

Chimioembolisation du carcinome hépatocellulaire : le retour ?

Introduction

Un traitement curatif (résection chirurgicale, transplantation hépatique, alcoolisation ou radiofréquence par voie percutanée) ne peut être proposé qu'à environ 25 % des patients ayant un carcinome hépatocellulaire (CHC) en raison de l'existence au moment du diagnostic d'un envahissement tumoral intra- ou extra-hépatique, d'une insuffisance hépatocellulaire et/ou de contre-indications extra-hépatiques liées à l'âge ou à l'origine alcoolique de la cirrhose sous-jacente. La chimioembolisation (CE) constitue un traitement palliatif qui peut être appliqué chez les patients ne pouvant pas bénéficier d'un traitement curatif. Il s'agit d'une technique de radiologie interventionnelle loco-régionale qui associe l'injection intra-artérielle d'un agent antimitotique (cisplatine, doxorubicine), le plus souvent sous forme d'une émulsion, et une occlusion artérielle par des particules synthétiques (Gelfoam, Ivalon...) ou éventuellement naturelles (caillots sanguins) résorbables. Lorsque le lipiodol est utilisé comme vecteur, la technique est dénommée chimioembolisation lipiodolée (CEL). La technique peut être limitée à une embolisation artérielle (E) ou à une chimiothérapie intra-artérielle (C) avec

(CL) ou sans lipiodol. Ces différentes techniques sont souvent confondues et regroupées sous la dénomination générale de chimioembolisation.

Pourquoi la question du retour ?

Après un enthousiasme initial lié à la constatation de réponses tumorales objectives, les techniques de radiologie interventionnelle loco-régionale ont ensuite pratiquement disparu des recommandations du fait de l'absence de gain de survie constatée dans les six essais contrôlés randomisés publiés entre 1988 et 1998 comparant l'embolisation, la chimiothérapie intra-artérielle lipiodolée ou la chimioembolisation à un traitement symptomatique ou suboptimal (hormonothérapie ou chimiothérapie systémique) (Tableau I) [1-6]. Il s'agissait de trois essais français ayant inclus une majorité de cirrhoses alcooliques [2, 4, 6], d'un essai asiatique [1] et d'un essai espagnol [5] avec une majorité de cirrhoses virales B ou C, et d'un essai d'Afrique du Sud [3] avec des critères d'inclusion imprécis. De plus, deux méta-analyses publiées respectivement en 1997 [7] et 1998 [8] soulignaient la nécessité de faire d'autres études ran-



M. DOFFOEL
(Strasbourg)

domisées prospectives en raison d'une part de l'hétérogénéité des critères d'inclusion et des modalités techniques du traitement, et d'autre part des faibles effectifs de patients sélectionnés.

La parution récente de deux études contrôlées, l'une asiatique [9] et l'autre européenne [10] (Tableau I) et de deux méta-analyses [11, 12] positives amène à poser la question de légitimité du retour de l'embolisation et de la chimioembolisation dans le traitement du CHC. Dans l'étude de Lo et coll. [9] qui comporte deux bras, la CEL améliore de façon significative la survie des patients à 2 ans (31 % vs 11 % dans le groupe contrôle recevant un traitement symptomatique, $p = 0,002$). Dans l'étude de Llovet et coll. [10] qui comporte trois bras (E, CEL et traitement symptomatique), la survie à 2 ans est également améliorée de façon significative par la CEL (63 % vs 27 % dans le groupe contrôle, $p = 0,009$), mais pas par l'embolisation (50 %). De plus, dans ces deux études, le traitement constitue une variable pronostique indépendante en analyse multivariée : OR : 0,49 ; IC 95 % : 0,29-0,81 ; $p = 0,006$ dans l'étude de Lo et coll. [9] et OR : 0,45 ; IC 95 % : 0,25-0,81 ; $p = 0,02$ dans l'étude de Llovet et coll. [10].

lisation d'autre part sont significativement supérieures à la survie après chimiothérapie intra-artérielle (respectivement OR : 0,72 ; IC 95 % : 0,53-0,98 ; p = 0,039 et OR : 0,73 ; IC 95 % : 0,58-0,92 ; p = 0,008).

Par ailleurs, dans l'étude de Camma et coll. [11], la mortalité est significativement plus basse en cas de cathétérisme sélectif, segmentaire ou subsegmentaire par rapport au cathétérisme non sélectif (OR : 0,014 ; IC 95 % : 0,002-0,10 ; p = 0,0001).

Enfin, malgré ou en raison de la multiplicité des procédures utilisées (Tableau I), il est impossible de préciser si un agent antimitotique est supérieur à un autre en termes de survie et surtout d'effets secondaires et si les cures doivent être effectuées à intervalle régulier ou en fonction de la réponse tumorale objective au traitement (diminution de la taille tumorale supérieure à 50 % à la tomodynamométrie). Toutefois, dans l'étude de Camma et coll. [11], le risque de décès lié au traitement est significativement augmenté par l'utilisation d'un agent antimitotique (OR : 2,69 ; IC 95 % : 1,22-5,92 ; p = 0,013) et par la répétition des cures (OR : 1,50 ; IC 95 % : 1,27-1,77 ; p < 0,0001). En revanche, la technique d'embolisation n'est pas un facteur pronostique (OR : 1,36 ; IC 95 % : 0,67-2,77 ; p = 0,39).

Quelles sont les indications actuelles ?

Elles peuvent être définies à partir des caractéristiques de la cirrhose d'une part et du CHC d'autre part des patients inclus dans les différents essais contrôlés randomisés (Tableau I). La majorité d'entre eux ont une cirrhose de classe A de Child. L'étiologie prédominante de la cirrhose est alcoolique dans les trois études françaises [2, 4, 6] et virale B ou C dans les autres études [1, 3, 5, 9, 10]. Le caractère multinodulaire du CHC n'est précisé que dans quatre études [4, 5, 9, 10] avec une fréquence variant de 47 % [4] à 76 % [5]. Dans quatre études également [4-6, 10], le stade I d'Okuda (volume tumoral < 50 % du volume

hépatique, absence d'ascite, albumine > 30 g/l et bilirubine totale < 30 mg/l) est majoritaire et dans trois autres études [2, 3, 9], c'est le stade II. Dans les cinq études les plus récentes [4-6, 9, 10], le stade III d'Okuda constitue un critère d'exclusion. La présence d'une thrombose portale segmentaire représente également un critère d'exclusion dans trois études [5, 6, 10] sur cinq, sa fréquence étant respectivement de 7 % et de 26 % dans les deux autres études [4, 9]. Dans la méta-analyse de Camma et coll. [11], l'existence d'une thrombose portale segmentaire augmente de façon significative le risque de décès lié au traitement (OR : 3,24 ; IC 95 % : 1,28-8,22 ; p = 0,013). De plus, dans l'étude de Lo et coll. [9], la thrombose portale segmentaire constitue une variable pronostique indépendante en analyse multivariée (OR : 2,71 ; IC 95 % : 1,38-5,32 ; p < 0,004) au même titre que le traitement par chimioembolisation.

Ainsi, il paraît raisonnable de proposer une chimioembolisation à des patients sans ictère ayant une fonction hépatique préservée (Child A et éventuellement B) et un CHC multinodulaire d'un volume inférieur à 50 % du volume hépatique et n'envahissant pas le système porte.

L'absence d'insuffisance rénale est également requise en raison de la nécrose tumorale hépatique induite par l'embolisation.

Cependant, tous les patients ne répondent pas au traitement. En l'ab-

sence de méta-analyse faite à partir de données individuelles, il est actuellement impossible de déterminer quel sous-groupe de patients aura le maximum de bénéfice en terme de survie.

Quelles sont les complications ?

La fréquence des principales complications est présentée dans le tableau II. Les effets secondaires, à type de fièvre supérieure à 38°C, de douleurs abdominales et de vomissements sont très fréquents. Ils peuvent être prévenus par l'administration d'antibiotiques, d'antalgiques morphiniques si nécessaire et d'antiémétiques.

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

La défaillance hépatique représente la complication la plus grave. Elle concernait plus d'un patient sur deux dans l'essai multicentrique français du Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire, alors que tous les patients inclus appartenaient à la classe A de Child-Pugh [4]. L'importance de ce risque a été à l'origine de la remise en cause de la chimioembolisation. Cependant, dans cette étude, les critères de définition étaient

TABLEAU II
FRÉQUENCE DES PRINCIPALES COMPLICATIONS (%)
SURVENANT APRÈS EMBOLISATION (E)
ET CHIMIOEMBOLISATION LIPIODOLÉE (CEL).

	Fréquence / Nb total de cures		Fréquence/Nb de patients		
	GETCH [4]	LO [9]	GETCH [4]	LLOVET [10]	
	n = 148 (CEL)	n = 192 (CEL)	n = 50 (CEL)	n = 40 (CEL)	n = 37 (E)
Fièvre > 38°C	49	33	76	-	-
Douleurs abdominales	55	26	80	-	-
Vomissements	57	17	80	-	-
Hémorragie digestive	3	4	8	0	3
Cholécystite	1	0	4	5	5
Abcès	0	0,5	0	0	3
Leucopénie	0	-	0	5	0
Défaillance hépatique	32	7	58	0	3

larges : présence d'une encéphalopathie hépatique, d'une ascite ou d'une élévation du taux de la bilirubine totale supérieure à 15 µmol/l. De plus, dans les deux études contrôlées les plus récentes [9,10], le risque de défaillance hépatique paraît nettement moins élevé.

La survenue possible de ces complications explique la variabilité importante de la durée d'hospitalisation. Dans l'essai multicentrique français [4], la durée moyenne est de 6,6 jours avec des extrêmes allant de 1 à 24 jours. Dans l'étude de Lo et coll. [9], la durée moyenne est plus courte (2 jours), mais les valeurs extrêmes sont comparables (1 à 21 jours).

Quelle est la place actuelle de la chimioembolisation dans la prise en charge du CHC ?

La chimioembolisation constitue un traitement palliatif qui doit être discuté chez les patients en bon état général, ayant un CHC asymptomatique et multinodulaire, hypervascularisé, sans signe d'insuffisance hépatocellulaire sévère et sans maladie associée extra-hépatique [14]. Elle peut également être appliquée dans les formes uninodulaires de plus 5 cm de diamètre. La thrombose portale segmentaire ne contre-indique pas la chimioembolisation sous réserve de l'absence de métastase extra-hépatique [14].

La chimioembolisation peut également être proposée chez les patients ayant un petit CHC (unique < 5 cm, ou multiple avec 2 ou 3 nodules < 3 cm), en attente d'une transplantation hépatique avec foie cadavérique, afin de limiter la croissance tumorale [15]. Cette pratique est variable d'un centre de transplantation à un autre et n'a jamais été validée par une étude contrôlée randomisée.

En revanche, une revue récente des essais contrôlés randomisés [16] montre que la chimioembolisation préopéra-

toire n'améliore pas la survie de la résection chirurgicale. Son intérêt en post-opératoire, en tant que traitement adjuvant, vient d'être démontré dans une méta-analyse [17], avec un allongement de la survie globale et une diminution du taux de récurrence tumorale à 3 ans. Cependant, ces résultats concernent principalement des patients asiatiques et des essais contrôlés randomisés sont nécessaires en Europe.

Conclusions

La chimioembolisation augmente significativement la survie à deux ans du CHC chez les patients ne pouvant pas bénéficier d'un traitement curatif, avec une fonction hépatique préservée et un envahissement tumoral limité. La supériorité de la chimioembolisation par rapport à l'embolisation est controversée. Les facteurs pronostiques de gain de survie ne sont pas encore clairement définis et une méta-analyse à partir des données individuelles des patients serait encore utile.

REFERENCES

1. Lin DY, Liaw YF, Lee TY, Lai CM. Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. A randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1988 ; 94 : 453-6.
2. Pelletier G, Roche A, Ink O, Anciaux ML, Derhy S, Rougier P *et al.* A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1990 ; 11 : 181-4.
3. Madden MV, Krige JEJ, Bailey S, Beningfield SJ, Geddes C, Werner ID *et al.* Randomised trial of targeted chemotherapy with lipiodol and 5-epidoxorubicin compared with symptomatic treatment for hepatoma. *Gut* 1993 ; 34 : 598-1600.
4. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 1256-61.
5. Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montana X, Bru C, Ayuso MC *et al.* Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma : results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998 ; 27 : 1578-83.
6. Pelletier G, Ducreux M, Gay F, Luboinski M, Hagege H, Dao T *et al.* Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization : a multicenter randomized trial. *J Hepatol* 1998 ; 29 : 129-34.
7. Simonetti RG, Liberati A, Angiolini C, Pagliaro L. Treatment of hepatocellular carcinoma : a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 1997 ; 8 : 117-36.
8. Mathurin P, Rixe O, Carbonell N, Bernard B, Cluzel P, Bellin MF *et al.* Review article : overview of medical treatments in unresectable hepatocellular carcinoma - an impossible meta-analysis ? *Aliment Pharmacol Ther* 1998 ; 12 : 111-26.
9. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT *et al.* Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002 ; 35 : 1164-71.
10. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J *et al.* Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma : a randomised controlled trial. *Lancet* 2002 ; 359 : 1734-9.
11. Camma C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F *et al.* Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma : meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2002 ; 224 : 47-54.
12. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma : chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003 ; 37 : 429-42.
13. Geschwind JFH, Ramsey DE, Choti MA, Thuluvath PJ, Huncharek MS. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. Results of a Metaanalysis. *Am J Clin Oncol (CCT)* 2003 ; 26 : 344-9.
14. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma : the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999 ; 19 : 329-38.



15. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, Koenigsrainer A, Nachbar K, Jaschke W *et al.* Chemoembolisation followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl* 2003 ; 9 : 557-63.
16. Sun HC, Tang ZY. Preventive treatments for recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. A literature review of randomized control trials. *World J Gastroenterol* 2003 ; 9 : 635-40.
17. Mathurin P, Raynard B, Dharancy S, Kirzin S, Fallik D, Pruvot FR *et al.* Metaanalysis : evaluation of adjuvant therapy after curative liver resection for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 ; 17 : 1247-61.

Terminologie

- Embolisation artérielle (E)
- Chimiothérapie intra-artérielle (C)
- Chimioembolisation (CE)
 - vraie
 - microsphères
- Chimiothérapie lipiodolée (CL)
- Chimioembolisation lipiodolée (CEL)
- Radiothérapie lipiodolée

Etudes contrôlées randomisées 1988-98

		Groupe E/CL/CEL			Groupe contrôle			p
		Trt	n	survie 2 ans	Trt	n	survie 2 ans	
Lin	1988	E	21	25 %	5 FU ^a	21	13 %	0,01
		E + 5FU ^a	21	20 %				
Pelletier	1990	CE	21	24 % *	TS	21	33 % *	NS
Madden	1993	CL	25	16 % *	TS	25	16 % *	NS
GETCH	1995	CEL	50	38 %	TS	46	26 %	NS
Bruix	1998	E	40	49 %	TS	40	50 %	NS
Pelletier	1998	CEL + Tx ^b	37	24 %	Tx ^b	36	26 %	NS

^apar voie iv ^btamoxifène TS = traitement symptomatique *survie à 1 an

Chimioembolisation

➔ Pourquoi la question du retour ?

- Quelle est la technique la mieux adaptée ?
- Quelles sont les indications actuelles ?
- Quelles sont les complications ?
- Quelle est sa place actuelle dans la stratégie de prise en charge du CHC ?

Les 2 premières méta-analyses

Simonetti, 1997 ; Mathurin, 1998

nécessité de faire d'autres études randomisées prospectives

Etudes contrôlées randomisées

	n	survie 2 ans	p
Lo, 2002			
CEL	40	31 %	0,002
Trt sympto.	39	11 %	
Llovet, 2002			
E	37	50 %	NS
CEL	40	63 %	0,009
Trt sympto.	35	27 %	

Quelle technique : CE(L) ou E ?

■ Méta-analyse de Llovet (2003) : gain de survie

	Nb ECR	Nb Pts	OR	IC 95 %	p
CEL/Trt sympto	4	323	0,42	0,20-0,88	0,021
E/Trt sympto	3	215	0,59	0,29-1,20	0,14

■ Méta-analyse de Camma (2002) : survie à 2 ans

	Nb ECR	Nb Pts	OR	IC 95 %	p
CE(L) / E	13	1930	1,007	0,79-1,27	0,95
E / C		689	0,72	0,53-0,98	0,039
CE(L) / C		1957	0,73	0,58-0,92	0,008

Les 3 méta-analyses récentes

	Nb ECR	Nb Pts	Résultats
Camma 2002	5	480	amélioration de la survie à 2 ans
Llovet 2003	6	503	amélioration de la survie à 2 ans
Geschwind 2003	4	268	pas d'amélioration de la survie à 3 et 6 mois (?)

Les autres questions techniques

■ Quel type de cathétérisme ? hypersélectif > sélectif

OR	IC 95 %	p
0,014	0,002-0,10	0,0001

■ Quels sont les facteurs de risque ?

- agent antimitotique : OUI	2,69	1,22-5,92	0,013
- embolisation : NON	1,36	0,67-2,77	0,39
- répétition des cures : OUI	1,50	1,27-1,77	< 0,0001

■ Questions non résolues

- supériorité d'un agent anti-mitotique
- fréquence des cures

Camma, 2002

Chimioembolisation

■ Pourquoi la question du retour ?

➡ Quelle est la technique la mieux adaptée ?

- Quelles sont les indications actuelles ?
- Quelles sont les complications ?
- Quelle est sa place actuelle dans la stratégie de prise en charge du CHC ?

Chimioembolisation

■ Pourquoi la question du retour ?

■ Quelle est la technique la mieux adaptée ?

➡ Quelles sont les indications actuelles ?

- Quelles sont les complications ?
- Quelle est sa place actuelle dans la stratégie de prise en charge du CHC ?

Modalités techniques et réponse objective

	Techniques (antimitotique)	Séances Nb moyen	Réponse objective (%)
Lin 1998	E	2,1	62 ^a
	E + 5 FU iv	1	48 ^a
Pelletier 1990	CE (doxorubicine)	2	33 ^b
Madden 1993	CL (doxorubicine)	2	-
GETCH 1995	CEL (cisplatine)	2,9	16 ^b
Bruix 1998	E	1,4	55 ^a
Pelletier 1998	CEL (cisplatine)	2,8	24
Lo 2002	CEL (cisplatine)	4,8	27 ^c
Llovet 2002	E	3,1	43 ^d
	CEL (doxorubicine)	2,8	35 ^d

Réponse prolongée durant 1(a), 2(b), 3(c) et 6(d) mois.

Caractéristiques de la cirrhose

	Cirrhose (%)	Child A (%)	Etiologies (%) VHC/VHB/alcool		
Lin 1988	-	-	-	79	-
Pelletier 1990	88	-	-	8	78
Madden 1993	-	-	-	-	-
GETCH 1995	91	100	8	5	78
Bruix 1998	100	82	75	4	4
Pelletier 1998	89	76	14	15	53
Lo 2002	-	100 (?)	-	80	-
Llovet 2002	100	70	85	6	7

Caractéristiques du CHC

		T multi-nod. (%)	St. d'Okuda (%)			TP segmentaire (%)
			I	II	III	
Lin	1988	-	-	-	-	-
Pelletier	1990	-	26	52	22	-
Madden	1993	-	14	68	18	-
GETCH	1995	47	90	10	0	7
Bruix	1998	76	67	23	0	0
Pelletier	1998	-	60	40	0	0
Lo	2002	59	47	53	0	26
Llovet	2002	71	65	35	0	0

Quelles indications ?

- Cirrhose : Child-Pugh A (B)
- CHC : asymptomatique, multinodulaire, hypervasculaire, OKUDA I (II), absence d'envahissement portal segmentaire et de localisation extra-hépatique
- EG conservé et absence de maladies associées

- Absence de signe de décompensation
- Albumine > 35 g/l
- PTB > 50 %
- Vol. tumoral < 50 % vol. hépatique

Mais tous les malades ne répondent pas au traitement !

Chimioembolisation

- Pourquoi la question du retour ?
- Quelle est la technique la mieux adaptée ?
- Quelles sont les indications actuelles ?
- ➡ Quelles sont les complications ?
- Quelle est sa place actuelle dans la stratégie de prise en charge du CHC ?

Fréquence des principales complications (%)

	Fréquence/ Nb total de cures		Fréquence/ Nb de patients		
	GETCH, 1995	Lo, 2002	GETCH, 1995	Llovet, 2002	
	n = 148*	n = 192*	n = 50*	n = 40*	n = 37**
Fièvre > 38°C	49	33	76	-	-
Douleurs abdo.	55	26	80	-	-
Vomissements	57	17	80	-	-
HD	3	4	8	0	3
Cholécystite	1	0	4	5	5
Abcès	0	0,5	0	0	3
Leucopénie	0	-	0	6	0
Défaillance hép.	32	7	58	0	3

*CEL ; **E

