures et finalement **1 (7 %)** patient avec 4 séances (portant le plus grand CHC de 145 mm). La moyenne de cures (au nombre de 24) est de **1.4 par nodule et de 1.7 par patient**.

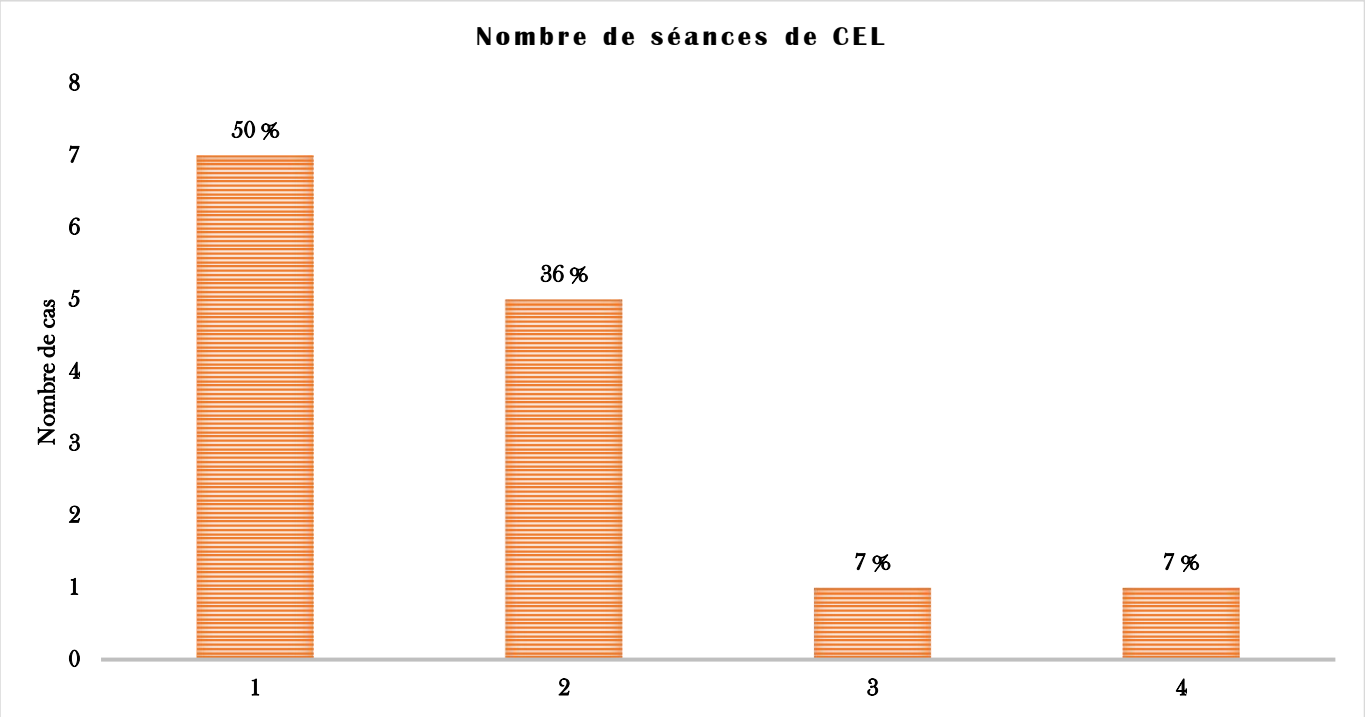


Figure 18: Répartition des patients selon le nombre de séance de CEL.

3. La durée de maintien de la RC :

Elle est calculée à partir du jour de réalisation de la CEL avec extinction complète du blush tumoral. Pour les nodules ayant nécessité plusieurs cures, la durée est calculée à partir de la date de la dernière séance.

Cette durée varie dans notre série de **197 jours à 694 jours** avec une moyenne de **396 jours**. **Les patients n'ont présenté aucune récidive du nodule traité au cours de la durée d'étude** (Période de 5 ans entre Janvier 2015 et Décembre 2019). Les patients ayant eu une **récidive dans une autre localisation mais dans un délai de moins de 6 mois** (considéré donc comme métastatique) ou ceux qui ont une récidive sur le même nodule au cours de la durée d'étude sont d'emblée exclus.

D. Évaluation post-thérapeutique :

1. Evaluation clinico-biologique :

Après traitement par chimioembolisation, le suivi et l'hospitalisation sont assurés par les services prescripteurs. Dans cette étude, la durée d'hospitalisation dans le service de gastro-entérologie varie de 1 à 3 jours. Une hydratation sans médication systématique (antibiotique et AINS sauf si signe d'appel) a été proposée aux patients. Au cours de l'hospitalisation et au décours de celle-ci lors des consultations : un bilan clinique, biologique et morphologique a été réalisé par le service de gastro-entérologie :

► **Un bilan clinique** : pour rechercher une décompensation de la cirrhose et surtout le syndrome post-chimioembolisation (fièvre, nausées, vomissements).

► **Un bilan biologique** : pour rechercher :

- Une cytolyse et évaluer la fonction hépatique.
- Une insuffisance rénale.
- Une toxicité hématologique des drogues de CEL.
- Un dosage de l'AFP : Sa normalisation après traitement est un argument important pour évaluer l'efficacité thérapeutique. Le dosage périodique de l'AFP est également réalisé pour dépister une récidive.

2. Évaluation radiologique :

Un bilan morphologique comprenant une TDM ou une IRM réalisés un mois après la chimioembolisation a pour objectifs :

- D'étudier la réponse à la chimioembolisation (degré de fixation lipiodolée, nécrose tumorale).
- L'étude vasculaire avec des reconstructions MIP pour vérifier la perméabilité artérielle et portale, identifier une éventuelle vascularisation extra-hépatique du CHC et rechercher d'éventuelles complications.

Le rythme des examens radiologiques ultérieurs de surveillance a été adapté au cas par cas et en fonction du rythme des sessions dit « à la demande ». En général, le contrôle se faisait à 3 mois, 6 mois, puis tous les 6 mois.

Il n'existe pas de données dans la littérature permettant de recommander une surveillance optimale, notamment en ce qui concerne sa durée ; il est probable, mais pas formellement démontré, que le risque

de cancer soit plus élevé chez les patients ayant déjà eu un CHC que chez les patients « naïfs » de tumeur.

L'IRM est la modalité de choix pour la surveillance post-thérapeutique du foie. Lorsque l'IRM n'est pas disponible, un scanner hépatique peut être réalisé. Il n'y a pas lieu de surveiller le poumon avec la radiographie pulmonaire : le scanner thoracique est la modalité de choix.

La réponse aux traitements était évaluée par les critères mRECIST qui ne concernent que les carcinomes hépatocellulaires et ne prennent en compte que la portion viable (se rehaussant après injection au temps artériel) sur la première imagerie de contrôle réalisée 4 à 6 semaines après traitement et à chaque contrôle périodique jusqu'à la fin de l'étude. Quatre statuts ont été retenus : une réponse complète (RC), une réponse partielle (RP), une stabilisation de la maladie, ou une progression tumorale (PT). Une RC est retenue en cas d'absence de foyer de réhaussement résiduel au temps artériel sur le CHC cible. Toutefois, l'apparition d'un CHC à distance du CHC cible (chimioembolisé) dans un délai de moins de 6 mois est considérée comme une récidive tumorale métastatique, même cas d'exclusion complète du CHC cible (chimioembolisé).

E. Illustration des résultats en imagerie :

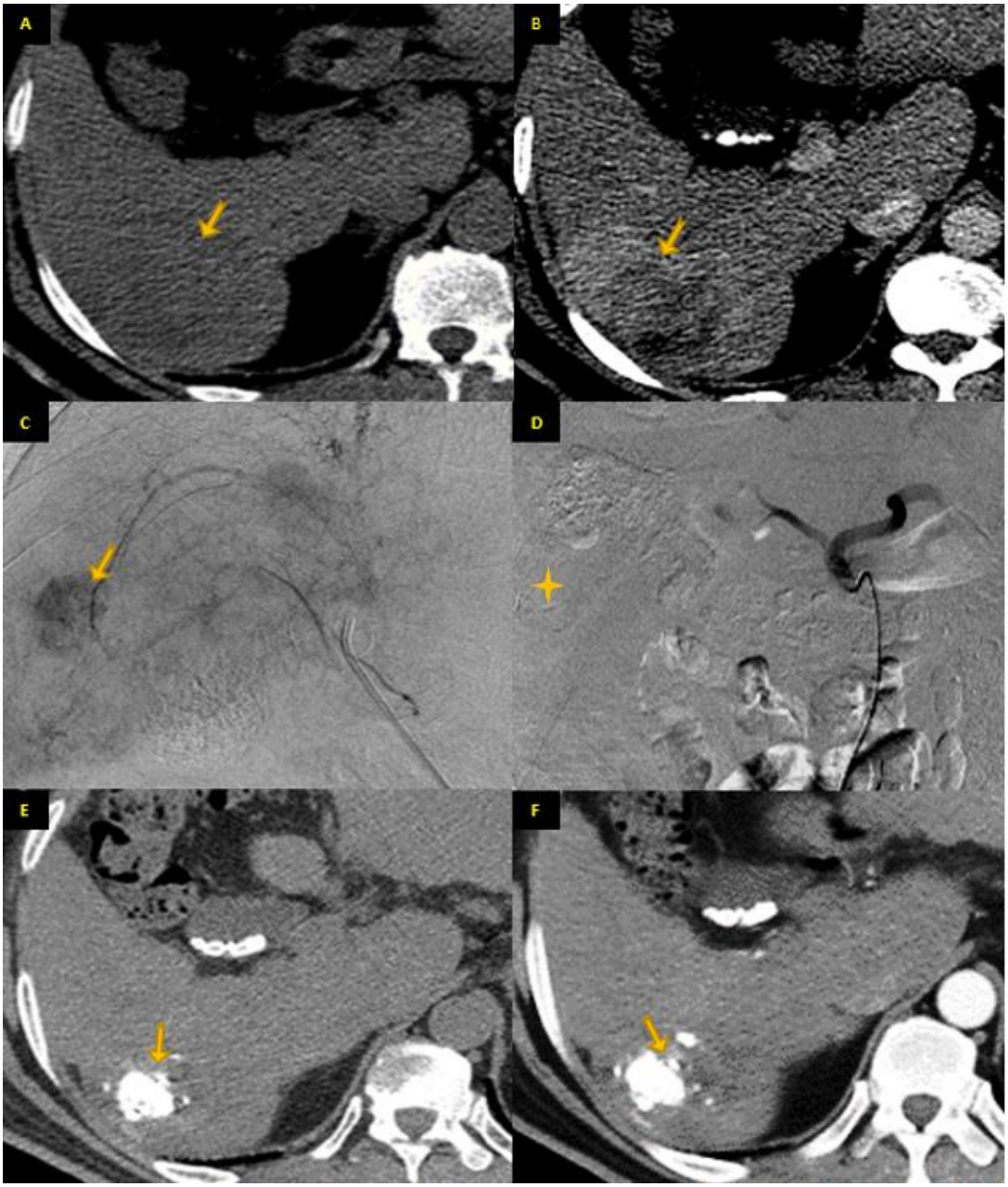


Figure 1 : Homme de 59 ans, suivi pour cirrhose post-virale C, l'AFP initiale est à 8513 ng/ml, le score Child-Pugh est A6, le MELD score est à 12. CHC classé BCLC stade C.

La TDM abdominale en coupe axiale (A) montre une lésion légèrement hypodense du segment VI, hétérogène, qui se réhausse au temps artériel (B). Le CHC mesure 80 mm.

La CEL hyperselective au temps artériel montre un blush nodulaire (C) qui disparait complètement à la fin du geste (D).

La TDM de contrôle réalisé 6 semaines plus tard montre une rétraction du CHC et une fixation lipiodolée intense clairement visible en contraste spontané (E) sans aucune prise de contraste au temps artériel (F).

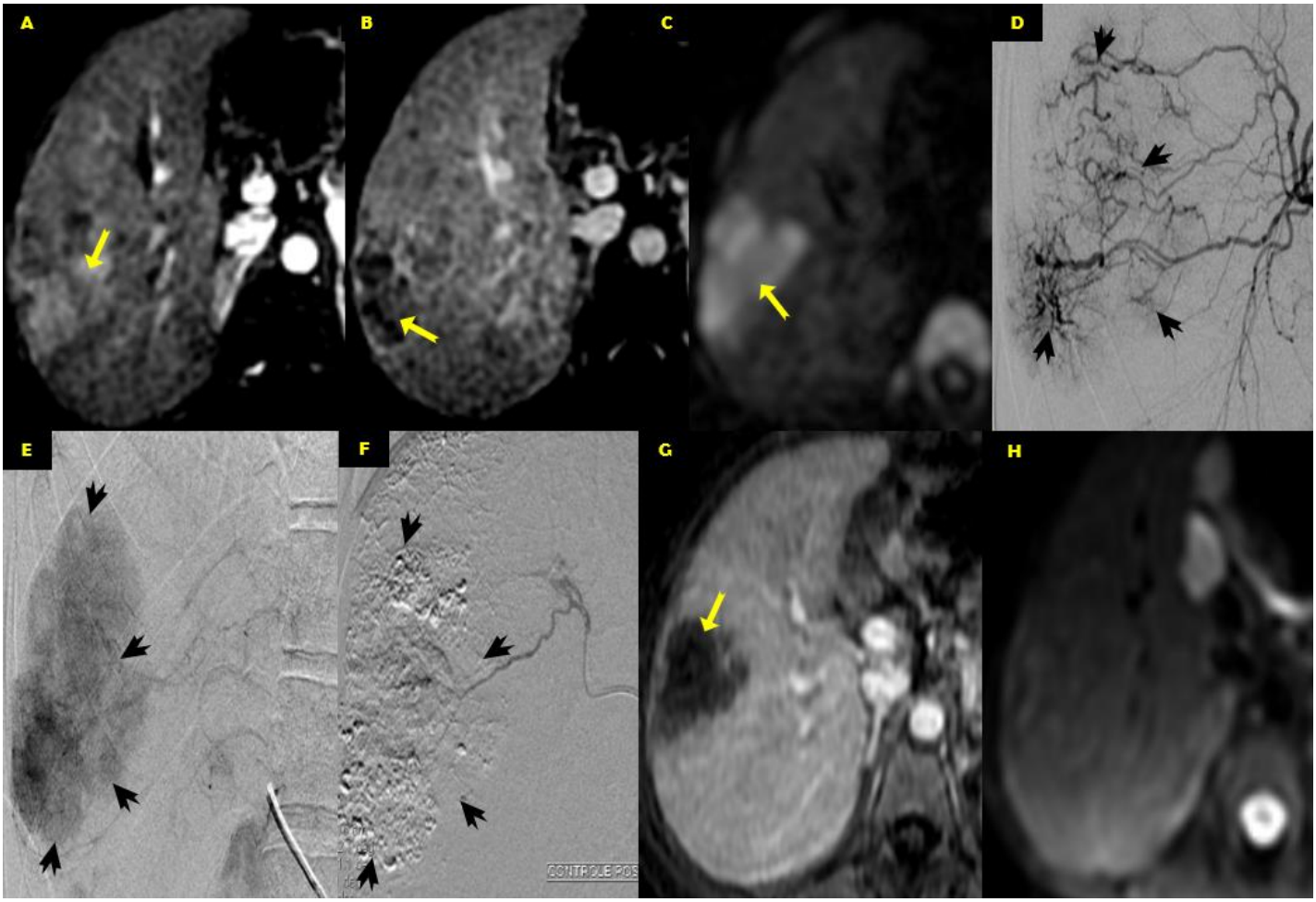


Figure 2 : Homme de 64 ans, suivi pour cirrhose post-virale C, l'AFP initiale est à 9600 ng/ml, le score Child-Pugh est A5, le MELD score est à 8. CHC classé BCLC stade C.

IRM hépatique en coupes axiales en pondération T1 avec saturation du signal de la graisse montrant un CHC (flèches jaunes) du segment VII, présentant un Wash-In hétérogène au temps artériel (A) et Wash-Out au temps portal (B) avec restriction de la diffusion (C). Le CHC mesure 80 mm.

La CEL retrouve un large blush tumoral d'aspect lobulé (têtes de flèche, D et E) qui disparait complètement à la fin de la cure.

Le contrôle IRM réalisé un an après ne montre pas de résidu ou de récidive, témoigné par l'absence de foyer de réhaussement au temps artériel (G) et l'absence de restriction de la diffusion (H).

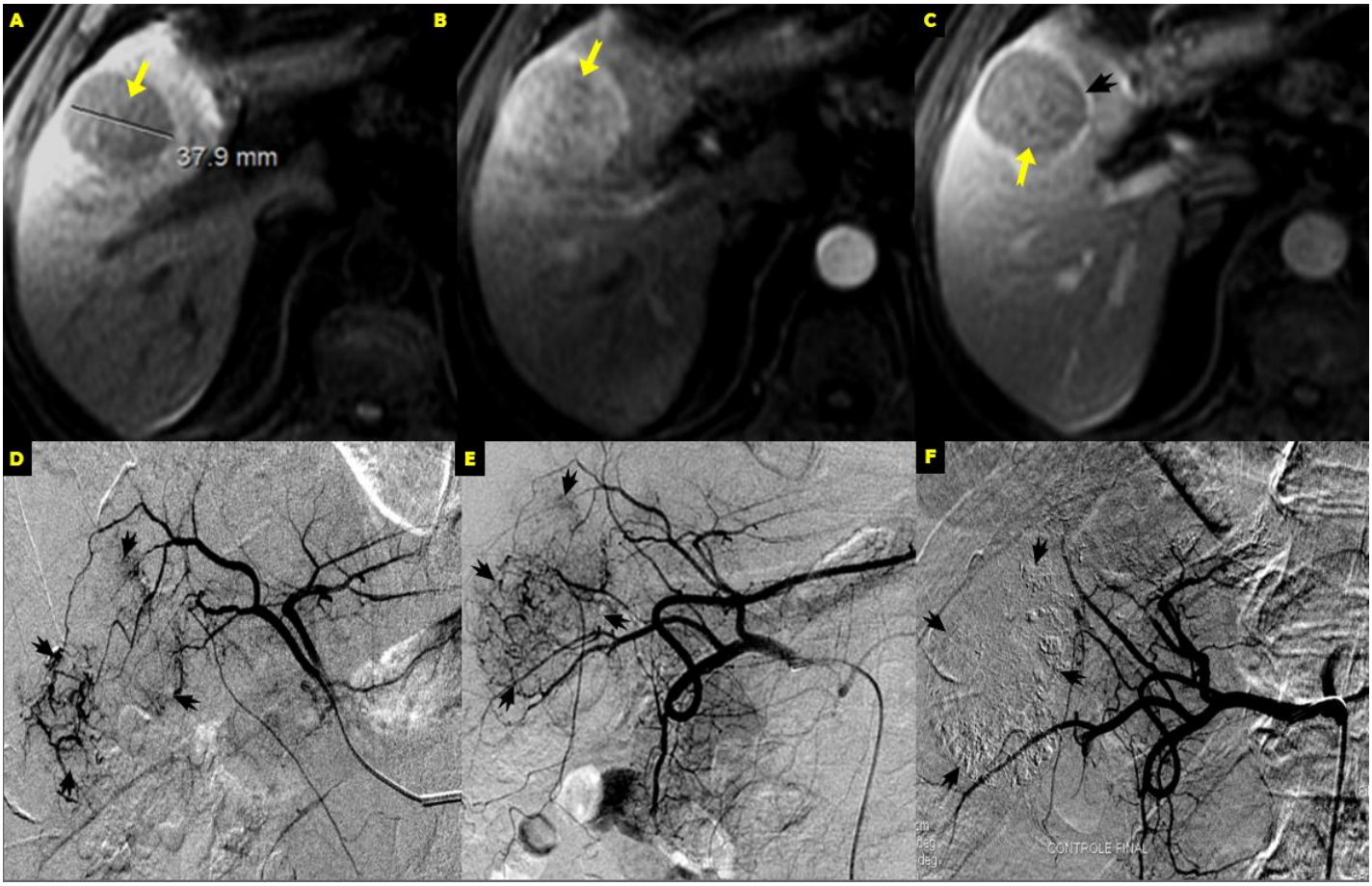


Figure 3.a : Homme de 80 ans, suivi pour cirrhose post-virale C avec une AFP initiale élevée à 845 ng/ml, un score Child-Pugh à A5 et MELD score à 8. CHC classé BCLC stade C.

IRM hépatique en coupes axiales en pondération T1 avec saturation du signal de la graisse avant et après injection de chélate de gadolinium, montrant un CHC arrondi (flèches jaunes) du segment V, en hyposignal (A), qui présente un réhaussement discrètement hétérogène au temps artériel par rapport au parenchyme hépatique normal adjacent (B) et un lavage au temps portal (C). Noter le réhaussement de la capsule (tête de flèche) au temps protal (C). La taille du CHC est estimée à 38 mm de grand axe (F).

Les images agiographiques soustraites montrent un blush tumoral localisé sur la projection du segment V (têtes de flèche, D et E). Noter l'extinction totale du blush tumoral après l'injection de l'émulsion lipiodol- doxorubicin (têtes de flèches, F).

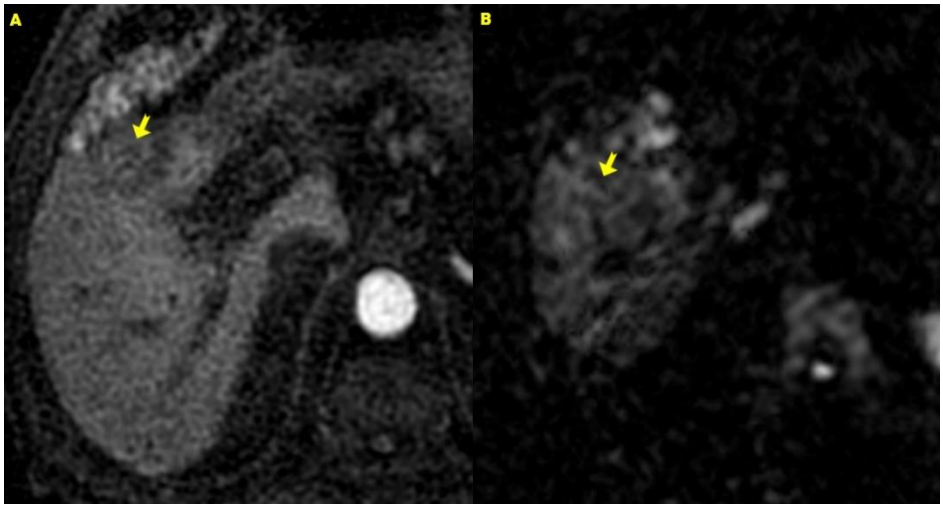


Figure 3.b : Même patient que le figure 3.a : IRM hépatique réalisée 18 mois après la CEL montrant une rétraction du CHC chimioembolisé (flèches jaunes) situé au segment V et mesurant 25 mm versus 38 mm, sans foyer de réhaussement au temps artériel (A) ni de restriction de la diffusion (B).

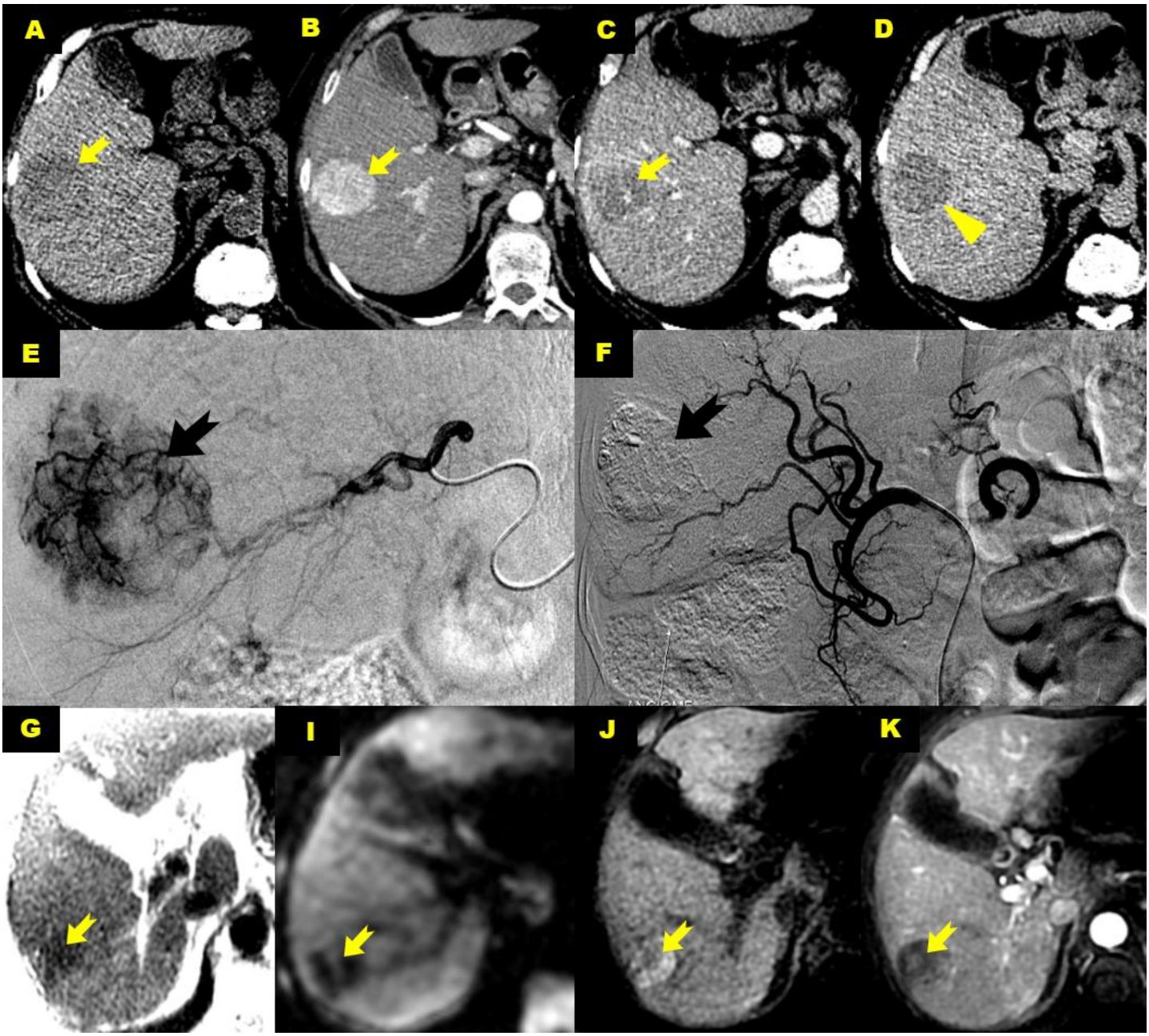


Figure 4 : Femme de 66 ans, suivi pour cirrhose post-virale C avec une AFP initiale à 15 ng/ml, un score Child-Pugh à A6 et MELD score à 9. CHC classé BCLC stade C.

La TDM abdominale en coupe axiales : en contraste spontané (A) montre une lésion arrondie du segment VI (flèches jaunes) légèrement hypodense, homogène, se réhausse au temps artériel de manière homogène et intense (B) avec lavage au temps portal (C) et apparition d'une fine capsule au temps tardif (D). Le CHC mesure 30 mm.

L'image agiographique au temps artériel obtenu après cathétérisme hyperselectif montre un blush nodulaire (E) qui disparait complètement à la fin du geste (F).

L'IRM hépatique de contrôle 13 mois plus tard montre une rétraction du CHC qui est en franc hyposignal T2 (G) et en franc hyposignal en diffusion (I), siège d'un hypersignal T1 Fat Sat en périphérie (J) sans aucune prise de contraste au temps artériel (K).

RÉSULTATS CHEZ LE GROUPE SANS REMISSION :

A. Evaluation clinique et biologique du patient, du CHC et du foie sous-jacent :

1. Age et sexe :

L'âge des 148 patients sans rémission varie de 6 à 87 ans avec une moyenne de 62 ans. **120 (81 %)** ont un âge **≥ 50 ans**. On compte **67 (45 %) femmes et 81 (55 %) hommes** donnant une sex-ratio (H/F) de 1.2.

2. Etiologie du CHC :

Pour **69 (48 %)** la cause retenue est une **HVC chronique,** suivie par : **32 (21 %)** par **HVB chronique**, **1 (7 %)** lié à un **syndrome d'Allagile**, **1 (7 %)** par **cirrhose biliaire primitive.** 1 (7 %) **sans aucune cause** identifiée.

3. Échelle de performance de l'OMS :

Un **indice de 0** est attribué à **73 (50 %)** patients, alors qu'un **indice de 1** est attribué à **53 (36 %)**, un **indice de 2** à **14 (10 %) patients** et un **indice de 3** pour **6 (4 %)** patients.

4. Taux de l'AFP :

Le taux de l'AFP varie de **50 à 120560 ng/ml** avec une moyenne de **2884 ng/ml**. **60 (40 %) patients** présentent un taux **< 20 ng/ml**, alors que **112 (76 %)** ont un taux **< 400 ng/ml**Figure *13*).

5. Score de Child-Pugh :

83 (61 %) ont un **score A**, **50 (37 %)** ont un **score B et 3 (2 %)** un **score C.**

6. Score MELD :

Il varie très largement de **1 à 86.** 105 (86 %) ont un score **≤ 9**.

B. Evaluation radiologique du CHC et du foie sous-jacent :

1. Le nombre de lésions :

100 (61 %) ont un **nodule unique**, **52 (31 %)** ont **deux nodules** alors que **13 (8 %)** ont des **nodules multiples (> 2).**

2. La localisation :

85 (38 %) nodules sans rémission présentent une localisation intéressant un secteur unique alors que 140 (62 %) impliquent deux secteurs différents ou plus.

Parmi les **85 (38 %)** nodules intéressant un **secteur unique**, **32 (15 %)** dans le **secteur latéral droit**, **35 (17 %)** sur le **secteur paramédian droit**, **2 (1 %)** dans le **secteur paramédian gauche** et **14 (7 %)** dans le **secteur latéral gauche. 2 (1 %)** sont situés sur le **segment I**. Les résultats selon segments correspondant sont détaillés dans le *Tableau 1*.

3. La taille tumorale :

La taille tumorale des 225 nodules varie de **12 à 136 mm**. **112 (54 %)** présente une taille **< 50 mm** alors que **75 (36 %)** ont une taille **entre 50 mm et 100 mm** et **21 (10 %)** ont une taille **> 100 mm**.

4. L'invasion vasculaire :

Aucun nodule ne présente une invasion vasculaire vis - à- vis du tronc porte, l'artère hépatique propre et leur bifurcation de 1er ordre.

5. Stade BCLC :

117 patients (57 %) sont classés en **stade A**, **5 (2 %)** sont classés en **stade B**, **73 (35 %)** sont classés en **stade C** et **13 (6 %)** sont classés en **stade D**.

C. Evaluation de la technique de CEL :

La technique, la préparation du patient, le matériel, les drogues utilisées et le déroulement de la procédure sont identiques à ceux appliqués avec le groupe ayant eu une rémission.

Concernant le nombre de séances de CEL : les patients ont reçu **1 à 6 cures de CEL** : **86 (60 %)**

patients ont bénéficié d'**une seule cure**, **37 (25 %)** de **deux cures**, **12 (14 %) de 3 cures** alors que **10 (1 %)** ont reçu **plus de 3 cures**. La moyenne de cures (au nombre de 283) est de **1.3 par nodule et de 1.7 par patient** (quasi-identique au groupe avec rémission).

D. Évaluation post-thérapeutique :

Le protocole d'évaluation clinico-biologique et radiologique (détaillé plus haut) est identique à celui du groupe avec RC. **Aucun de ces patients n'a présenté une RC durable (rémission)** durant la période de l'étude, d'emblée ou ayant eu une récidive après une RC initiale.

Caractéristiques	Facteurs	Avec Rémission		Sans Rémission
Age (années)	Moyenne	60 (19 – 80)		62 (6 – 87)
	≥ 55	12 (86 %)		120 (81 %)
	< 55	2 (14 %)		28 (19 %)
Sexe	Masculin	11 (78 %)		67 (45 %)
	Féminin	3 (22 %)		81 (55 %)
PS	PS 0	7 (50 %)		73 (50 %)
	PS 1	6 (43 %)		53 (36 %)
	PS 2	1 (7 %)		14 (10 %)
	PS 3	0		6 (4 %)
Cause	HVC	9 (65 %)		69 (48 %)
	HVB	2 (14 %)		32 (21 %)
	CBP	1 (7 %)		1 (7 %)
	Syndrome d'Alagille	1 (7 %)		1 (7 %)
	Maladie de Wilson	0		1 (7 %)
	Non identifiée	1 (7 %)		0
AFP (ng/ ml)	Moyenne	3158 (1 – 22069)		2884 (50 – 120560)
	< 20	6 (43 %)		60 (40 %)
	< 400	9 (64 %)		112 (76 %)
Score Child-Pugh	A	11 (79 %)		83 (61 %)
	B	3 (21 %)		50 (37 %)
	C	0		3 (2 %)
Score MELD	Moyenne	10 (8 – 12)		5 (1 – 86)
	≤ 9	11 (78 %)		105 (86 %)
	10 - 19	3 (22 %)		9 (7 %)
	20 – 29	0		4 (3 %)
	30 – 39	0		2 (2 %)
	≥ 40	0		2 (2 %)
Nodularité	1	11 (78 %)		100 (61 %)
	2	3 (22 %)		52 (31 %)
	3	0		4 (2 %)
	4	0		2 (1 %)
	5	0		5 (3 %)
	6	0		1 (1 %)
	7	0		1 (1 %)
Localisation*	Segment I	0		2 (1 %)
	Secteur Latéral droit (SLD)	Total:	9 (53 %)	32 (15 %)
		Segment VI	3 (18 %)	9 (4 %)
		Segment VII	5 (29 %)	17 (8 %)
		Les deux	1 (6 %)	6 (3 %)
	Secteur Paramédian Droit (SPMD)	Total:	3 (18 %)	35 (17 %)
		Segment V	2 (12 %)	12 (6 %)

		Segment VIII	**1 (6 %)**	**21 (10 %)**
		Les deux	**0**	**2 (1 %)**
	Secteur Paramédian Gauche (SPMG)	**Segment IV**	**1 (6 %)**	**2 (1 %)**
	Secteur Latéral Gauche (SLG)	**Total:**	**1 (6 %)**	**14 (7 %)**
		Segment II	**0**	**3 (14 %)**
		Segment III	**0**	**9 (4 %)**
		Les deux	**1 (6 %)**	**2 (1 %)**
Taille (mm)	**Moyenne**	**81 (17 – 145)**		**56 (12 – 136)**
	< 50	**10 (54 %)**		**112 (54 %)**
	50 - 100	**6 (38 %)**		**75 (36 %)**
	> 100	**1 (8 %)**		**21 (10 %)**
Capsule	**Présente**	**2 (15 %)**		**N/A**
	Absente	**15 (85 %)**		**N/A**
Stade BCLC	**A**	**1 (7 %)**		**117 (57 %)**
	B	**5 (36 %)**		**5 (2 %)**
	C	**8 (57 %)**		**73 (35 %)**
	D	**0**		**13 (6 %)**
Nombre de séances de CEL	**1**	**7 (50 %)**		**89 (60 %)**
	2	**5 (36 %)**		**37 (25 %)**
	3	**1 (7 %)**		**12 (14 %)**
	4	**1 (7 %)**		**0**
	5	**0**		**0**
Durée du suivi		**396 (197 – 694)**		**Pas de RC.**

Tableau 1: Données brutes des patients traités pour un CHC par TACE.

* Seuls les nodules avec localisation sectorielle sont représentés. Les 3 nodules restants avec rémission et 85 sans rémission (non inclus dans ce tableau) sont situés sur deux secteurs différents.

CHAPITRE 3 :
Discussion des résultats

I. Introduction :

La CE est une des options thérapeutiques ubiquitaires les plus utilisés dans le traitement du CHC. Les traitements curatifs qui sont la résection chirurgicale, la radiofréquence et la transplantation hépatique ne sont réalisés que dans 20 à 40 % des cas.

En effet, et dans notre contexte, la transplantation hépatique n'est pas réalisable, ainsi, les patients éligibles à une TH sont orientés vers les deux autres options curatives (chirurgie ou ablation par radiofréquence), or ces traitements présentent plusieurs contre-indications et de difficultés techniques empêchant fréquemment leur réalisation. Dans ce cas, la CE apparait comme une bonne alternative thérapeutique pour ces patients. Elle a montré une bonne efficacité dans de nombreux études randomisées [25,26].

Dans notre institut, 283 CE ont été réalisées pour 162 patients avec 225 nodules.14 (9 %) patients ont présenté une RC alors que 148 (91 %) n'ont pas eu de rémission. Les données détaillées de chaque groupe (avec et sans RC) et le degré de corrélation de chaque facteur avec la RC sont représentés dans le *Tableau 2*.

I. Caractéristiques démographiques, étiologiques et clinico-biologiques :

A. Facteurs démographiques :

Aucun des facteurs démographiques (âge et sexe) ne modifie la probabilité de RC selon une grande étude réalisée par *Vesselle G et al* et confirmée par d'autres études [27].

Dans notre étude, **l'âge** n'est pas corrélé à la RC alors que le **sexe masculin** semble être un facteur corrélé à la RC ($p = 0.023$).

L'indice de performance de l'OMS (PS) ne montre pas une bonne corrélation à la rémission.

B. Etiologie :

L'**étiologie** semble être bien corrélée à la rémission, en effet, **l'HVC** est plus prévalente dans le groupe avec RC avec un taux de 65 % versus 47 % dans le groupe-contrôle. L'HVB est moins présente chez groupe avec RC (14 %) alors qu'elle est plus fréquente (21 %) chez le groupe-contrôle n'ayant pas eu de

rémission, cette différence de prévalence de l'HVC et de l'HVB entre les deux groupes est bien significative et montre que l'HVC est un facteur bien corrélé à la RC contrairement à l'HVB (p = 0.0001). Il n'existe – à notre connaissance - aucune étude évaluant la relation entre la cause et le type de réponse post-CE.

C. AFP :

Les résultats des études évaluant entre-entres, le rôle du taux de l'AFP dans la prédiction de réponse complète sont discordants, la majorité ne montre pas de corrélation significative. Certaines études montrent qu'un taux élevé de l'AFP > 20 ng/ml est associé à la récidive après une réponse complète [19].

Un taux d'AFP qui se normalise après une thérapie loco-régionale (Destruction per-cutanée ou après une CE) est corrélé à une survie prolongée [20]. Il faut noter que 10 % à 30 % des patients présente un taux normal de l'AFP, ne permettant donc pas de prédire la survie après CE mais permet par contre de bien prédire la RC du nodule traité [28,29].

Dans notre expérience, 6 (43 %) des patients avec rémission de leurs nodules chimioembolisés présentent un taux d'AFP < 20 ng/ml et 9 (64 %) ont un taux < 400 ng/ml, alors qu'on trouve dans le groupe-contrôle : 60 (40 %) patients avec un taux d'AFP < 20 ng/ml et 112 (76 %) avec un taux < 400 ng/ml. **L'AFP < 20 ng/ml ou < 400 ng/ml n'est donc pas un facteur prédictif de RC après CE** (p = 0.35), ce qui rejoint les résultats majoritaires de la littérature.

D. Fonction hépatique :

La plupart d'étude montre qu'un score A de Child-Pugh est fortement corrélée à la rémission et à la l'allongement de la survie globale alors que les scores B et C sont des facteurs de mauvaise réponse thérapeutique [30] [31] [32].

Le score Child-Pugh A est retrouvé chez 11 (79 %) de nos cas avec RC versus 83 (61 %) sans rémission. Les classes B et C ne montrent pas de différence de prévalence entre les deux groupes. Il existe une bonne corrélation entre le score Child-Pugh A et la RC (p = 0.001) ce qui est concordant avec les résultats de la majorité des études.

Il n'existe pas d'étude – à notre connaissance - évaluant l'impact du score MELD sur le type de réponse, dans cette étude, un score MELD de 10 à 19 est bien corrélée à la RC (p = 0.0001).

II. Caractéristiques en imagerie :

A. Localisation :

Vesselle G et al ont montré que le siège totalement ou en partie aux segments **I et IV** représente un facteur péjoratif, alors que le siège aux **segments VI et VII** présente une bonne corrélation à la RC [27]. Ces résultats sont confirmés par le travail de *Kwan et al* [32].

Bryant et al ont proposé un autre paramètre : la distance entre le nodule et la bifurcation portale : cette distance est corrélée inversement au taux de RC [33].

Nos résultats confirment celles de la littérature, **les segments VI et VII sont fortement corrélés à la RC** avec une fréquence de 9 (53 %) patients ayant eu une RC versus 32 (15 %) des patients n'ayant pas eu de RC (p = 0.00003).

B. Nodularité :

Le nodule unique peut être traité efficacement en obstruant les artères nourricières. La récurrence est élevée en cas de multinodularité impliquant ainsi une surveillance rapprochée par TDM ou par IRM après toute rémission complète [32].

Dans cette étude, tous les patients en RC présentent 1 ou 2 nodules versus 92 % dans le groupe-contrôle. La modularité ne montre pas de corrélation (p = 0.96).

C. Taille :

La taille tumorale est communément décrite comme le facteur le plus corrélé à une réponse complète, *Ebied et al* rapport des taux de réponse de 70 % (des nodules traités) si la taille est < 3 cm, 56 % si la taille est de 3 à 5 cm et de 43 % si la taille est > 10 cm [34].

Golfieri et al rapport que la taille ≤ 5 cm est le meilleur facteur associé à une RC alors qu'une taille > 5 cm ne se voit que dans 25 % des nodules en RC [14]. Dans une étude mère conduite par *Shin Ok Jeong et al*, le taux de RC est de 87.7 % en cas de taille ≤ 5 cm et de 12.3 % en cas de taille > 5 cm [31].

Dans notre étude, la taille tumorale < 5 cm, est décrite dans 10 (54 %) nodules avec RC versus 112 (54 %) sans RC. La taille de 5 à 10 cm est décrite dans 6 (38 %) des nodules avec RC versus 75 (36 %) des nodules sans RC. La taille > 10 cm, est décrite dans 1 (8 %) nodule avec RC versus 21 (10 %) des nodules sans RC. Ainsi, la taille tumorale est quasi-identique entre les deux groupes (p = 0.9).

D. Autres caractéristiques :

L'hypervascularisation (réhaussement intense et étendu au temps artériel) et la présence d'une **capsule** tumorale sont rapportés comme deux facteurs prédictifs de RC. Ces deux facteurs n'ont pas pu être évalués dans cette étude..

III. Caractéristiques de la CEL :

L'extinction complète du blush tumoral sur l'angiographie est fortement corrélée à la RC selon *Vesselle G et al* [27] et *Loffroy et al* [35].

Tous les patients avec RC ont eu une extinction complète du blush tumoral sur l'angiographie. Ce paramètre n'a pas pu être évalué chez le groupe contrôle.

La quasi-totalité des études ne montre pas de corrélation entre le nombre de cures et le taux de RC, une seule étude réalisée par *Bannangkoon K et al,* montre qu'un **nombre de sessions ≤ 2** (pour obtenir une RC sur la première imagerie de contrôle après la seconde cure) est un facteur prédictif de rémission complète [36].

La quasi-totalité des études ne montre pas de corrélation entre le nombre de cures et le taux de RC, une seule étude réalisée par *Bannangkoon K et al*, montre qu'un **nombre de sessions ≤ 2** (pour obtenir une RC sur la première imagerie de contrôle après la seconde cure) est un facteur prédictif de rémission complète [36].

Dans cette étude, le nombre de sessions réalisées varie de 1 à 6 et le nombre des patients ayant bénéficié d'un nombre de sessions ≤ 2 est quasi-identique entre les deux groupes (p = 0.245).

Caractéristiques	Facteurs	Avec Rémission	Sans Rémission	Valeur p (corrélation à la RC)
Age (années)	Moyenne	60 (19 – 80)	62 (6 – 87)	1
	≥ 55	12 (86 %)	120 (81 %)	
	< 55	2 (14 %)	28 (19 %)	(La RC n'est pas corrélée à l'âge)
Sexe	Masculin	11 (78 %)	67 (45 %)	0.023
	Féminin	3 (22 %)	81 (55 %)	(La RC est corrélée au sexe)
PS	PS 0	7 (50 %)	73 (50 %)	0.538
	PS 1	6 (43 %)	53 (36 %)	
	PS 2	1 (7 %)	14 (10 %)	
	PS 3	0	6 (4 %)	(La RC n'est pas corrélée au PS)
Cause	HVC	9 (65 %)	69 (48 %)	0.0001
	HVB	2 (14 %)	32 (21 %)	
	CBP	1 (7 %)	1 (7 %)	
	Syndrome d'Alagille	1 (7 %)	0	
	Maladie de Wilson	0	1 (7 %)	(La RC est corrélée à l'HVC)
	Non identifiée	1 (7 %)	0	
AFP (ng/ ml)	Moyenne	3158 (1 – 22069)	2884 (50 – 120560)	0.35
	< 20	6 (43 %)	60 (40 %)	(La RC n'est pas corrélée à l'AFP)
	< 400	9 (64 %)	112 (76 %)	
Score Child-Pugh	A	11 (79 %)	83 (61 %)	0.001
	B	3 (21 %)	50 (37 %)	
	C	0	3 (2 %)	(La RC est corrélée au score Child-Pugh A)
Score MELD	Moyenne	10 (8 – 12)	5 (1 – 86)	0.0001
	≤ 9	11 (78 %)	105 (86 %)	

	10 - 19	3 (22 %)		9 (7 %)	
	20 – 29	0		4 (3 %)	(La RC est corrélée au score MELD score ≤ 19)
	30 – 39	0		2 (2 %)	
	≥ 40	0		2 (2 %)	
Nodularité	1	11 (78 %)		100 (61 %)	0.96
	2	3 (22 %)		52 (31 %)	
	3	0		4 (2 %)	(La RC n'est pas corrélée au nombre de lésions)
	4	0		2 (1 %)	
	5	0		5 (3 %)	
	6	0		1 (1 %)	
	7	0		1 (1 %)	
Localisation*	Segment I	0		2 (1 %)	0.00003
	Secteur Latéral droit (SLD)	Total:	9 (53 %)	32 (15 %)	
		Segment VI	3 (18 %)	9 (4 %)	(La RC est corrélée aux segments VI et VII)
		Segment VII	5 (29 %)	17 (8 %)	
		Les deux	1 (6 %)	6 (3 %)	
	Secteur Paramédian Droit (SPMD)	Total:	3 (18 %)	35 (17 %)	
		Segment V	2 (12 %)	12 (6 %)	
		Segment VIII	1 (6 %)	21 (10 %)	
		Les deux	0	2 (1 %)	
	Secteur Paramédian Gauche (SPMG)	Segment IV	1 (6 %)	2 (1 %)	
	Secteur Latéral Gauche (SLG)	Total:	1 (6 %)	14 (7 %)	
		Segment II	0	3 (14 %)	
		Segment III	0	9 (4 %)	
		Les deux	1 (6 %)	2 (1 %)	
Taille (mm)	Moyenne	81 (17 – 145)		56 (12 – 136)	0.9
	< 50	10 (54 %)		112 (54 %)	
	50 - 100	6 (38 %)		75 (36 %)	(La RC n'est pas corrélée à la taille)
	> 100	1 (8 %)		21 (10 %)	
Capsule	Présente	2 (15 %)		N/A	N/A
	Absente	15 (85 %)		N/A	
Stade BCLC	A	1 (7 %)		117 (57 %)	0.0001
	B	5 (36 %)		5 (2 %)	
	C	8 (57 %)		73 (35 %)	(La RC est corrélée aux stade B et C de BCLC)
	D	0		13 (6 %)	
Nombre de séances de CEL	1	7 (50 %)		89 (60 %)	0.245
	2	5 (36 %)		37 (25 %)	
	3	1 (7 %)		12 (14 %)	(La RC n'est pas corrélée au nombre de cures)
	4	1 (7 %)		0	
	5	0		0	
Durée du suivi		396 (197 – 694)		Pas de RC.	

Tableau 2: Données des patients traités pour un CHC par TACE avec comparaison entre les deux groupes avec et sans RC incluant le degré de corrélation entre chaque facteur et la RC.

* Seuls les nodules avec localisation sectorielle sont représentés. Les 3 nodules restants avec rémission et 85 sans rémission (non inclus dans ce tableau) sont situés sur deux secteurs différents.

IV. Conclusion de l'étude :

Dans cette étude, la RC des CHC traités par CE est corrélée au sexe masculin, à l'étiologie (HVC) au score Child-Pugh A, au score MELD ≤ 19, à la localisation aux segments VI et VII.

Aucune corrélation prouvée concernant l'âge, le PS, le taux de l'AFP, la nodularité, la taille tumorale (notamment < 5 cm), le nombre de cures et le caractère péjoratif de la localisation aux segments I et IV.

On rapproche à notre étude :

- L'effectif réduit des patients avec RC versus un effectif suffisant mais bien supérieur des patients sans RC rendant ainsi la comparaison imparfaite.
- Des critères non évalués chez le groupe-contrôle qui sont la capsule tumorale et l'extinction complète du blush tumorale en angiographie (par manque de données).
- La non disponibilité de la transplantation hépatique, ce qui réoriente certains patients vers une CE quand la résection chirugicale ou la destruction percutanée ne peuvent être réalisés.
- Le nodule de CHC est (contrairement aux pays développés) fréquemment découvert tardivement avec une grande taille, malgré l'amélioration du suivi des patients portant une cirrhose hépatique. De ce fait, le critère de taille n'est pas un critère majeur dans la sélection de ces malades pour une CE.

La majorité des études dans les pays à haut revenu montre que les facteurs démographiques (âge, sexe et ethnie) et l'étiologie n'ont pas d'impact sur le taux de RC, alors que l'état du patient (PS), le taux d'AFP < 20 ng/ml, le score Child-Pugh A, la paucinodularité, la localisation aux segments VI et VII, la taille < 5 cm, la présence d'une capsule tumorale, sont des facteurs prédictifs d'une RC.

Aucune étude publiée et documentée dans les pays à faible revenu et avec des ressources limitées, évalue l'efficacité du traitement par CE sur les tumeurs larges > 10 cm [36]. On espère ainsi, à travers cette étude, ouvrir le champ de recherche pour évaluer l'efficacité de la CE pour obtenir une rémission complète sur les tumeurs de grande taille dont les praticiens : clinicien et radiologue, sont confrontés fréquemment dans ces pays.

Résumé :

Objectif du travail :

Etude des facteurs corrélés à la réponse complète après une chimioembolisation (CE) chez les patients porteurs de carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable, à travers une population de 162 patients colligée au CHU Hassan II de Fès.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique, réalisée sur 162 patients porteurs de 225 nodules de CHC et ayant été traité par CE exclusive entre janvier 2015 et décembre 2019. 14 patients ont montré une rémission complète (RC) durant toute la durée de l'étude.

L'évaluation de la réponse à la CE se fait par le modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST). Une analyse multivariée était réalisée portant sur les paramètres démographiques, l'étiologie, le taux d'alpha-fœtoprotéine (AFP), les scores évaluant la fonction hépatique et finalement les caractéristiques de la CE et les données de l'imagerie avant et après CE.

Dans les cas avec une rémission complète, la durée est considérée depuis la date de la première imagerie à celle de la dernière, montrant une RC.

Résultats :

Parmi les 162 patients et les 225 nodules, 14 patients (9 %) ont montré une RC et 148 (91 %) n'ont pas eu de RC. Aucune différence significative entre les deux groupes concernant l'âge, le score de performance de l'OMS (PS), la nodularité, la taille, et le nombre de cures de CE.

Le sexe, l'étiologie, le score Child-Pugh et le score MELD, la localisation, le stade BCLC et l'extinction du blush lors de la CE, sont des facteurs ayant montré un impact sur la réponse thérapeutique.

Conclusion :

Dans cette étude, la RC des CHC traités par CE est corrélée au sexe masculin, à l'étiologie (HVC), au score Child-Pugh A, au score MELD ≤ 19 et à la localisation aux segments VI et VII.

Aucune corrélation prouvée concernant l'âge, le PS, le taux de l'AFP, la nodularité, la taille tumorale (notamment < 5 cm), le nombre de cures et le caractère péjoratif de la localisation aux segments I et IV.

Mots-clés :

CHC, chimioembolisation, rémission, réponse complète

Bibliographie:

[1] Marinus A. European organisation for research and treatment of cancer. Qual Assur J 2002;6:251–7. https://doi.org/10.1002/qaj.188.

[2] Santillan C, Chernyak V, Sirlin C. LI-RADS categories: concepts, definitions, and criteria. Abdom Radiol 2018;43:101–10. https://doi.org/10.1007/s00261-017-1334-x.

[3] Cerny M, Olivié D, Billiard J-S, Wagner M, Aubé C, Lucidarme O, et al. LI-RADS pour le diagnostic de carcinome hépatocellulaire en TDM et IRM. J Imag Diagn Interv 2018;1:195–206. https://doi.org/10.1016/j.jidi.2018.03.003.

[4] Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Massironi S, Colucci A, Conte D, et al. Accuracy of Ultrasonography, Spiral CT, Magnetic Resonance, and Alpha-Fetoprotein in Diagnosing Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. CME. Am J Gastroenterol 2006;101:513–23. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00467.x.

[5] Luciani A, Allice O, Zegai B, Djabbari M, Anglade MC, Rahmouni A, et al. Nodules sur foie de cirrhose : quelle imagerie ? pourquoi ? comment ? J Radiol 2007;88:1073–90. https://doi.org/10.1016/S0221-0363(07)89920-3.

[6] Luigi Bolondi 1 , Stefano Gaiani, Natascia Celli, Rita Golfieri, Walter Francesco Grigioni, Simona Leoni, Anna Maria Venturi, Fabio Piscaglia. Characterization of Small Nodules in Cirrhosis by Assessment of Vascularity: The Problem of Hypovascular Hepatocellular Carcinoma. n.d.;Hepatology . 2005 Jul;42(1):27-34. doi: 10.1002/hep.20728.

[7] Rimola J, Forner A, Reig M, Vilana R, de Lope CR, Ayuso C, et al. Cholangiocarcinoma in cirrhosis: Absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2009;50:791–8. https://doi.org/10.1002/hep.23071.

[8] Chalaye J, Costentin CE, Luciani A, Amaddeo G, Ganne-Carrié N, Baranes L, et al. Positron emission tomography/computed tomography with 18F-fluorocholine improve tumor staging and treatment allocation in patients with hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018;69:336–44. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.02.018.

[9] Chotipanich C, Kunawudhi A, Promteangtrong C, Tungsuppawattanakit P, Sricharunrat T, Wongsa P. Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma Using C11 Choline PET/CT: Comparison with F18 FDG, ContrastEnhanced MRI and MDCT. Asian Pac J Cancer Prev APJCP 2016;17:3569–73.

[10] Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M, Cai J, Poon RT, Han KH, Tak WY, Lee HC, Song T, Roayaie S, Bolondi L, Lee KS, Makuuchi M, Souza F, Berre MA, Meinhardt G, Llovet JM. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol Oct;16(13):1344-54 n.d.

[11] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2005;42:1208–36. https://doi.org/10.1002/hep.20933.

[12] 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;49:453–9. https://doi.org/10.1002/hep.22648.

[13] Llovet J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. Hepatology 2003;37:429–42. https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50047.

[14] Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. The Lancet 2018;391:1163–73. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1.

[15] Boige V, Barbare J-C, Rosmorduc O. Utilisation du sorafénib (Nexavar®) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire : recommandations Prodige Afef. Gastroentérologie Clin Biol 2008;32:3–7. https://doi.org/10.1016/j.gcb.2007.11.001.

[16] Merle P, Mornex F, Trepo C. Innovative therapy for hepatocellular carcinoma: Three-dimensional high-dose photon radiotherapy. Cancer Lett 2009;286:129–33. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.12.004.

[17] Peng Z-W, Lin X-J, Zhang Y-J, Liang H-H, Guo R-P, Shi M, et al. Radiofrequency Ablation versus Hepatic Resection for the Treatment of Hepatocellular Carcinomas 2 cm or Smaller: A Retrospective Comparative Study. Radiology 2012;262:1022–33. https://doi.org/10.1148/radiol.11110817.

[18] Blanc JF, Barbare JC, Baumann AS, Boige V, Boudjema K, Bouattour M, Crehange G, Dauvois B, Decaens T, Dewaele F, Farges O, Guiu B, Hollebecque A, Merle P, Roth G, Ruiz I, Selves J. « Carcinome hépatocellulaire ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Mars 2019, [En ligne] [http://www.tncd.org] n.d.

[19] Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T, et al. Correction to: "Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." Ann Oncol 2019;30:871–3. https://doi.org/10.1093/annonc/mdy510.

[20] Dharancy S, Boitard J, Decaens T, Sergent G, Boleslawski E, Duvoux C, et al. Comparison of two techniques of transarterial chemoembolization before liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A case-control study. Liver Transpl 2007;13:665–71. https://doi.org/10.1002/lt.21109.

[21] Ajit Y, Sudarsan H, Saumya G, Abhishek A, Navneet R, Piyush R, et al. Transarterial Chemoembolization in Unresectable Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Thrombosis: A Perspective on Survival. Oman Med J 2014;29:430–6. https://doi.org/10.5001/omj.2014.114.

[22] On Behalf of the PRECISION V Investigators, Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, et al. Prospective Randomized Study of Doxorubicin-Eluting-Bead Embolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Results of the PRECISION V Study. Cardiovasc Intervent Radiol 2010;33:41–52. https://doi.org/10.1007/s00270-009-9711-7.

[23] Guiu B, Deschamps F, Boulin M, Boige V, Malka D, Ducreux M, et al. Serum Gamma-Glutamyl-Transferase Independently Predicts Outcome After Transarterial Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma: External Validation. Cardiovasc Intervent Radiol 2012;35:1102–8. https://doi.org/10.1007/s00270-011-0293-9.

[24] Lencioni R, Crocetti L. Local-Regional Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Radiology 2012;262:43–58. https://doi.org/10.1148/radiol.11110144.

[25] Greten TF, Papendorf F, Bleck JS, Kirchhoff T, Wohlberedt T, Kubicka S, et al. Survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of 389 patients. Br J Cancer 2005;92:1862–8. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602590.

[26] El Khaddari S, Gaudin JL, Abidi H, Picaud G, Rode A, Souquet JC. Chemoembolization in hepatocellular carcinoma: multivariate analysis of survival prognostic factors after the first session. Gastroenterol Clin Biol 2002 Aug-Sep;26(8-9):728-34 n.d.

[27] Vesselle G, Quirier-Leleu C, Velasco S, Charier F, Silvain C, Boucebci S, et al. Predictive factors for complete response of chemoembolization with drug-eluting beads (DEB-TACE) for hepatocellular carcinoma. Eur Radiol 2016;26:1640–8. https://doi.org/10.1007/s00330-015-3982-y.

[28] Evdokimova VN, Liu Y, Potter DM, Butterfield LH. AFP-specific CD4+ Helper T-cell Responses in Healthy Donors and HCC Patients: J Immunother 2007;30:425–37. https://doi.org/10.1097/CJI.0b013e31802fd8e2.

[29] Riaz A, Ryu RK, Kulik LM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Minocha J, et al. Alpha-Fetoprotein Response After Locoregional Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Oncologic Marker of Radiologic Response, Progression, and Survival. J Clin Oncol 2009;27:5734–42. https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.1282.

[30] Hsu K-F, Chu C-H, Chan D-C, Yu J-C, Shih M-L, Hsieh H-F, et al. Superselective transarterial chemoembolization vs hepatic resection for resectable early-stage hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh class a liver function. Eur J Radiol 2012;81:466–71. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.12.058.

[31] Jeong SO, Kim EB, Jeong SW, Jang JY, Lee SH, Kim SG, et al. Predictive Factors for Complete Response and Recurrence after Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma. Gut Liver 2017;11:409–16. https://doi.org/10.5009/gnl16001.

[32] Kwan SW, Fidelman N, Ma E, Kerlan RK, Yao FY. Imaging predictors of the response to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: A radiological-pathological correlation. Liver Transpl 2012;18:727–36. https://doi.org/10.1002/lt.23413.

[33] Bryant MK, Dorn DP, Zarzour J, Smith JK, Redden DT, Saddekni S, et al. Computed tomography predictors of hepatocellular carcinoma tumour necrosis after chemoembolization. HPB 2014;16:327–35. https://doi.org/10.1111/hpb.12149.

[34] 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;24:509–17. https://doi.org/10.1016/j.jvir.2012.12.013.

[35] Loffroy R, Lin M, Yenokyan G, Rao PP, Bhagat N, Noordhoek N, et al. Intraprocedural C-Arm Dual-Phase Cone-Beam CT: Can It Be Used to Predict Short-term Response to TACE with Drug-eluting Beads in Patients with Hepatocellular Carcinoma? Radiology 2013;266:636–48. https://doi.org/10.1148/radiol.12112316.

[36] Bannangkoon K, Hongsakul K, Tubtawee T, Mc Neil E, Sriplung H, Chongsuwiwatvong V. Rate and Predictive Factors for Sustained Complete Response after Selective Transarterial Chemoembolization (TACE) in Patients with Hepatocellular Carcinoma. Asian Pac J Cancer Prev 2018;19:3545–50. https://doi.org/10.31557/APJCP.2018.19.12.3545.