



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**CHIMIOEMBOLISATION AUX MICROPARTICULES DC BEADS
CHARGEES EN DOXORUBICINE (DEBDOX) DES CARCINOMES
HEPATOCELLULAIRES AVANT TRANSPLANTATION HEPATIQUE :
ETUDE DE LA REPONSE RADIO-HISTOLOGIQUE ET DES FACTEURS
PREDICTIFS DE LA REPONSE TUMORALE**

Présentée et soutenue publiquement le 14 Avril 2015 à 18h
au Pôle Recherche
Par Xavier PAUWELS

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Olivier ERNST

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Emmanuel BOLESLAWSKI

Madame le Docteur Géraldine SERGENT

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

**Travail du Service de Radiologie diagnostique et interventionnelle
digestive et endocrinologique, Hôpital Huriez, CHRU Lille**

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

DEBDOX	Drug eluting beads with Doxorubicin
CHC	Carcinome hépatocellulaire
ABM	Agence de Biomédecine
TH	Transplantation hépatique
Score AFP	Score alpha-foetoprotéine
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumor
mRECIST	modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumor
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
OR	Objective Response
CR	Complete Response
PR	Partial Response
SD	Stable Disease
PD	Progressive Disease
DS	Déviation Standard
IC	Intervalle de confiance
ES	Erreur standard
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%

Table des matières

Résumé.....	1
Introduction	3
Patients et méthodes	7
I. Caractéristiques de l'étude	7
II. Patients	7
III. Méthodes.....	8
A. Techniques de chimioembolisation	8
B. Suivi post-chimioembolisation.....	9
C. Suivi clinique et biologique	10
D. Etude anatomopathologique du foie explanté	10
E. Corrélation anatomo-radiologique	10
F. Etudes des facteurs prédictifs de réponse tumorale	11
G. Suivi des patients après la transplantation	11
H. Analyse statistique	12
Résultats	13
I. Patients	13
II. Caractéristiques tumorales	15
III. Caractéristiques des chimioembolisations DEBDOX	17
IV. Réponse tumorale radiologique après chimioembolisation DEBDOX	18
V. Caractéristiques histologiques tumorales	19
VI. Facteurs prédictifs de la réponse tumorale	22
A. Radiologique selon les critères mRECIST	22
B. Histologique	25
VII. Suivi post chimioembolisation	30
Discussion	34
Conclusion.....	38
Références bibliographiques	39

RESUME

CHIMIOEMBOLISATION AUX MICROPARTICULES DC BEADS CHARGÉES EN DOXORUBICINE (DEBDOX) DES CARCINOMES HÉPATOCELLULAIRES AVANT TRANSPLANTATION HÉPATIQUE : ETUDE DE LA RÉPONSE RADIO-HISTOLOGIQUE ET DES FACTEURS PRÉDICTIFS DE LA RÉPONSE TUMORALE

Contexte : La chimioembolisation aux particules Dc Beads chargées en Doxorubicine (DEBDOX) est une technique prometteuse, comme traitement d'attente avant transplantation pour carcinome hépatocellulaire (CHC), permettant un apport locorégional d'agent cytotoxique à la tumeur. Les objectifs sont d'évaluer la réponse tumorale radio-histologique, son impact sur la survie et la récurrence post transplantation ainsi que de rechercher des facteurs prédictifs de cette réponse tumorale. Méthode : Tous les patients consécutifs ayant reçu une chimioembolisation DEBDOX avant transplantation hépatique ont été inclus. La réponse tumorale était évaluée, sur le plan radiologique, par les critères mRECIST, et sur le plan histologique par la nécrose tumorale. Les facteurs démographiques, tumoraux, techniques et radiologiques ont été corrélés aux réponses radiologiques et histologiques afin de déterminer les facteurs prédictifs de la réponse tumorale. Le suivi des patients avec recueil des cas de récurrence a été réalisé de manière rétrospective. Résultats : 52 patients ont bénéficié de 87 chimioembolisations ciblant 69 CHC. 38 (80%) patients ont présenté une réponse objective dont 19 une réponse complète. Une nécrose quasi complète ($\geq 90\%$) ou complète est observée dans 19 (37%) cas. Différents facteurs, qu'ils soient démographiques (âge <59ans, score de Child A), techniques et notamment la non utilisation des particules 500-700 μm , apparaissent comme étant des facteurs prédictifs significatifs de la réponse radiologique selon les critères mRECIST. Mais seule une réponse complète en imagerie est un facteur prédictif de la nécrose tumorale. Le taux de survie sans récurrence à 2 ans est de $80\pm 6\%$, et est corrélé significativement au respect des critères de Milan ($p=0,0002$). Conclusion : Nos données confirment l'efficacité des chimioembolisations

DEBDOX comme traitement d'attente ainsi que la relation étroite entre la réponse radiologique mRECIST et la nécrose tumorale.

INTRODUCTION

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le 6e cancer en terme de fréquence dans le monde et le 3e en terme de mortalité secondaire à une néoplasie (1,2). Entre 2009 et 2012, les données PMSI identifie 33 407 nouveaux cas an France donnant une incidence en progression à 17,4 cas/100 000 adultes/an. En 2014, il représente 38% des indications de transplantation hépatique (TH) parmi les nouveaux inscrits selon le rapport d'activité de l'Agence de Biomédecine (3). Cette forte progression du nombre d'inscrits sur liste d'attente de greffe hépatique ne fait que majorer la pénurie d'organes avec actuellement un ratio de 2,4 candidats à la greffe hépatique pour 1 greffon disponible dans l'année contre 1,8 en 2007. Cette pénurie a pour conséquence un allongement du délai d'attente avant TH (7,3 mois pour la période 2010-2013 versus 4,4 mois pour 2007-2009). Cet allongement du délai d'attente a pour principale conséquence une majoration du risque de progression de la pathologie tumorale pouvant aller jusqu'au retrait de la liste de greffe. Pour pallier à ce risque et notamment quand le délai d'attente dépasse les 6 mois (1,4,5), certains traitements anti tumoraux focaux soit per cutanées soit par chimioembolisation, sont utilisés, bien que le niveau de preuve de leur intérêt soit faible, comme traitement d'attente afin de contrôler la croissance tumorale et diminuer ainsi le risque de sortie de liste et d'augmenter le taux de survie sans récurrence après transplantation (2,6–8). Parmi ces traitements, la chimioembolisation sélective lipiodolée est le traitement le plus fréquemment utilisé en France (4,9).

L'indication de TH pour CHC repose le plus communément sur les critères carcinologiques de Milan (2,4,10), qui permettent de définir un nombre et une taille tumorale compatible avec un taux faible de récurrence tumorale après TH (20%) mais certaines études tendent à montrer que ces critères sont trop restrictifs (11–14). De plus ces critères ne permettent pas de prendre en compte le caractère actif du CHC, de la possibilité ou non de la réalisation d'un traitement de réduction tumorale (« downstaging ») ni même de son efficacité. Ainsi en France, selon l'Agence de Biomédecine, 38% des patients transplantés hépatiques sur la période 2008-2009 ne respectaient pas les critères de Milan. C'est pourquoi, un modèle de prédiction de récurrence du CHC sur le greffon, le « score alpha-foetoprotéine » (score AFP), est utilisé depuis 2013 pour valider ou non l'indication de greffe. Il intègre des critères radiologiques (nombre de nodules tumoraux et taille du nodule principal) et un critère

biologique, le taux d'alpha-foetoprotéine. Les patients présentant un score supérieur à 2 ont un risque de récurrence du CHC sur le greffon entre 45 et 50% et sont donc écartés de la liste de greffe (15). Toutefois, la situation n'est pas irréversible pour ces patients ; un traitement local de downstaging peut être réalisé et, si la réévaluation du score AFP à 3 mois est inférieure ou égale à 2, le patient pourra redevenir candidat à la TH.

Parmi ces traitements de réduction tumorale, la chimioembolisation lipiodolée est une nouvelle fois, le traitement le plus fréquemment employé (4,16). Le but est alors d'entraîner une réduction tumorale maximale. Après un traitement efficace, les taux de survie et de récurrence sont équivalents à ceux des patients respectant initialement les critères de Milan (8,17–19). Ainsi Yao et al. (20) retrouvent des taux de survie après transplantation chez des patients ayant bénéficié de chimioembolisation de downstaging de 96,2% et de 92,1% respectivement à 1 et 4 ans post transplantation. Le but de ces traitements d'attente, qu'ils soient utilisés en tant que traitement d'attente ou bien traitement de downstaging, est d'induire une nécrose tumorale la plus importante possible. Une réponse tumorale favorable à ces traitements permet tout d'abord de réduire de manière significative le risque de sortie de liste de greffe (21). Ainsi Cucchetti et al. (22) ont montré que les taux de sortie de liste de greffe des patients avec un CHC de stade T2, selon la classification TNM, ayant présenté une réponse radiologique complète au traitement d'attente avait un risque de sortie de liste de greffe similaire aux patients suivis pour un CHC de stade T1, risque nettement inférieur aux autres patients suivis pour une tumeur de stade T2 (sans traitement d'attente ou avec une réponse négative ou partielle à ce traitement). De même, une réponse tumorale significative au traitement de downstaging permettait de réduire le risque de sortie de liste. De plus, le taux de nécrose induit par ces traitements serait un facteur pronostic de récurrence du CHC après transplantation (7).

La technique la plus fréquemment utilisée dans les différents centres de transplantation est, comme citée précédemment, la chimioembolisation. Jusqu'à présent, il s'agissait d'injecter au sein du pédicule vasculaire alimentant le CHC, de manière la plus sélective possible un agent anti-tumoral puis d'obstruer ce pédicule vasculaire à l'aide de Lipiodol pour entraîner une ischémie tumorale. Ceci se traduit sur le plan anatomo-pathologique par une nécrose tumorale, qui est d'autant plus importante que le traitement est hyper sélectif comme le rapporte Dharancy et Al.

(23). Dans leur étude, une nécrose tumorale complète était obtenue dans 31% des cas dans les suites d'une chimioembolisation hyper sélective contre 7% des cas pour une technique conventionnelle, aboutissant à une augmentation significative du taux de survie à 5 ans sans récurrence. Ces dernières années, s'est développé l'usage de microparticules d'hydrogel non résorbable (Dc Beads, TERUMO / Biocompatibles UK Limited) chargées avec un agent anti-tumoral, le plus souvent la Doxorubicine. Plusieurs études (24–26) ont montré que ces micro particules d'hydrogel non résorbables, en plus de leur effet ischémique sur la lésion tumorale, permettaient une libération prolongée de l'agent anti-tumoral au plus près de la lésion cible pour obtenir des concentrations intra tumorales en Doxorubicine plus importantes que pour une chimioembolisation lipiodolée et des concentrations systémiques plus faibles.

L'étude PRECISION V (27,28) comme d'autres études (29–33) ont montré une efficacité similaire des chimioembolisations par Dc Beads chargées en Doxorubicine (DEBDOX) comparativement aux chimioembolisations lipiodolées en terme de réponse tumorale radiologique, voire supérieure pour les atteintes tumorales plus avancées, mais selon les critères radiologiques EASL et non selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumor) et mRECIST (modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumor).

L'évaluation de la réponse tumorale après chimioembolisation reste un problème majeur. Les critères RECIST, récemment remis à jour sous la version RECIST 1.1 (34) sont basés uniquement sur l'évaluation unidimensionnelle du plus grand axe de lésions cibles. Ils ont été supplantés en 2008, dans le cadre de l'évaluation des thérapies ciblées des CHC, par les critères EASL et mRECIST selon le principe que l'évaluation radiologique doit se baser sur le taux de nécrose induite par ces nouvelles thérapeutiques et non sur la seule réduction en taille de la lésion pour préjuger de leur efficacité (6,35). Il faut également prendre en compte le fait que les examens tomodensitométriques et IRM, actuellement utilisés pour évaluer la réponse aux traitements d'attente, ont tendance à surestimer l'efficacité de ces traitements. Plusieurs études ont étudié la concordance pour une réponse tumorale complète entre l'évaluation radiologique réalisée avant transplantation et l'analyse anatomopathologique des lésions du foie explanté (17,36). Ainsi Bargellini et Al. rapportent, dans leur étude, une concordance entre les critères mRECIST et l'histologie dans 67.4% des cas et une surestimation de la réponse tumorale sur

l'analyse tomodensitométrique dans 21.9% des cas (37). Une étude publiée plus récemment suggère, quant à elle, qu'il existe une corrélation linéaire significative entre le taux de nécrose histologique et la réponse radiologique selon les critères mRECIST (36). Notre étude, récemment publiée, confirmait le fait que la réponse radiologique, selon les critères mRECIST, et contrairement aux critères RECIST, était corrélée de manière significative à la réponse histologique (38).

A la vue de ces données, des données supplémentaires portant sur l'efficacité des chimioembolisation DEBDOX en termes de survie sans récurrence après transplantation semblent hautement nécessaires. Dans la littérature actuelle, il n'existe, par ailleurs, aucune donnée concernant les facteurs prédictifs de réponse tumorale tant sur le plan radiologique que sur le plan histologique.

Les objectifs de l'étude sont en conséquence:

1. Réévaluer la réponse radiologique mRECIST et la nécrose tumorale sur foie natif explanté, après chimioembolisation d'attente DEBDOX.
2. Rechercher des facteurs prédictifs de réponse radiologique selon les critères mRECIST et de la nécrose tumorale après chimioembolisation DEBDOX.
3. Etudier la survie sans récurrence après transplantation des patients ayant bénéficié d'un traitement d'attente ou de downstaging par chimioembolisation DEBDOX.

PATIENTS ET METHODES

I. Caractéristiques de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle de pratique, non contrôlée, rétrospective, monocentrique réalisée dans notre centre de transplantation au CHRU de Lille.

II. Patients

Tous les patients transplantés hépatiques pour carcinome hépatocellulaire dans notre centre de transplantation, entre Janvier 2008 et octobre 2014, et ayant bénéficié d'au moins une chimioembolisation hépatique par DEBDOX comme traitement d'attente ou de downstaging avant la transplantation, ont été inclus. Etaient exclus les patients ayant bénéficié d'une autre modalité de traitement d'attente ou de downstaging (radiofréquence, chimioembolisation lipiodolée).

Les caractéristiques démographiques (âge, sexe), la sévérité et l'étiologie de l'atteinte hépatique, les paramètres biologiques (taux de Bilirubine totale, Temps de prothrombine, Albumine et taux d'alpha protéine) ont été recueillis et répertoriés de manière rétrospective. Les patients atteints de cirrhose étaient classés selon le score de Child-Pugh.

Le diagnostic de CHC avait été réalisé, pour tous les patients, sur les imageries hépatiques selon les critères AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) (39) ou sur l'analyse histologique par réalisation de biopsies ciblées. Les caractéristiques tumorales (nombre de CHC, diamètre tumoral maximal, somme des diamètres tumoraux par patient) ont été déterminées à partir de l'analyse rétrospective de l'imagerie hépatique réalisée juste avant la première chimioembolisation par DEBDOX. Le respect ou non des critères de Milan était également étudié, et le score AFP calculé pour chaque patient.

Chaque proposition thérapeutique de greffe hépatique et de traitement d'attente ou de downstaging par chimioembolisation DEBDOX avait été présentée et validée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), en présence d'au moins un chirurgien hépatique, un hépatologue, un oncologue et une radiologue spécialisée en imagerie hépatique. Un traitement d'attente par DEBDOX était systématiquement proposé pour les CHC mesurant entre 2 et 5cm correspondant au stade A du système de stadification BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) (21), et en cas de non faisabilité d'un autre traitement curatif que la transplantation hépatique (radiofréquence, exérèse chirurgicale) en raison de l'état clinique du patient ou des caractéristiques tumorales. La répétition des séances de chimioembolisation était également décidée en RCP.

III. Méthodes

A. Techniques de chimioembolisation

Par ponction percutanée de l'artère fémorale commune, on réalisait en premier lieu une artériographie de l'artère mésentérique supérieure afin d'éliminer toute contre indication à la chimioembolisation (thrombose portale, shunt artério-veineux). Puis le tronc coeliaque était cathétérisé à l'aide d'un cathéter de type cobra (Tempo 4 French, 65cm de longueur, CORDIS), dans la majorité des cas, afin de réaliser une cartographie artérielle hépatique et de déterminer la ou les artères nourricières du nodule tumoral à emboliser. Cette ou ces artères étaient cathétérisées aussi sélectivement que possible à l'aide d'un micro cathéter (Progreat 2.8 French, TERUMO) (23). La procédure était considérée comme sélective quand elle était au minimum segmentaire. Il s'en suivait une injection lente, sous contrôle scopique continu, d'une seringue composée de 2mL de particules Dc Beads au préalablement chargées en Doxorubicine à la dose de 37,5 mg/ml, dilués dans 10cc de produit de contraste iodé, jusqu'à obtention de la dose maximale de Doxorubicine (150mg par chimioembolisation, soit 2 seringues) ou obtention d'une stagnation du flux artériel (40,41).

Initialement, de 2008 à 2011, tous les patients recevaient d'abord une seringue de particules Dc Beads de 300-500 μm suivie d'une seringue de particules de 500-700 μm (sauf en cas d'oblitération vasculaire précoce). A partir de 2012, suite aux nouvelles données de la littérature (42–44), les pratiques du service ont été modifiées et les patients recevaient soit uniquement des particules Dc Beads de 100-300 μm soit une seringue de particules de 100-300 μm suivie d'une seringue de particules de 300-500 μm , en fonction du calibre des vaisseaux afférents à la tumeur, avec toujours un maximum de 2 seringues par chimioembolisation. Dans le cas de tumeurs multiples, une autre lésion pouvait être embolisée pendant la même session, seulement si la dose maximale de Doxorubicine n'était pas atteinte. Cette procédure était répétée, seulement si nécessaire (45), après évaluation de l'efficacité du traitement anti-tumoral sur les imageries de suivi. La chimioembolisation était considérée comme étant un succès en cas d'obtention de la stagnation du flux artériel au sein du pédicule vasculaire tumoral.

Les caractéristiques techniques des chimioembolisations (succès technique du geste, caractère sélectif, volume de particules injectées ainsi que la taille des particules injectées) ont été relevées de manière rétrospective. Ont également été calculés, de manière rétrospective, les volumes totaux injectés par taille de particules.

B. Suivi post-chimioembolisation

L'imagerie de suivi était réalisée environ 6 semaines après la chimioembolisation pour en évaluer l'efficacité, soit par tomodensitométrie (scanner Philips iCT ou Brilliance 40) avec un protocole multiphasique dédié avec injection de 120ml de produit de contraste iodé : sans injection, temps artériel, temps portal, temps tardif; soit par imagerie par résonance magnétique (IRM Philips ACHIEVA 1.5T) avec un protocole dédié comportant une séquence dynamique avec injection de gadolinium (21). Le suivi morphologique était répété tous les 3 mois jusqu'à la transplantation hépatique (6). Si une seconde ou troisième chimioembolisation était réalisée, une nouvelle imagerie était réalisée 6 semaines après celle-ci.

C. Suivi clinique et biologique

Etaient également recueillis les taux d'alpha protéine, dans le cadre du suivi tumoral, ainsi que la durée d'hospitalisation nécessaire pour la réalisation du geste et ses suites, et la survenue d'éventuelles complications, qu'elles soient mineures (douleurs, hyperthermie, nausées, vomissements perturbation minime du bilan biologique hépatique) ou majeures (28), survenant dans les suites immédiates de la chimioembolisation.

D. Etude anatomopathologique du foie explanté

Une analyse histopathologique des foies explantés avec recueil des caractéristiques tumorales (nombre de CHC, taille, pourcentage de nécrose, caractère infiltrant, degrés de différenciation, présence d'une capsule tumorale, invasion micro et macro vasculaire, présence de mitose tumorale, présence de nodule satellite) était systématiquement réalisée. Le pourcentage de nécrose était étudié pour les lésions traitées et classé en 5 catégories : nécrose totale (100% de nécrose), nécrose quasi complète (entre 90 et 99%), nécrose partielle significative (entre 50 et 99% de nécrose), nécrose non significative (< 50% de nécrose) et absence de nécrose tumorale (46).

E. Corrélation anatomo-radiologique

L'ensemble des imageries réalisées pour chaque patient, incluant l'imagerie initiale réalisée avant la première séance de chimioembolisation jusqu'à la dernière imagerie réalisée avant la greffe hépatique, a été réinterprété par un radiologue de manière rétrospective et en aveugle des données anatomopathologiques.

La réponse tumorale était évaluée selon les critères mRECIST (34,35,47,48); une réponse objective (OR) – complète (CR) ou partielle (PR)- étant définie par une disparition complète du rehaussement tumoral artériel précoce, ou une diminution significative d'au moins 30% de la somme des diamètres tumoraux rehaussés pour une PR ; la progression tumorale (PD) étant définie par une majoration de cette

somme des diamètres tumoraux d'au moins 20% ou par l'apparition d'une nouvelle lésion ; les autres cas correspondaient à une stabilité (SD) de la maladie tumorale.

Les données issues de la réinterprétation de la dernière imagerie pré-transplantation ont servies de référence pour déterminer les caractéristiques tumorales après chimioembolisation (nombre de nodule, taille du nodule principale, somme des diamètres tumoraux selon les critères mRECIST, réponse aux traitements tels que décrits ci dessus) et ont été corrélées aux données de l'analyse anatomopathologique du foie explanté et notamment celles concernant la nécrose tumorale afin d'établir la corrélation radio-histologique et évaluer la capacité de l'imagerie à préjuger de cette nécrose tumorale.

F. Etudes des facteurs prédictifs de réponse tumorale

Différents facteurs démographiques (âge, sexe, étiologie de la cirrhose, score de Child-Pugh), de caractéristiques tumorales (nombre et taille tumorale), techniques (nombre de séance de chimioembolisation, succès de la procédure, caractère sélectif, type et volume de particules employées au cours de la première séance et en cumulatif de l'ensemble des séances) ont été analysés et corrélés à la réponse mRECIST segmentée en 3 catégories (PD, SD et OR).

Ces mêmes facteurs ainsi que la réponse radiologique mRECIST ont été corrélés aux taux de nécrose tumorale histologique.

G. Suivi des patients après la transplantation

Les taux de survie post transplantation et de récurrence tumorale sur foie transplanté ou à distance ont également été analysés avec un suivi des patients inclus jusqu'en février 2015. Ont été exclus, pour l'analyse de la survie sans récurrence, tous les patients décédés dans les suites postopératoires immédiates ou proches (jusque 3 mois post transplantation).

H. Analyse statistique

Les variables suivantes ont été analysées : âge, sexe, CHILD, score AFP, l'étiologie de la cirrhose, les données biologiques (Bilirubine totale, Temps de prothrombine, Albumine et taux d'alpha protéine), les données histologiques et radiologiques des CHC ainsi que les caractéristiques des chimioembolisations effectuées. Les variables continues étaient exprimées en moyenne \pm déviation standard (DS) ou en médiane avec un intervalle de confiance à 95% (IC 95%). L'analyse statistique reposait sur les tests du Chi-square et de Mann-Whitney pour comparer les variables qualitatives et quantitatives. Ont été comparés les résultats radiologiques avant et après chimioembolisation DEBDOX, les résultats histologiques avec les résultats radiologiques RECIST et mRECIST.

Des analyses uni et multivariées (régressions multiples) ont été réalisées afin de mettre en évidence des facteurs prédictifs de la réponse tumorale radiologique et histologique à la chimioembolisation. Pour tester les variables quantitatives, le niveau de seuil choisi a été la valeur médiane; les tests non paramétriques (Kruskall Wallis et le test de Mann-Witney) ont été utilisés pour l'analyse univariée. La survie des patients a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du log-Rank. Les survies ont été exprimées en pourcentage \pm ES. Des modèles à risques proportionnels (régression de Cox) ont été utilisés pour identifier les facteurs indépendamment associés. L'importance de chaque facteur a été exprimée par un coefficient de régression et testée par le test de rapport de vraisemblance. Toutes les valeurs de p sont exprimées 2 chiffres après la virgule. L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel NCSS 4.0 2001. Pour l'ensemble des comparaisons testées, les différences entre les groupes étaient considérées comme significatives si le p était inférieur à 0,05.

RESULTATS

I. Patients

Parmi l'ensemble des patients transplantés hépatiques dans notre centre durant notre période d'étude, avec pour indication principale ou secondaire le CHC, 52 ont bénéficié d'au moins une chimioembolisation par DEBDOX avant leur transplantation. Les caractéristiques démographiques et biologiques de ces patients inclus sont synthétisées dans le tableau 1. Chez 96% d'entre eux, la pathologie se développait sur une cirrhose sous jacente, secondaire à une intoxication éthylique chronique dans 62% des cas, de stade Child-Pugh A dans 70% des cas.

Tableau 1: Caractéristiques des 52 patients inclus

Démographie	n=52
Âge moyen \pm DS	57.1 \pm 6.4
Âge médian (IC)	59 (40-68)
Genre, M/F, n (%)	48 (92) /4 (8)
Cirrhose/pas de cirrhose, n (%)	50 (96) /2 (4)
<i><u>Etiologie de l'atteinte hépatique, n (%)</u></i>	
Cirrhose alcoolique	32 (62)
Cirrhose d'origine virale	9 (17)
Autres causes	11 (21)
<i><u>Score de Child-Pugh, n (%)</u></i>	
A / B	35 (70) /15 (30)
Valeurs biologiques (moyenne \pm DS)	
Bilirubine totale (mg/L)	17.1 \pm 11
Temps de Prothrombine (%)	71.2 \pm 16
Albumine (mg/L)	36.8 \pm 6.6

II. Caractéristiques tumorales

Tous les patients inclus avaient bénéficié d'une imagerie avant leur première séance de chimioembolisation, à partir de laquelle ont été déterminées les caractéristiques tumorales initiales, reportées dans le tableau 2. A noter que 48% des patients ne présentaient qu'un nodule unique et, que dans 60% des cas ce nodule ou le nodule principal, lorsqu'il y en avait plusieurs, mesurait 3cm ou moins. La somme moyenne des diamètres tumoraux était de 43,75 mm ($\pm 22,7$). Au moment de la décision de réaliser une chimioembolisation, 43 patients (83%) respectaient les critères de Milan et 49 (94%) avait un score AFP inférieur ou égal à 2 ; ces patients ont donc bénéficié d'une chimioembolisation par DEBDOX d'attente ; quant aux 3 patients au score AFP supérieur à 2, ils ont donc bénéficié d'un downstaging tumoral en vue de la greffe.

Tableau 2 : Caractéristiques tumorales

Nombre total de nodules	n= 91
Nombre moyen de nodules par patients \pm DS	1.75 \pm 1.2
Nombre médian de nodules par patients (IC 95%)	2 (1.4-2.1)
Taille moyenne du plus grand nodule \pm DS (mm)	30.3 \pm 10.6
Somme des tailles tumorales \pm DS (mm)	43.75 \pm 22.7
Nombre de nodules par patient, n (%)	
1 nodule	25 (48)
2 nodules	21 (40)
3 nodules	5 (10)
> 3 nodules	1 (2)
Nombre de patients avec un nodule principal de taille, n (%)	
\leq 30 mm	31 (60)
>30 mm	21 (40)
α-foetoprotéine moyenne \pmDS (UI/L) / médiane (IC)	32 \pm 112 / 8.1 (1-790)
Patients rentrant dans les critères de Milan , n (%)	
Oui / non	43 (83) / 9 (17)
modèle AFP, n (%)	
0	29 (56)
1	18 (34)
2	2 (4)
3	1 (2)
4	2 (4)

III. Caractéristiques des chimioembolisations DEBDOX

Au total, 87 chimioembolisations par DEBDOX ont été effectuées soit une moyenne de 1,7 (± 0.8) chimioembolisation par patient, ayant pris pour cibles 69 CHC différents au total. Pour 48% des patients, une seule séance de chimioembolisation par DEBDOX a été réalisée. Seules 5 séances de chimioembolisation DEBDOX, sur les 87, n'ont pu être effectuées en raison de l'absence de visualisation du nodule tumoral ou de son pédicule vasculaire, lors de l'artériographie. L'ensemble des caractéristiques techniques est répertorié dans le tableau 3. La grande majorité (87% des cas) des chimioembolisations réalisées l'ont été de manière sélective. Le délai moyen d'attente entre la dernière chimioembolisation et la greffe hépatique était de 180 ± 113 jours.

Tableau 3. Caractéristiques des procédures de chimioembolisation DEBDOX

Nombre total de procédures DEBDOX	n=88
Nombre moyen de procédures DEBDOX par patient \pm DS	1.7 \pm 0.8
Nombre médian de procédures DEBDOX par patient (IC 95%)	2 (1.5-1.9)
Nombre de patient ayant reçu: n patients (%)	
Séance unique	25 (48)
Séances multiples (n=2, 3 or 4)	27 (52)
Caractéristiques de la première séance DEBDOX:	n=52
Succès technique, n (%)	50 (96)
Echec technique: pas de visualisation du pédicule vasculaire	n=2 (4%)
Sélectivité, n (%)	47 (90)
Temps moyen entre la dernière séance et la transplantation (jrs \pm DS)	180 \pm 113

IV. Réponse tumorale radiologique après chimioembolisation DEBDOX

Parmi les 52 patients inclus, 4 patients ont été transplantés avant de bénéficier de leur imagerie d'évaluation post-chimioembolisation. Les caractéristiques post chimioembolisations des CHC sont notifiées dans le tableau 4. Pour les 48 autres patients, on note une diminution significative de la somme moyenne des diamètres tumoraux après chimioembolisation selon les critères mRECIST, qui est de 17.25 mm (\pm 18.2). Selon les critères mRECIST, on note 38 cas (80%) de réponse objective, dont 19 (40%) réponses complètes et 7 cas (14%) de stabilité de la maladie tumorale.

Tableau 4. Réponse tumorale radiologique après chimioembolisation DEBDOX (n=48*)

Somme des tailles tumorales rehaussées (mm) \pm DS	17.25 \pm 18.2
Réponse radiologique selon les critères mRECIST	
CR	19 (40)
PR	19 (40)
SD	7 (14)
PD	3 (6)

**4 patients n'ont pas été évalués radiologiquement entre leur séance de chimioembolisation et la transplantation hépatique.*

V. Caractéristiques histologiques tumorales

Le nombre moyen de CHC par patient, retrouvé sur l'analyse histologique des foies explantés, est de 2.9 ± 2 nodules, avec une taille moyenne pour la lésion la plus volumineuse de 26.6 ± 10 mm. La somme moyenne des diamètres tumoraux est évaluée à 48.4 ± 30 mm. Les différentes caractéristiques histologiques sont notifiées dans le tableau 5a. Du point de vue de la nécrose tumorale, 12 (23%) patients présentent une nécrose complète du ou des CHC cibles, 7 (14%) présentent une nécrose quasi complète et 12 (23%) une nécrose partielle significative. Les taux de nécrose catégorisés en fonction du nombre de nodule (unique/multiples) ou de la taille tumorale du nodule principale, évalués radiologiquement lors de l'inclusion, sont rapportés dans le tableau 5b.

Tableau 5: Evaluation histologique du foie

a. Données anatomopathologiques

Nombre moyen de nodules par patient \pm DS	2.9 \pm 2
Taille moyenne du nodule principal (mm) \pm DS	26.6 \pm 10
Somme des tailles tumorales (mm) \pm DS	48.4 \pm 30
Nombre de patients avec, n (%):	
1 nodule	13 (25)
2 ou 3 nodules	27 (52)
\geq 4 nodules	12 (23)
Catégorie de nécrose tumorale, n (%)	n=52
Nécrose complète (100%)	12 (23)
Nécrose quasi complète (\geq 90%)	7 (14)
Nécrose partielle significative (\geq 50% and $<$ 90%)	12 (23)
Nécrose non significative ($<$ 50%)	8 (15)
Absence de nécrose (0%)	12 (25)
Différentiation tumorale, n (%)	
Bien différenciée	9 (18)
Moyennement et indifférenciée	38 (73)
Impossible à déterminer	5 (9)
CHC infiltrant, n (%)	9 (17)

b. Nécrose tumorale en fonction du nombre de lésions et de la taille du nodule principal.

	Patients avec nodule unique <i>n=25</i>	Patients avec nodules multiples <i>n=27</i>	Patients avec nodule principal ≤ 3cm <i>n=31</i>	Patients avec nodule principal > 3cm <i>n=21</i>
Nécrose complète (100%) n (%)	6 (24)	6 (22)	7 (23)	5 (24)
Nécrose quasi complète (≥90%) n (%)	2 (8)	5 (18.5)	3 (10)	4 (19)
Nécrose partielle significative (≥ 50% and <90%) n (%)	7 (28)	5 (18.5)	6 (19)	6 (29)
Nécrose non significative (<50%) n (%)	4 (16)	4 (15)	6 (19)	2 (9)
Absence de nécrose (0%) n (%)	6 (24)	7 (26)	9 (29)	4 (19)

VI. Facteurs prédictifs de la réponse tumorale

A. Radiologique selon les critères mRECIST

Parmi les différents facteurs démographiques analysés en univarié, un âge inférieur à 59ans, tout comme une maladie hépatique de stade A selon le score de Child-Pugh, sont associés de manière significative ($p=0,01$ et $p=0,04$) à une meilleure réponse tumorale sur le plan radiologique selon les critères radiologiques mRECIST divisés en 4 catégories. Au contraire, il n'existe pas de paramètre biologique ou tumoral initial permettant de prédire de manière significative la réponse tumorale.

Sur le plan technique, l'obtention du succès technique lors des séances de chimioembolisation est corrélée de manière significative ($p=0,02$) à l'obtention d'une réponse tumorale radiologique. L'utilisation de particules de même taille, que ce soit au cours d'une même séance ou pour l'ensemble des séances de chimioembolisations pour un même patient, est également un facteur prédictif d'une réponse tumorale radiologique ($p=0,04$).

La taille des particules est également liée de manière significative à la réponse tumorale radiologique, puisque l'utilisation de particules de taille 500-70 μm , au cours de la première séance ou pendant l'ensemble des séances de chimioembolisation est associée à une moins bonne réponse tumorale radiologique ($p=0,02$). On remarque également que la réponse tumorale suite à l'emploi de particules de 100-300 μm , que ce soit pendant la première séance ou pour l'ensemble des séances de chimioembolisations, est dans 100% des cas soit une réponse complète soit partielle. Cependant, ce résultat n'apparaît pas statistiquement significatif. L'ensemble des données concernant l'étude des facteurs prédictifs de la réponse tumorale radiologique selon les critères mRECIST est rapporté dans le tableau 6. L'analyse multivariée de ces différents facteurs ne met pas en évidence de facteur prédictif de la réponse tumorale sur le plan radiologique.

Tableau 6. Analyse univariée des facteurs prédictifs de la réponse tumorale radiologique (mRECIST)

	CR	PR	SD	PD	p
Démographie, n (%)					
Age médian					
< 59 ans	11 (50)	5 (23)	6 (27)	0	0.01
≥ 59 ans	8 (30.5)	14 (54)	1 (4)	3 (11.5)	
Genre					
Homme	17 (39)	19 (43)	6 (14)	2 (4)	ns
Femme	2 (50)	0	1 (25)	1 (25)	
Score de Child-Pugh					
A	9 (29)	15 (48.5)	6 (19.5)	1 (3)	0.04
B	9 (60)	4 (27)	0	2 (13)	
Valeurs Biologiques, n (%)					
Bilirubine médiane					
< 17 mg/L	9 (43)	6 (29)	4 (19)	2 (9)	ns
≥ 17 mg/L	9 (41)	9 (41)	3 (13.5)	1 (4.5)	
α-foetoprotéine médiane					
< 8.5 ng/ml	11 (42)	11 (42)	3 (11.5)	1 (3.5)	ns
≥ 8.5 ng/ml	8 (36.5)	8 (36.5)	4 (18)	2 (9)	
Caractéristiques tumorales, n (%)					
Nombre de CHC					
1	12 (52)	6 (26)	3 (13)	2 (9)	ns
≥ 2	7 (28)	13 (52)	4 (16)	1 (4)	
Taille du nodule principal					
≤ 3 cm	13 (46)	8 (29)	5 (18)	2 (7)	ns
> 3 cm	6 (30)	11 (55)	2 (10)	1 (5)	
Critères de Milan					
Oui	17 (42.5)	14 (35)	6 (15)	3 (15)	ns
Non	2 (25)	5 (62.5)	1 (12.5)	0	
Caractéristiques techniques, n (%)					
Nombre de procédures					
1	10 (48)	7 (33)	3 (14)	1 (5)	ns
≥ 2	9 (33)	12 (44)	4 (15)	2 (8)	
Succès technique					
Oui	19 (41)	19 (41)	6 (13)	2 (5)	0.02
Non	0	0	1 (50)	1 (50)	

Sélectivité					
Oui	17 (39)	19 (43)	6 (14)	2 (4)	ns
Non	2 (50)	0	1 (25)	1 (25)	
Utilisation de particules de taille différente					
Oui	8 (32)	9 (36)	6 (24)	2 (8)	0.04
Non	11 (52)	10 (58)	0	0	
Selon la taille des particules utilisées:					
• <i>Pour la 1ere procédure</i>					
100-300 μm	6 (67)	3 (33)	0	0	ns
300-500 μm	14 (36)	17 (44)	6 (15)	2 (5)	ns
500-700 μm	7 (30)	8 (35)	6 (26)	2 (9)	0.02
• <i>Pour toutes les procédures</i>					
100-300 μm	6 (43)	8 (57)	0	0	ns
300-500 μm	15 (36)	17 (40)	7 (17)	3 (7)	ns
500-700 μm	9 (33)	8 (30)	7 (26)	3 (11)	0.02

B. Histologique

L'ensemble des données concernant l'étude univariée des facteurs prédictifs de la nécrose tumorale est rapportée dans le tableau 7. Aucun critère démographique, biologique ne permet de prédire de manière significative la nécrose tumorale. Parmi les caractéristiques tumorales, seul le respect des critères de Milan est corrélé significativement à la nécrose tumorale. Sur le plan technique, aucun des facteurs étudiés n'apparaît comme étant corrélé de manière significative à la nécrose tumorale. La réponse radiologique selon les critères mRECIST, en 4 catégories, semble être corrélée à la nécrose tumorale mais de manière non significative ($p=0,06$). Par contre, une nécrose complète selon les critères mRECIST est reliée de manière significative à la nécrose tumorale ($p=0,03$).

Tableau 7. Facteurs prédictifs de la nécrose tumorale histologique

	Absence de nécrose (0%)	Nécrose non significative (<50%)	Nécrose partielle significative (50≤x<90%)	Nécrose quasi complète (≥90%)	Nécrose complète (100%)	p
Démographie, n (%)						
Age médian						
< 59 ans	6 (25)	4 (17)	5 (21)	2 (8)	7 (29)	ns
≥ 59 ans	7 (25)	4 (14)	7 (25)	5 (18)	5 (18)	
Genre						
Homme	13 (27)	7 (15)	11 (23)	7 (15)	10 (21)	ns
Femme	0	1 (25)	1 (25)	0	2 (50)	
Score de Child-Pugh						
A	9 (26)	6 (17)	7 (20)	5 (14)	8 (23)	ns
B	4 (27)	2 (13)	4 (27)	2 (13)	3 (20)	
Valeurs Biologiques, n (%)						
Bilirubine médiane						
< 17 mg/L	2 (9)	6 (26)	6 (26)	2 (9)	7 (30)	0.09
≥ 17 mg/L	9 (37)	2 (8)	5 (21)	4 (17)	4 (17)	
α-foetoprotéine médiane						
< 8.5 ng/ml	6 (22)	1 (3)	8 (30)	4 (15)	8 (30)	ns
≥ 8.5 ng/ml	7 (28)	7 (28)	4 (16)	3 (12)	4 (16)	
Caractéristiques tumorales n (%)						
Nombre de CHC						
1	6 (24)	4 (16)	7 (28)	2 (8)	6 (24)	ns
≥ 2	7 (26)	4 (15)	5 (18.5)	5 (18.5)	6 (22)	
Taille du nodule principal						
≤ 3 cm	9 (29)	6 (19)	6 (19)	3 (10)	7 (23)	ns
>3 cm	4 (19)	2 (9)	6 (29)	4 (19)	5 (24)	
CHC unique <5 cm						
Oui	0	2 (20)	4 (40)	0	4 (40)	0.09
No	13 (31)	6 (14)	8 (19)	7 (17)	8 (19)	
Critère de Milan						
Oui	10 (23)	8 (18.5)	11 (25.5)	3 (7)	11 (26)	0.02
Non	3 (33)	0	1 (11.5)	4 (44)	1 (11.5)	

Caractéristiques techniques, n (%)						
Nombre de procédures						
1	6 (24)	3 (12)	4 (16)	4 (16)	8 (32)	ns
≥2	7 (26)	5 (18)	8 (30)	3 (11)	4 (15)	
Succès technique						
Oui	13 (26)	7 (14)	11 (22)	7 (14)	12 (24)	ns
Non	0	1 (50)	1 (50)	0	0	
Sélectivité						
Oui	12 (25.5)	7 (15)	10 (21)	7 (15)	11 (23.5)	ns
Non	1 (20)	1 (20)	2 (40)	0	1 (20)	
Utilisation de particules de taille différente						
Oui	7 (27)	4 (15)	7 (27)	2 (8)	6 (23)	ns
Non	6 (25)	3 (12)	4 (17)	5 (21)	6 (25)	
Selon la taille des particules utilisées:						
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Pour la 1ere procédure</i> 						
100-300 μm	3 (25)	1 (8.5)	1 (8.5)	4 (33)	3 (25)	ns
300-500 μm	10 (25)	6 (15)	11 (27.5)	4 (10)	9 (22.5)	ns
500-700 μm	7 (29)	4 (17)	6 (25)	1 (4)	6 (25)	ns
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Pour toutes les procédures</i> 						
100-300 μm	3 (17.5)	2 (12)	4 (23.5)	4 (23.5)	4 (23.5)	ns
300-500 μm	10 (23)	7 (16)	12 (28)	5 (12)	9 (21)	ns
500-700 μm	8 (29)	6 (21)	7 (25)	1 (4)	6 (21)	ns
Réponse radiologique mRECIST n (%)						
PD	0	2 (67)	1 (33)	0	0	0.06
SD	4 (57)	1 (14)	2 (29)	0	0	
PR	5 (26)	3 (16)	6 (32)	3 (16)	2 (10)	
CR	4 (21)	1 (5)	3 (16)	3 (16)	8 (42)	

Réponse complète						
Oui	4 (21)	1 (5)	3 (16)	3 (16)	8 (42)	0.03
Non	9 (31)	6 (21)	9 (31)	3 (10)	2 (7)	
Caractéristiques histologiques, n (%)						
Tumeur infiltrante						
Oui	3 (34)	2 (22)	1 (11)	1 (11)	2 (22)	ns
Non	10 (23)	6 (14)	11 (26)	6 (14)	10 (23)	
Capsule						
Oui	1 (8)	1 (8)	2 (17)	2 (17)	6 (50)	ns
Non	12 (30)	7 (17.5)	10 (25)	5 (12.5)	6 (15)	
Invasion microvasculaire						
Oui	7 (32)	6 (27)	4 (18)	1 (4.5)	4 (18)	ns
Non	6 (20)	2 (6.5)	8 (27)	6 (20)	8 (27)	
Invasion macrovasculaire						
Oui	2 (50)	1 (25)	0	0	1 (25)	ns
Non	11 (23)	7 (15)	12 (25)	7 (15)	11 (30)	
Différenciation						
Bien différencié	3 (33)	1 (11)	3 (33)	1 (11)	1 (11)	ns
Moyennement ou indifférencié	10 (26)	6 (16)	8 (21)	6 (16)	8 (21)	

Dans les analyses multivariées, seule une réponse complète en imagerie selon les critères mRECIST apparaît comme étant un facteur prédictif positif de la nécrose tumorale histologique ($p=0.007$). Par contre, un nombre de tumeur supérieur à 3 apparaît comme étant un facteur prédictif négatif de la nécrose tumorale histologique. Les données de l'analyse multivariée des facteurs prédictifs de la nécrose tumorale histologique sont rapportées dans le tableau 8.

Tableau 8. Analyse multivariée par régressions multiples des facteurs prédictifs de la nécrose histologique

Variables	Coefficient de régression	Erreur standard	IC 95% Limite inférieure	IC 95% Limite supérieure	p
Bilirubine médiane	-0,6827261	0,3914459	-1,475871	0,1104187	0,089
Nombre de nodule >3	-1,28373	0,6307036	-2,561657	-5,803441E-03	0,049
CHC unique <5 cm	0,614454	0,5025443	-0,4037975	1,632706	0,23
Respect des critères de Milan	-0,4676507	0,5487894	-1,579604	0,6443024	0,40
Réponse mRECIST complète	1,134452	0,4003206	0,3233248	1,945578	0,007

VII. Suivi post chimioembolisation

Après un suivi moyen de 744 (± 434) jours après TH, 11(21%) patients sont décédés : 2 d'une récurrence tumorale (1 récurrence hépatique et 1 extra hépatique), 2 d'un choc septique, 1 d'une récurrence virale C avec décompensation hépatique, 2 d'un infarctus du myocarde, 1 d'une décompensation cardiaque, 1 d'une cholangite ischémique, 1 décès per opératoire par syndrome de reperfusion et 1 décès en post-opératoire immédiat sur arrêt cardio-respiratoire. Le taux de survie globale à 1 an est de $88\pm 5\%$, et à 2 ans de $77\pm 6\%$ (cf. figure 1). Après exclusion des 4 patients décédés dans les suites opératoires immédiates ou proches (dans les 3 mois post-opératoires), le taux de survie sans récurrence à 2 ans est de $80\pm 6\%$ (cf. figure 2).

Figure 1. Survie globale à 2 ans (n=52)

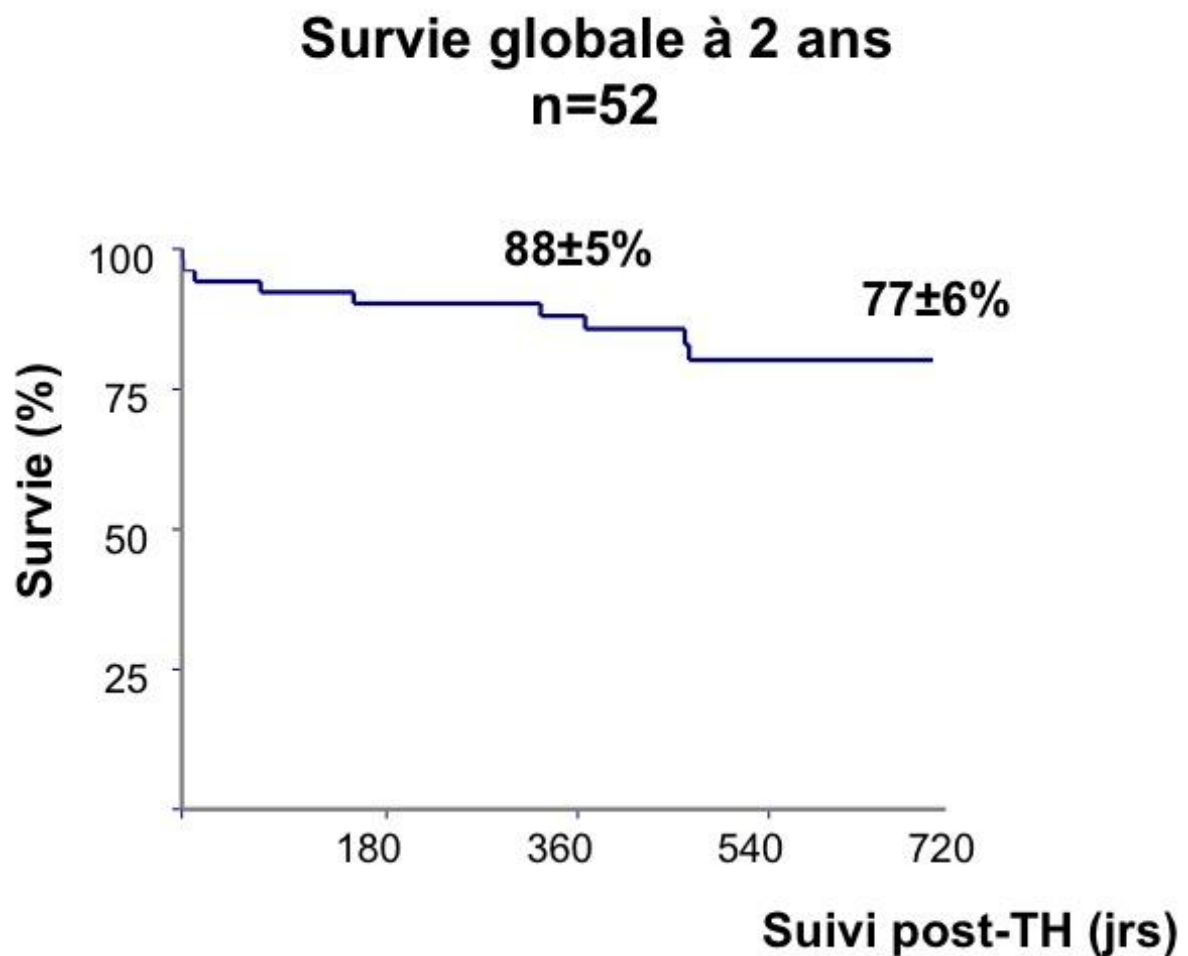
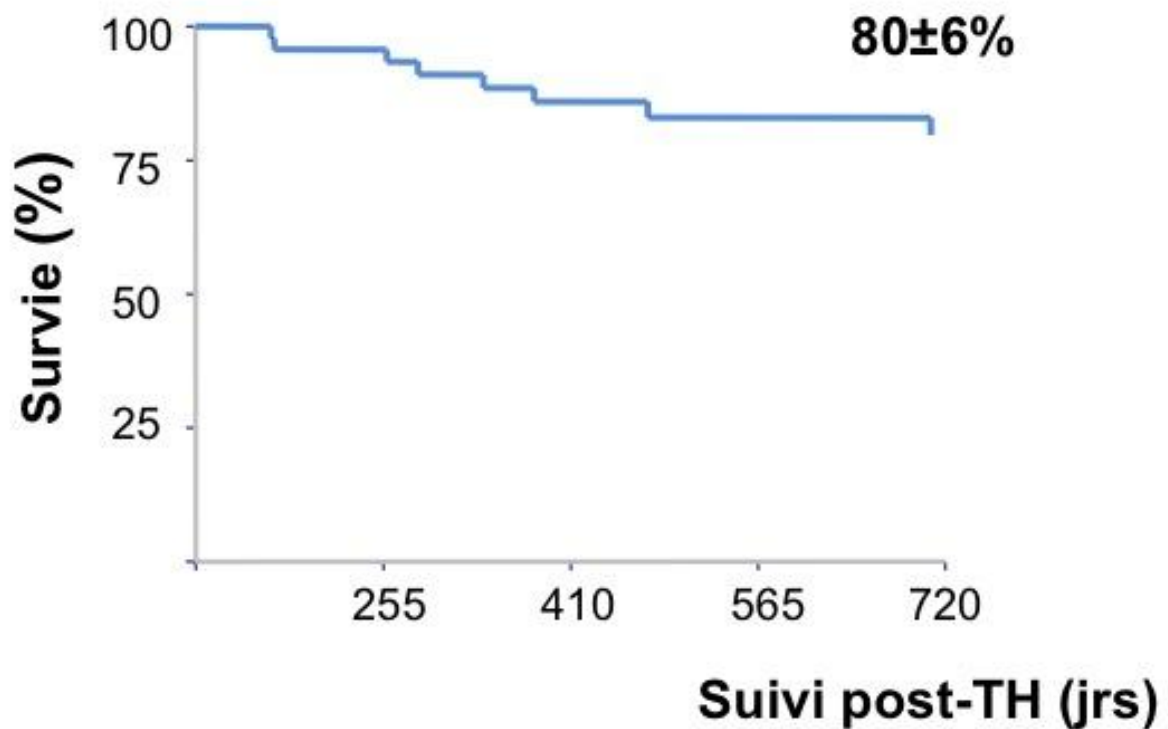


Figure 2. Survie sans récurrence à 2 ans après exclusion de la mortalité per et post opératoires (n=48)

**Survie sans récurrence à 2 ans (mortalité à M3 censurée)
n=48**



Dans l'analyse des facteurs prédictifs de la survie sans récurrence, seul le respect des critères de Milan est corrélé de manière significative à un meilleur taux de survie sans récurrence, $p=0,0002$ (cf. figure 3). Par contre, une réponse tumorale complète en imagerie, selon les critères mRECIST, n'apparaît pas comme étant corrélée significativement à la survie sans récurrence (cf. figure 4).

Figure 3. Survie sans récurrence à 2 ans, après exclusion de la mortalité per et post opératoires, en fonction du respect ou non des critères de Milan lors du bilan initial

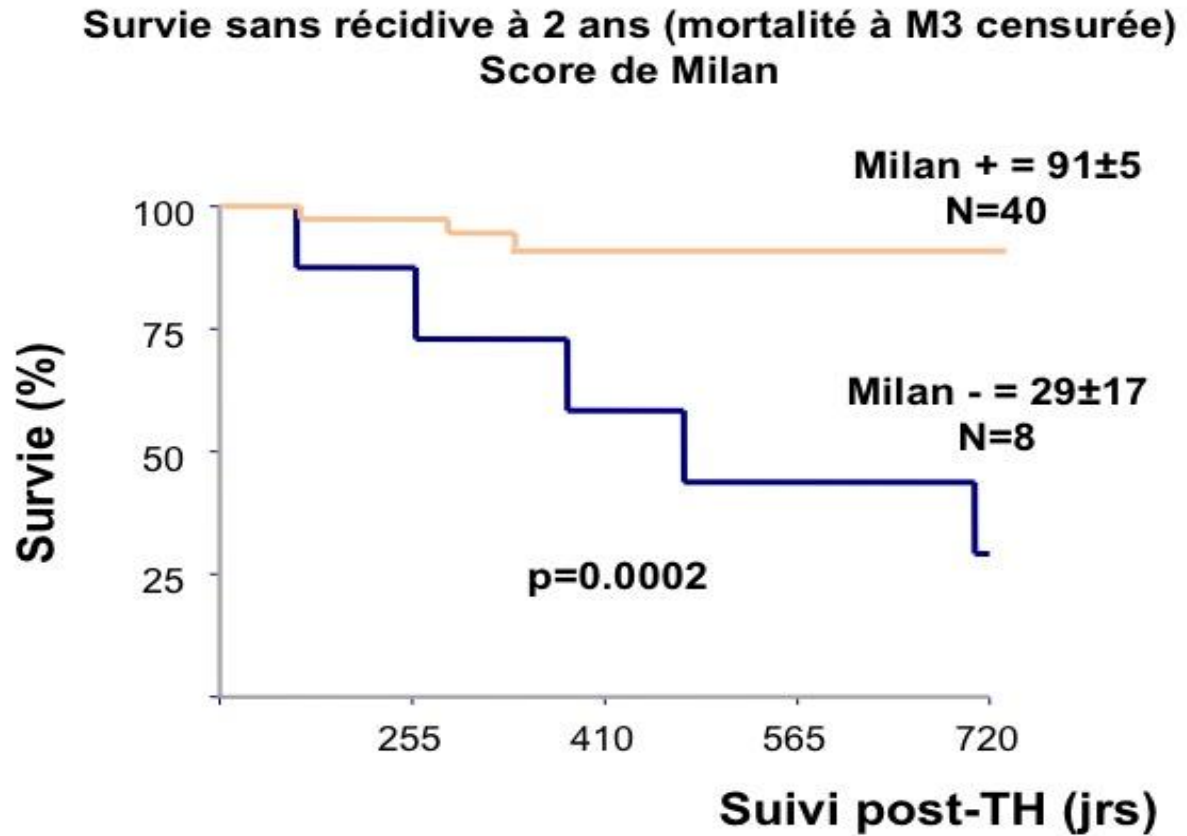
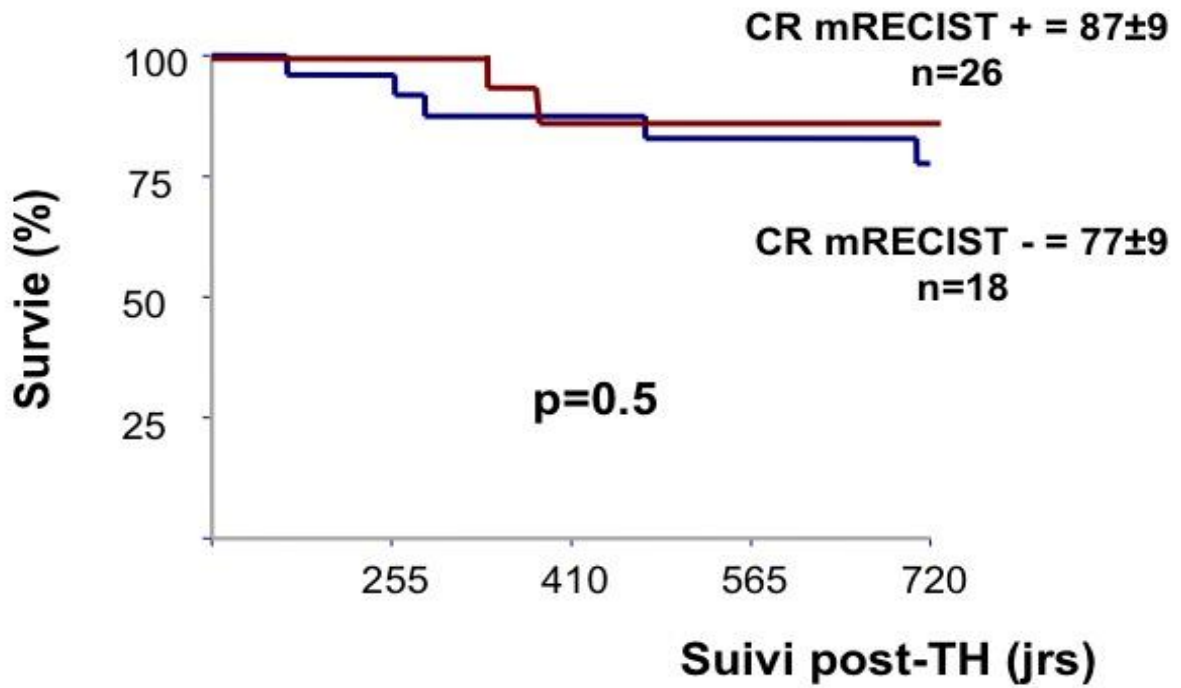


Figure 4. Survie sans récidence à 2ans, après exclusion de la mortalité per et post opératoire, en fonction de la réponse complète radiologique selon les critères mRECIST

**Survie sans récidence à 2 ans (mortalité à M3 censurée, n=48)
Complete Response mRECIST**



DISCUSSION

La majorité des centres de transplantation hépatique est confrontée, ces dernières années, au nombre croissant de patients porteurs de CHC et susceptibles d'être candidats à la transplantation hépatique (49,50). Les différentes modélisations statistiques se basant sur l'épidémiologie des CHC et sur l'évolution des indications de transplantation hépatique ont montré une progression inexorable de l'indication de transplantation pour CHC, majorant ainsi la pénurie de greffons disponibles par rapport au nombre de patients en attente de transplantation (51,52). La principale conséquence de cette tendance est, bien sûr, une augmentation du délai d'attente des patients sur liste de greffe, exposant ces derniers au risque de progression tumorale et de sortie de liste de greffe. Dans ce contexte, une optimisation de la gestion des candidats à la transplantation, porteurs de CHC, est souhaitée pour permettre un contrôle de la pathologie néoplasique et maintenir ainsi ces patients sur liste d'attente de transplantation. L'élaboration et l'évaluation de nouvelles stratégies visant la stabilisation ou le downstaging tumoral représentent un réel enjeu pour les cliniciens impliqués dans la gestion des candidats à la transplantation hépatique pour CHC (2,6,9,53).

Notre récente étude, dans laquelle nous nous sommes concentrés sur une nouvelle méthode de traitement d'attente ou de downstaging, la chimioembolisation DEBDOX, retrouve ces principaux résultats: (1) une réponse radiologique objective, selon les critères mRECIST, est retrouvée dans 80% des cas. (2) Ceci se traduit, sur le plan histologique, par une nécrose complète ou significative dans près de 2/3 des cas. (3) Différents facteurs, qu'ils soient démographiques (âge <59ans, score de Child A), techniques et notamment la non utilisation des particules 500-700µm, apparaissent comme étant des facteurs prédictifs significatifs de la réponse radiologique selon les critères mRECIST. (4) Seule une réponse complète en imagerie apparaît comme étant un facteur prédictif positif de la nécrose tumorale. Par contre, un nombre initial de lésion supérieur à 3 apparaît comme étant un facteur

prédictif négatif de la nécrose histologique. (5) Le taux de survie sans récurrence à 2 ans dans notre population est de 80%, avec une différence significative entre les patients respectant initialement les critères de Milan et ceux ne les respectant pas.

La chimioembolisation DEBDOX est une thérapie prometteuse du fait de sa capacité à délivrer localement, au plus proche de la lésion, une dose importante d'agent anti-tumoral, avec comme seule prérogative technique, un cathétérisme sélectif du pédicule vasculaire tumoral (24). La tolérance du patient vis-à-vis de cette procédure est, en général, satisfaisante, comme le montre l'étude PRECISION V, dans laquelle le profil d'innocuité des chimioembolisations DEBDOX est plus favorable que celui des chimioembolisations lipiodolées (27,28). Dans les années futures, va se poser la question du « comment traiter », de façon raisonnable et sûre, les patients présentant une fonction hépatique altérée, au delà d'un Child-Pugh B7, et il sera alors intéressant d'évaluer la tolérance chez ces patients des chimioembolisations DEBDOX comparativement aux chimioembolisations lipiodolées.

L'objectif primaire du traitement d'attente est d'induire une nécrose tumorale suffisante afin de contrôler la maladie néoplasique et maintenir les patients sur liste d'attente dans les critères de transplantabilité. Dans l'ensemble de notre cohorte d'étude, un taux de nécrose tumorale $\geq 90\%$ est retrouvé dans 37% des cas, ce qui apparaît comparable avec la littérature, notamment l'étude d'Alba et al., qui retrouve une nécrose tumorale d'au moins 90% pour 38% des nodules tumoraux (54).

Notre taux de nécrose tumorale complète apparaît légèrement inférieur à celui retrouvé dans l'étude de Bargellini et al., puisqu'il est évalué à 23% dans notre étude contre 38% dans la leur (37). Cependant, contrairement à la plupart des autres études, notre analyse histologique de la nécrose tumorale regroupait l'ensemble des lésions tumorales traitées, et nous avons décidé de présenter les résultats comme un taux de nécrose pour chaque patient (moyenne des taux de nécrose des lésions traitées) plutôt qu'un taux pour chaque nodule, ce qui explique, au moins en partie, la différence avec les autres études.

Sur le plan radiologique, plusieurs études, dont la notre publiée récemment, rapportent une corrélation significative entre le taux de nécrose tumorale

histologique et la réponse radiologique selon les critères mRECIST, au contraire des critères RECIST (36,38). C'est pourquoi, dans notre étude, seule la réponse mRECIST a été évaluée. Ainsi, nous retrouvons une réponse objective dans 80% des cas, dont la moitié de réponse complète. Ces résultats apparaissent supérieurs à ceux retrouvés dans l'étude PRECISION V, dans laquelle une OR est retrouvée dans 51,6% des cas avec 26.9% de CR mais selon les critères EASL et non les critères mRECIST (27). Quant à Bargellini et al., ils retrouvent des résultats similaires dans leur analyse de la réponse tumorale aux chimioembolisations (lipiodolées et DEBDOX confondues), avec un taux de OR de 78,1% pour un taux de CR de 48,3% (37). Par ailleurs nous confirmons, à nouveau dans notre étude, la relation qui existe entre les critères mRECIST et la nécrose tumorale histologiques puisqu'une réponse complète en imagerie apparaît comme étant un facteur prédictif positif significatif de la nécrose tumorale.

Avant de développer et d'étendre l'utilisation de cette technique, il était nécessaire de rechercher d'autres facteurs prédictifs de la réponse tumorale aux chimioembolisations DEBDOX ; tant sur le plan « caractéristiques démographiques ou tumorales initiales », afin d'améliorer la sélection des patients pouvant bénéficier de ce type de traitement d'attente, que sur le plan technique, afin d'optimiser les procédures de chimioembolisation DEBDOX. Dans notre étude, une atteinte hépatique peut sévère (score de Child-Pugh A) est corrélée à une meilleure réponse tumorale sur le plan radiologique. Ces données semblent discordantes avec les résultats des analyses secondaires de l'étude PRECISION V, puisque, dans cette étude, le taux de réponse objective et de stabilité lésionnelle apparaissait plus élevé pour les patients présentant une maladie plus évoluée (Child Pugh B, atteinte bilobaire, maladie récidivante) (27). Cependant ce paramètre n'apparaît plus significatif dans notre analyse multivariée. D'autres études semblent donc nécessaires pour préciser et affiner la population cible des chimioembolisations DEBDOX. Par contre, il apparaît que le nombre de tumeurs initial, lors de la décision de traitement d'attente, est un facteur prédictif de la nécrose histologique. Mais à ce jour, il n'existe pas, dans la littérature, de données solides concernant l'étude des facteurs prédictifs de la nécrose tumorale sur le plan histologique.

Sur le plan technique, les résultats de notre étude semblent cohérents avec les données de la littérature. En effet, l'utilisation des particules de gros calibres est

corrélée, de manière significative, avec une moins bonne réponse tumorale radiologique. Dans l'étude de Prajapati et al., des meilleurs taux de survie sont retrouvés chez les patients ayant reçu des particules Dc Beads de 100-300µm comparativement à ceux ayant reçus des particules de 300-500µm et 500-700µm (43). De même, Amesur montre, dans son étude, une meilleure dévascularisation tumorale, sur le plan radiologique, avec l'utilisation des particules 100-300µm comparativement aux autres diamètres (44). Nous ne retrouvons pas, dans notre étude, de corrélation significative entre la réponse tumorale radiologique ou histologique avec l'emploi de particules de cette taille mais on remarque que la réponse tumorale, suite à l'emploi de ces particules de 100-300 µm de diamètre, est dans 100% des cas soit une réponse complète soit partielle. Cependant, ce résultat n'apparaît pas statistiquement significatif. Ceci peut s'expliquer par une modification des pratiques au sein de notre institution durant la durée de l'inclusion avec un passage progressif de l'emploi de particules 300-500µm et 500-700µm à l'usage unique de particules 100-300µm.

Les taux de survie de notre population sont concordants avec ceux retrouvés dans la littérature. En effet, le taux de survie globale à 1 an est de 88% dans notre étude et apparaît comparable au 85,8% de survie globale à 1 an des patients transplantés pour CHC, rapporté dans le rapport 2013 d'activité de l'agence de biomédecine. Le taux de survie sans récurrence à 2 ans apparaît également en adéquation avec les données de la littérature. Ainsi Nicolini retrouve un taux de survie sans récurrence à 3ans après DEBDOX de 87,4% (55). Ce taux de survie apparaît, dans notre étude, corrélé au respect ou non des critères de Milan. Ceci est également retrouvé dans l'étude de Nicolini, dans laquelle le respect des critères de Milan est un facteur prédictif de la récurrence tumorale post transplantation tout comme la réalisation d'une chimioembolisation DEBDOX plutôt que lipiodolée (55).

CONCLUSION

Dans notre étude, nous confirmons la relation statistiquement significative qui relie les critères mRECIST et la nécrose tumorale histologique puisque une réponse radiologique complète est un facteur prédictif de cette nécrose tumorale. Certains paramètres techniques, notamment la taille des particules employées, semblent corrélés à la nécrose histologique. Il apparaît également que le nombre de lésions initiales serait un facteur prédictif négatif de la nécrose histologique. Cependant, aucun de ces facteurs n'apparaît corrélés à la survie sans récurrence après transplantation, qui reste l'objectif prioritaire. Il apparaît nécessaire que d'autres études, de puissance statistique supérieure, s'attardent sur ce point afin d'améliorer la sélection des patients candidats à ces traitements d'attente ou de downstaging et également d'optimiser la technique de ces traitements.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet*. Mar 31;379(9822):1245–55.
2. De Lope CR, Tremosini S, Forner A, Reig M, Bruix J. Management of HCC. *J Hepatol*. 2012;56 Suppl 1:S75–87.
3. ir_2011_resultats.pdf [Internet]. [cited 2013 Aug 2]. Available from: http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/ir_2011_resultats.pdf
4. Clavien P-A, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):e11–e22.
5. Md JB, Md BIC, Md PDG, Md RL, Md RTP. Treatment before Liver Transplantation for HCC. *Ann Surg Oncol*. 2008 Apr 1;15(4):993–1000.
6. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012 Apr;56(4):908–43.
7. Chan K-M, Yu M-C, Chou H-S, Wu T-J, Lee C-F, Lee W-C. Significance of Tumor Necrosis for Outcome of Patients with Hepatocellular Carcinoma Receiving Locoregional Therapy Prior to Liver Transplantation. *Ann Surg Oncol*. 2011 May 17;18(9):2638–46.
8. Lubienski A. Hepatocellular carcinoma: interventional bridging to liver transplantation. *Transplantation*. 2005 Sep 27;80(1 Suppl):S113–119.
9. Toso C, Mentha G, Kneteman NM, Majno P. The place of downstaging for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2010 Jun;52(6):930–6.
10. Leung JY, Zhu AX, Gordon FD, Pratt DS, Mithoefer A, Garrigan K, et al. Liver transplantation outcomes for early-stage hepatocellular carcinoma: Results of a multicenter study. *Liver Transpl*. 2004;10(11):1343–54.
11. Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Validation of the UCSF-Expanded Criteria Based on Preoperative Imaging. *Am J Transplant*. 2007;7(11):2587–96.
12. Ito T, Takada Y, Ueda M, Haga H, Maetani Y, Oike F, et al. Expansion of selection criteria for patients with hepatocellular carcinoma in living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007;13(12):1637–44.
13. Herrero JI, Sangro B, Pardo F, Quiroga J, Iñarrairaegui M, Rotellar F, et al. Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma across Milan criteria. *Liver Transpl*. 2008;14(3):272–8.
14. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2009 Jan;10(1):35–43.
15. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Model Including α -Fetoprotein Improves the Performance of Milan Criteria. *Gastroenterology*. 2012 Oct;143(4):986–994.e3.
16. Otto G, Schuchmann M, Hoppe-Lotichius M, Heise M, Weinmann A, Hansen T, et al. How to decide about liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: Size and

- number of lesions or response to TACE? *J Hepatol* [Internet]. [cited 2013 Jul 8]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827813002560>
17. Bargellini I, Vignali C, Cioni R, Petruzzi P, Cicorelli A, Campani D, et al. Hepatocellular Carcinoma: CT for Tumor Response after Transarterial Chemoembolization in Patients Exceeding Milan Criteria—Selection Parameter for Liver Transplantation. *Radiology*. 2010 Apr 1;255(1):289–300.
 18. Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, Trevisani F, Cescon M, Ercolani G, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Results of Down-Staging in Patients Initially Outside the Milan Selection Criteria. *Am J Transplant*. 2008;8(12):2547–57.
 19. Yao FY, Hirose R, LaBerge JM, Davern TJ, Bass NM, Kerlan RK, et al. A prospective study on downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005;11(12):1505–14.
 20. Yao FY, Kerlan RK, Hirose R, Davern TJ, Bass NM, Feng S, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: An intention-to-treat analysis. *Hepatology*. 2008;48(3):819–27.
 21. Cescon M, Cucchetti A, Ravaioli M, Pinna AD. Hepatocellular carcinoma locoregional therapies for patients in the waiting list. Impact on transplantability and recurrence rate. *J Hepatol*. 2013 Mar;58(3):609–18.
 22. Cucchetti A, Cescon M, Bigonzi E, Piscaglia F, Golfieri R, Ercolani G, et al. Priority of candidates with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation can be reduced after successful bridge therapy. *Liver Transpl*. 2011;17(11):1344–54.
 23. 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(5):665–71.
 24. Kettenbach J, Stadler A, Katzler I v, Scherthaner R, Blum M, Lammer J, et al. Drug-Loaded Microspheres for the Treatment of Liver Cancer: Review of Current Results. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008 May 1;31(3):468–76.
 25. Hong K, Khwaja A, Liapi E, Torbenson MS, Georgiades CS, Geschwind J-FH. New Intra-arterial Drug Delivery System for the Treatment of Liver Cancer: Preclinical Assessment in a Rabbit Model of Liver Cancer. *Clin Cancer Res*. 2006 Apr 15;12(8):2563–7.
 26. Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: Efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol*. 2007 Mar;46(3):474–81.
 27. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective Randomized Study of Doxorubicin-Eluting-Bead Embolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Results of the PRECISION V Study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010 Feb 1;33(1):41–52.
 28. Vogl TJ, Lammer J, Lencioni R, Malagari K, Watkinson A, Pilleul F, et al. Liver, Gastrointestinal, and Cardiac Toxicity in Intermediate Hepatocellular Carcinoma Treated With PRECISION TACE With Drug-Eluting Beads: Results From the PRECISION V Randomized Trial [Internet]. 2012 [cited 2013 Jul 9]. Available from: <http://www.ajronline.org/doc-distant.univ-lille2.fr/doi/abs/10.2214/AJR.10.4379>
 29. Song MJ, Chun HJ, Song DS, Kim HY, Yoo SH, Park C-H, et al. Comparative study between doxorubicin-eluting beads and conventional transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012 décembre;57(6):1244–50.
 30. Skowasch M, Schneider J, Otto G, Weinmann A, Woerns MA, Dueber C, et al. Midterm follow-up after DC-BEADTM-TACE of Hepatocellular Carcinoma (HCC). *Eur J Radiol*. 2012 décembre;81(12):3857–61.
 31. Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, Lope CR de, Tremosini S, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol*. 2012

- juin;56(6):1330–5.
32. Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, Bouma E, Koskinas J, Stefanidou A, et al. Chemoembolization With Doxorubicin-Eluting Beads for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Five-Year Survival Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012 Oct 1;35(5):1119–28.
 33. Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, Pomoni A, Dourakis S, Spyridopoulos T, et al. Prospective Randomized Comparison of Chemoembolization with Doxorubicin-Eluting Beads and Bland Embolization with BeadBlock for Hepatocellular Carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010 Jun 1;33(3):541–51.
 34. Shim JH, Lee HC, Kim S-O, Shin YM, Kim KM, Lim Y-S, et al. Which Response Criteria Best Help Predict Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma Following Chemoembolization? A Validation Study of Old and New Models. *Radiology*. 2012 Feb 1;262(2):708–18.
 35. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010 Feb;30(1):52–60.
 36. Odisio BC, Galastri F, Avritscher R, Afonso BB, Segatelli V, Felga GEG, et al. Hepatocellular Carcinomas within the Milan Criteria: Predictors of Histologic Necrosis after Drug-eluting Beads Transarterial Chemoembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013 Oct 23;
 37. Bargellini I, Bozzi E, Campani D, Carrai P, De Simone P, Pollina L, et al. Modified RECIST to assess tumor response after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: CT-pathologic correlation in 178 liver explants. *Eur J Radiol*. 2013 May;82(5):e212–218.
 38. Pauwels X, Azahaf M, Lassailly G, Sergent G, Buob D, Truant S, et al. Drug-Eluting Beads Loaded With Doxorubicin (DEBDOX) Chemoembolisation Before Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: An Imaging/Histologic Correlation Study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014 Oct 24;
 39. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology*. 2011;53(3):1020–2.
 40. Malagari K, Pomoni M, Spyridopoulos TN, Moschouris H, Kelekis A, Dourakis S, et al. Safety Profile of Sequential Transcatheter Chemoembolization with DC Bead™: Results of 237 Hepatocellular Carcinoma (HCC) Patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011 Aug 1;34(4):774–85.
 41. Lencioni R, Baere T de, Burrel M, Caridi JG, Lammer J, Malagari K, et al. Transcatheter Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Doxorubicin-loaded DC Bead (DEBDOX): Technical Recommendations. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012 Oct 1;35(5):980–5.
 42. Padia SA, Shivaram G, Bastawrous S, Bhargava P, Vo NJ, Vaidya S, et al. Safety and efficacy of drug-eluting bead chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comparison of small- versus medium-size particles. *J Vasc Interv Radiol Jvir*. 2013 Mar;24(3):301–6.
 43. Prajapati HJ, Xing M, Spivey JR, Hanish SI, El-Rayes BF, Kauh JS, et al. Survival, efficacy, and safety of small versus large doxorubicin drug-eluting beads TACE chemoembolization in patients with unresectable HCC. *Ajr Am J Roentgenol*. 2014 Dec;203(6):W706–714.
 44. Amesur NB, Zajko AB, Carr BI. Chemo-embolization for unresectable hepatocellular carcinoma with different sizes of embolization particles. *Dig Dis Sci*. 2008 May;53(5):1400–4.
 45. Ernst O, Sergent G, Mizrahi D, Delemazure O, Paris JC, L'Herminé C. Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial chemoembolization: comparison of planned periodic chemoembolization and chemoembolization based on tumor response. *Ajr Am J Roentgenol*. 1999 Jan;172(1):59–64.

46. El-Gazzaz G, Sourianarayanane A, Menon KVN, Sanabria J, Hashimoto K, Quintini C, et al. Radiologic-histological correlation of hepatocellular carcinoma treated via pre-liver transplant locoregional therapies. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int Hbpd Int*. 2013 Feb;12(1):34–41.
47. Forner A, Ayuso C, Varela M, Rimola J, Hessheimer AJ, de Lope CR, et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer*. 2009 Feb 1;115(3):616–23.
48. Kim BK, Kim KA, Park JY, Ahn SH, Chon CY, Han K-H, et al. Prospective comparison of prognostic values of modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours with European Association for the Study of the Liver criteria in hepatocellular carcinoma following chemoembolisation. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2013 Mar;49(4):826–34.
49. Adam R, Karam V, Delvart V, O’Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol*. 2012 Sep;57(3):675–88.
50. CANCERmondial [Internet]. [cited 2014 Mar 6]. Available from: http://www-dep.iarc.fr/CIN_glossary.htm
51. Deuffic-Burban S, Mathurin P, Rosa I, Bouvier A-M, Cannesson A, Mourad A, et al. Impact of emerging hepatitis C virus treatments on future needs for liver transplantation in France: A modelling approach. *Dig Liver Dis*. 2014 février;46(2):157–63.
52. Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology*. 2010 Feb;138(2):513–521, 521.e1–6.
53. Ishizaki Y, Kawasaki S. The evolution of liver transplantation for hepatocellular carcinoma (past, present, and future). *J Gastroenterol*. 2008 Jan 1;43(1):18–26.
54. Alba E, Valls C, Dominguez J, Martinez L, Escalante E, Lladó L, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma on the waiting list for orthotopic liver transplantation. *Ajr Am J Roentgenol*. 2008 May;190(5):1341–8.
55. Nicolini D, Svegliati-Baroni G, Candelari R, Mincarelli C, Mandolesi A, Bearzi I, et al. Doxorubicin-eluting bead vs conventional transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *World J Gastroenterol Wjg*. 2013 Sep 14;19(34):5622–32.

AUTEUR : Nom : PAUWELS

Prénom : Xavier

Date de Soutenance : 14/04/2015

Titre de la Thèse :

CHIMIOEMBOLISATION AUX MICROPARTICULES DC BEADS CHARGEES EN DOXORUBICINE (DEBDOX) DES CARCINOMES HEPATOCELLAIRES AVANT TRANSPLANTATION HEPATIQUE : ETUDE DE LA REPONSE RADIO-HISTOLOGIQUE ET DES FACTEURS PREDICTIFS DE LA REPONSE TUMORALE

Thèse - Médecine - Lille 2015

Cadre de classement : Radiologie Interventionnelle

DES + spécialité : Radiodiagnostic et Imagerie médicale

Mots-clés : Carcinome hépatocellulaire – Transplantation hépatique – Chimioembolisation artérielle– Drug eluting Beads – réponse tumorale histologique

Résumé :

Contexte : La chimioembolisation aux particules Dc Beads chargées en Doxorubicine (DEBDOX) est une technique prometteuse, comme traitement d'attente avant transplantation pour carcinome hépatocellulaire (CHC), permettant un apport locorégional d'agent cytotoxique à la tumeur. Les objectifs sont d'évaluer la réponse tumorale radio-histologique, son impact sur la survie et la récurrence post transplantation ainsi que rechercher des facteurs prédictifs de cette réponse tumorale. **Méthode** : Tous les patients consécutifs ayant reçu une chimioembolisation DEBDOX avant transplantation hépatique ont été inclus. La réponse tumorale était évaluée, sur le plan radiologique, par les critères mRECIST, et sur le plan histologique par la nécrose tumorale. Les facteurs démographiques, tumoraux, techniques et radiologiques ont été corrélés aux réponses radiologiques et histologiques afin de déterminer les facteurs prédictifs de la réponse tumorale. Le suivi des patients avec recueil des cas de récurrence a été réalisé de manière rétrospective. **Résultats** : 52 patients ont bénéficié de 87 chimioembolisations ciblant 69 CHC. 38 (80%) patients ont présenté une réponse objective dont 19 une réponse complète. Une nécrose quasi complète ($\geq 90\%$) ou complète est observée dans 19 (37%) cas. Différents facteurs, qu'ils soient démographiques (âge < 59 ans, score de Child A), techniques et notamment la non utilisation des particules 500-700 μm , apparaissent comme étant des facteurs prédictifs significatifs de la réponse radiologique selon les critères mRECIST. Mais seule une réponse complète en imagerie est un facteur prédictif de la nécrose tumorale. Le taux de survie sans récurrence à 2 ans est de $80 \pm 6\%$, et est corrélé significativement au respect des critères de Milan ($p=0,0002$). **Conclusion** : Nos données confirment l'efficacité des chimioembolisations DEBDOX comme traitement d'attente ainsi que la relation étroite entre la réponse radiologique mRECIST et la nécrose tumorale.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Olivier ERNST

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Emmanuel BOLESLAWSKI

Madame le Docteur Géraldine SERGENT

Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY