

La chimio embolisation dans le traitement du carcinome hépatocellulaire: doit-on switcher vers les particules chargées dans nos contrées ? A propos de 102 procédures d'un centre de radiologie Nord-africain

Chemo-embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: should we switch to charged particles in our countries? About 102 procedures of a North African radiology center

Leila Ben Farhat Charrada¹, Hayfa Romdhane², Zeineb Mzoughi³, Meriem Cheikh², Ghofrane Talbi³, Ines Marzouk¹

1-Service de radiologie diagnostique et interventionnelle, CHU Mongi Slim La Marsa, Faculté de Médecine de Tunis, Université Tunis El Manar

2- Service de gastro-entérologie CHU Mongi Slim La Marsa, Faculté de Médecine de Tunis, Université Tunis El Manar

3- Service de chirurgie digestive et hépatobiliaire, CHU Mongi Slim La Marsa, Faculté de Médecine de Tunis, Université Tunis El Manar

RÉSUMÉ

Introduction: Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est un problème de santé publique dans les pays africains. La chimio embolisation (CE) représente parfois l'unique alternative thérapeutique. Deux techniques peuvent être proposées : la CE lipiodolée et la CE avec des microparticules chargées.

L'objectif de notre travail était de comparer les résultats en terme d'efficacité de traitement, de morbidité et de survie de la CE lipiodolée à l'utilisation des particules microchargées.

Méthodes: Nous avons mené une étude rétrospective sur 5 ans, incluant 62 patients porteurs de CHC, adressé par plusieurs centres hospitaliers tunisiens au centre de radiologie interventionnelle. L'efficacité du traitement a été évaluée pour les patients par la réalisation 4 à 6 semaines après l'acte d'un examen tomodensitométrique. Nous avons utilisé les critères "European Association for the Study of the Liver" pour l'évaluation du résultat thérapeutique.

Résultats: Un total de 102 séances de CE a été réalisé. Il s'agissait d'une CE aux microparticules chargées dans 70 cas (68,6%) et d'une CE lipiodolée dans 32 cas (31,3%). Le cathétérisme était non sélectif dans 45 procédures, sélectif dans 42 procédures et hypersélectif dans 15 procédures. Un total de réponse objective à 51,6% a été obtenu. La différence était non significative entre les deux techniques de CE en terme de réponse complète, objective et de survenue des complications. Le taux de survie moyenne était de 30 ± 4 mois toutes techniques confondues, sans différence statistiquement significative en terme de délai de survie sans récurrence entre les deux techniques de CE.

Conclusion: L'efficacité, la morbidité et la survie des deux techniques de CE au lipiodol ou aux particules microchargées sont comparables. La sélectivité de la technique est à prendre en considération.

Dans un souci économique en matière de santé, la CE lipiodolée semble plus adaptée au contexte des pays africains en voie développement.

Mots-clés

Carcinome hépatocellulaire, chimioembolisation, complications, imagerie, survie.

SUMMARY

Background: Hepatocellular carcinoma (HCC) is a public health problem in african countries. The chemoembolization (CE) could represent the only therapeutic strategy. Two methods can be proposed: charged microparticles and lipiodol chemoembolization.

The purpose of this study was to compare results, morbidity and survival between charged microparticles and lipiodol chemoembolization.

Methods : A 5 years retrospective, study was conducted including 62 patients with HCC treated by chemoembolization. The efficacy of the treatment was evaluated for patients by performing a computed tomography four to six weeks after the act. We used « European Association for Study of the Liver » criteria to evaluate the therapeutic outcome.

Results : A total of 102 sessions of chemoembolization were performed. This was a with charged microparticles in 70 cases (68.6%) and lipiodol chemoembolization in 32 cases (31.3 %). The difference was not significant between the two CE techniques (lipiodol and charged microparticles) in terms of complete and objective response and complications. The mean survival rate was 30 months $\pm$ 4 for all techniques combined, with no statistically significant difference in terms of survival time without recurrence between the two chemoembolization techniques.

Conclusion: The efficacy, morbidity and survival of the two CE techniques to lipiodol or microfilled particles are comparable. The selectivity of the technique is to be taken into consideration.

For economic health purposes, the CE lipiodolée appears to be more adapted to the context of the developing African countries.

Key- words

Hepatocellular carcinoma, chemoembolization, imaging, survival rate

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) représente un problème de santé publique dans les pays africains, de par l'endémie d'infection virale B en particulier [1, 2]. La chimio embolisation (CE) constitue un traitement palliatif permettant une augmentation démontrée de la survie. Elle peut représenter l'unique alternative thérapeutique [3]. Deux techniques sont disponibles sur le marché: la CE au lipiodol et la CE aux particules chargées, plus récente. Les deux techniques ont fait la preuve de leur efficacité. La chimioembolisation aux particules microchargées réputée plus efficace est également plus couteuse. Vu les besoins en économie de santé dans nos contrées, le lipiodol, moins cher, serait plus adapté, à efficacité et résultats égaux. L'objectif de notre travail était de comparer les résultats en terme d'efficacité de traitement, de morbidité et de survie de la CE lipiodolée à l'utilisation des particules microchargées.

MÉTHODES

Nous avons mené une étude rétrospective sur une période allant de Janvier 2011 à Septembre 2016. Notre étude a inclus les patients ayant un CHC, adressés par différents centres hospitaliers tunisiens et traités par CE dans le service de radiologie interventionnelle.

Le diagnostic de CHC a été retenu sur des critères radiologiques chez les patients cirrhotiques et sur les données de la ponction hépatique en l'absence de signes typiques radiologiques et chez les non cirrhotiques. Deux types de traitement endovasculaire étaient réalisés: CE aux microparticules chargées et CE conventionnelle ou lipiodolée. Les microparticules chargées type DC-Beads et de type Hépasphères ont été utilisées dans la majorité des procédures (n=68). Les agents d'embolisation type Embosphère ont été utilisés dans toutes les CE lipiodolées (n=32). Les molécules de chimiothérapie utilisées étaient la cisplatine et la doxorubicine. Nous avons également comparé les résultats selon le type de cathétérisme effectué

Une évaluation thérapeutique par une tomодensitométrie (TDM) hépatique a été réalisée 4 à 6 semaines après l'acte. Nous avons utilisé les critères de l' European Association for the Study of the Liver (EASL) [4] et modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) [5] pour définir la réponse au traitement.

Pour les variables qualitatives, un calcul des fréquences et des fréquences relatives a été réalisé. Pour les variables quantitatives, un calcul de moyennes et de l'étendue a été réalisé. L'efficacité des deux techniques de CE a été évaluée en comparant la réponse complète et objective selon la technique utilisée (lipiodol et microparticules chargées).

La comparaison des valeurs qualitatives a été faite à l'aide du test du Chi-deux. La survie moyenne et le délai de récurrence a été calculé par la méthode de Kaplan-Meier.

Le seuil de significativité était fixé à 0,05.

RÉSULTATS

Population étudiée

Nous avons colligé 62 patients. Les données épidémiologiques, clinico-biologiques et radiologiques des patients inclus sont détaillées dans le tableau I. Les deux groupes de patients CE au Lipiodol versus particules chargées étaient comparables par rapport à tous les critères du tableau I, mis à part le stade de Child Pugh. Il y avait significativement plus de patients CHILD A dans le groupe CE lipiodolée.

Tableau 1: Caractéristiques générales des patients

Paramètres	n (fréquence)
Age moyen (ans)	62 [17-80]
Sexe masculin	43 (69,4%)
Cirrhose	60 (96,7%)
Etiologie de la cirrhose	
Virale C	26 (43,3%)
Virale B	24 (40%)
Coinfection B-C	1 (1,6%)
Wilson	1 (1,6%)
Syndrome de Budd Chiari	1 (1,6%)
Cryptogénique	7 (11,6%)
Child-Pugh	
Classe A	39 (65%)
Classe B	21 (35%)
Taux d'AFP élevé	56 (90,3%)
Taille moyenne du CHC (mm)	63 [19-180]
Nombre des nodules de CHC	
Unique	40%
Deux	22,5%
Trois	16,5%
Multifocal	21%
Localisation du CHC	
Lobe droit	64,5%
Lobe gauche	13%
Bilobaire	22,5%
Thrombose porte	
Droite	5 (7,8%)
Gauche	3 (4,6%)

Un total de 102 séances de traitement intra-artériel a été réalisé. Il s'agissait d'une CE aux microparticules chargées dans 70 cas (68,6%) et d'une CE lipiodolée dans 32 cas (31,3%).

Un cathétérisme non sélectif a été réalisé dans 44,1% des cas, un cathétérisme sélectif a été réalisé dans 41,2% des cas et un cathétérisme hyper sélectif dans 14,7 % des cas.

Les molécules de chimiothérapie utilisées ont été la cisplatine et la doxorubicine dans respectivement 13,7% et 86,2% des cas.

La chimioembolisation a été combinée à d'autres traitements dans 7 cas. Elle a été utilisée en association avec le sorafénib dans 3 cas. La CE a été suivie dans un 2^{ème} temps par un traitement curatif chez 3 patients: deux

par radiofréquence et un par alcoolisation. Elle a permis d'obtenir une réduction du volume tumoral chez ces 3 patients. Une CE sélective aux microparticules chargées après une hépatectomie gauche pour un volumineux CHC a été réalisée chez un patient. Une récurrence sous forme multi-focale a été cependant observée 13 mois après la cure.

Evaluation de l'efficacité thérapeutique

L'efficacité du traitement a été évaluée pour tous les patients par la réalisation d'un examen TDM 4 à 6 semaines après l'acte. A la suite de la première séance, une réponse complète a été notée dans 19,3% des cas, une réponse partielle a été notée dans 41,9% soit une réponse objective dans 61,2% des cas. La réponse globale a été également évaluée: une réponse complète a été obtenue chez 8 patients (12,9%) et une réponse partielle chez 24 patients (38,7%), soit une réponse objective de 51,6%. Quatorze malades (22,5%) ont eu au moins une réponse complète au cours des différentes cures et 30 malades (48,3%) ont eu au moins une réponse partielle. Quarante-quatre malades (70,9%) ont eu au moins une réponse objective.

La réponse objective a été de 53,1% pour la CE conventionnelle et de 62% pour la CE avec les microparticules chargées. L'analyse statistique n'a pas trouvé de différence significative entre la CE aux microparticules chargées et la CE lipiodolée concernant la réponse tumorale. Cependant, les cathétérismes sélectif et hyper sélectif ont permis d'obtenir une meilleure réponse par rapport au cathétérisme non sélectif ($p=0,03$).

Morbidité de la chimio embolisation

Les complications survenues au décours des séances de CE sont résumées dans le tableau II. La principale complication notée a été le syndrome post-CE. Nous n'avons pas noté de différence significative dans le taux global de complications entre les deux techniques de CE utilisées ($p=0,3$). Le syndrome post-embolisation est survenu plus fréquemment en cas de CE lipiodolée (9/11) responsable d'une durée d'hospitalisation plus longue.

Tableau 2: Complications de la chimio embolisation

Complications	n (fréquence)
Majeures	8 (7,8%)
Nécrose splénique partielle	1 (0,9%)
Nécrose pancréatique partielle	3 (2,9%)
Etat de choc hémorragique	1 (0,9%)
Dissection du tronc cœliaque	1 (0,9%)
Insuffisance hépatique majeure	2 (1,9%)
Mineures	21 (20,5%)
Syndrome post-embolisation	11 (10,7%)
Altération transitoire de la fonction hépatique	8 (7,8%)
Altération transitoire de la fonction rénale	2 (1,9%)

Le taux de complications a été significativement plus élevé après les cathétérismes non sélectifs (13%) comparativement aux cathétérismes sélectifs et/ou hyper sélectifs (respectivement 6% et 1,5%) ($p=0,02$).

La taille et le nombre des nodules traités n'ont pas eu d'influence sur la survenue des complications. Les patients ayant une cirrhose classée Child-Pugh B ont présenté plus de complications que ceux classés Child-Pugh A ($p=0,023$).

Survie après chimio embolisation

Le taux de survie moyenne a été de 30 mois $\pm$ 4 toutes techniques confondues (figure 1). Le délai de récurrence pour les patients ayant bénéficié d'une CE au lipiodol (n=32) a été estimé à 8 $\pm$ 1 mois et pour ceux traités par la technique aux microparticules chargées (n=70) à 33 $\pm$ 5 mois. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux techniques pour le délai de récurrence ($p=0,25$) (figure 2).

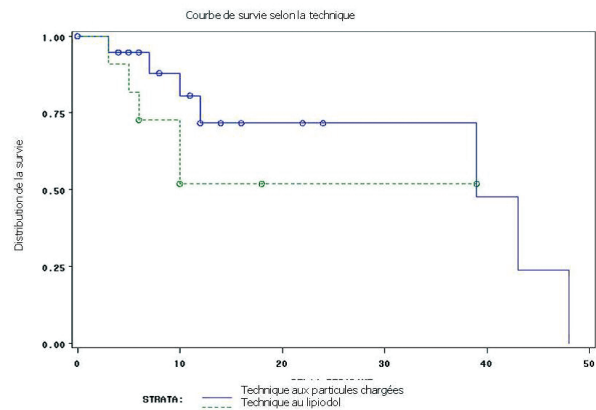


Figure 1 : Survie globale moyenne après chimioembolisation toutes techniques confondues.

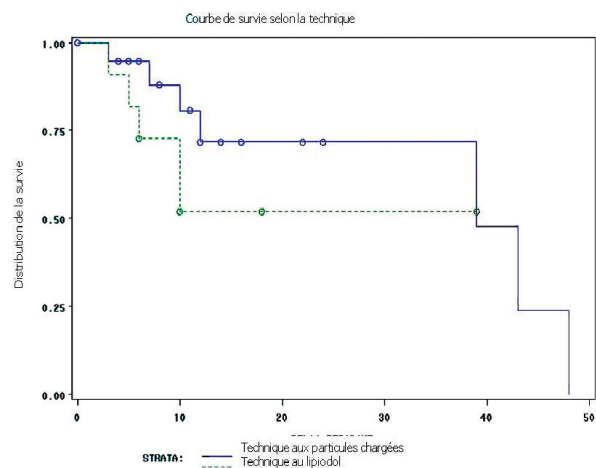


Figure 2 : Courbe de survie sans récurrence ne montrant pas de différences significatives ($p=0,25$) entre la CE lipiodolée (courbe verte) et aux microparticules chargées

DISCUSSION

Nous n'avons pas trouvé de différence significative de survie entre la CE lipiodolée et aux particules micro chargées. En termes de résultats à court terme, l'efficacité du traitement était jugée non statistiquement différente entre les deux techniques. La morbidité était également statistiquement comparable entre les deux techniques. A l'opposé, le type sélectif voire hyper sélectif influençait de manière significative l'efficacité de la technique et les complications post-CE. Notre étude est rétrospective mais nous avons inclus des malades adressés de plusieurs services hospitaliers représentant un échantillon de la population des patients atteints de CHC dans notre pays. Ces malades étaient comparables, hormis concernant le stade d'hépatopathie, qui pourrait constituer un biais de sélection. La rentabilité économique du lipiodol a représenté une motivation pour réaliser cette étude de cohorte rétrospective. Nous pouvons suite à ces conclusions, proposer une étude prospective, avec des groupes de malades appariés par stade de CHILD-PUGH, incluant les coûts des deux procédures pour confirmer nos conclusions préliminaires.

La chimio embolisation est une technique rependue de par le monde. La mortalité et la morbidité rapportée sont respectivement de 4% et 23% [6]. Dans notre étude, l'incidence des complications majeures était de 7,8%. Le syndrome post-CE est la complication la plus fréquente (7% à 90%) [7-9]. L'insuffisance rénale aiguë est observée chez 9% des patients traités par CE [6]. Cette complication a été observée au décours de 2 procédures (1,9%). les cathétérismes sélectifs et hypersélectifs s'accompagnent, comme dans nos résultats, d'un taux de complications nettement inférieur comparativement aux cathétérismes non sélectifs [10].

Concernant la réponse tumorale, les données de la

littérature sont controversées. En effet, certaines séries ont trouvé une supériorité de la CE avec les particules chargées par rapport à la technique conventionnelle en termes de réponse objective [11-13]. Conformément à certaines séries, nous n'avons pas trouvé de différence significative de réponse objective entre les deux techniques [14-16]. La CE sélective voire hyper sélective paraît, au vu de nos résultats et ceux de la littérature comme ayant une supériorité prouvée par rapport à la CE non sélective [17-21]. La survie moyenne des patients traités par CE avec les microparticules chargées varie entre 17 et 46 mois [22]. La survie moyenne de nos patients était de 30 mois. La supériorité en terme de survie de la technique de CE par les microparticules chargées par rapport à la technique conventionnelle reste également controversée [13, 23].

Notre étude est limitée par le faible effectif qui réduit la puissance statistique de nos résultats. Les CE ont été réalisées par des opérateurs expérimentés ce qui limitait la variabilité des résultats inhérents aux erreurs de manipulation. Le contrôle post CE était réalisé par des examens TDM en raison de l'accessibilité limitée à l'IRM dans notre pays.

CONCLUSION

L'efficacité, la morbidité et la survie des deux techniques de CE au lipiodol ou aux particules microchargées sont comparables. La sélectivité de la technique est à prendre en considération.

Dans un souci économique en matière de santé, la CE lipiodolée semble plus adaptée au contexte des pays africains en voie développement. Une étude prospective randomisée, multicentrique et à plus large effectif est requise pour élaborer un consensus national voire africain sur la technique de chimioembolisation à utiliser pour les CHC, non candidats aux traitements curatifs.

REFERENCES

1. Ntagiribiri R, Munezero B, Kaze H, Ndirahisha E, Manirakiza S. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic infection with hepatitis B. *Pan Afr Med J* 2015 Feb 23;20:167.
2. Nikiéma Z, Sawadogo A, Kylem CG, Cissé R. Hepatocellular carcinoma in rural Burkina Faso Africa : contribution of ultrasound, about 58 cases *Pan Afr Med J* 2010 ;7 :10
3. Doyon D MA, Jourde AN et al. L'embolisation artérielle hépatique dans les tumeurs malignes du foie. *Ann Radiol* 1974;17:593-603.
4. Riaz A, Memon K, Miller FH, Nikolaidis P, Kulik LM, Lewandowski RJ, et al. Role of the EASL, RECIST, and WHO response guidelines alone or in combination for hepatocellular carcinoma: radiologic-pathologic correlation. *J Hepatol*. 2011;54(4):695-704.
5. Syha R, Ketelsen D, Heller S, Schmehl J, Mangold S, Heuschmid M, et al. Hepatocellular carcinoma: initial tumour response after short-term and long-interval chemoembolization with drug-eluting beads using modified RECIST. *Eur J Gastroen Hepat*. 2012;24(11):1325-32.
6. Chung JW, Park JH, Han JK, Choi BI, Han MC, Lee HS, et al. Hepatic tumors: predisposing factors for complications of transcatheter oily chemoembolization. *Radiology*. 1996;198(1):33-40.
7. Russell JS, Sawhney R, Monto A, Nanavati S, Davoren JB, Aslam R, et al. Periprocedural complications by Child-Pugh class in patients undergoing transcatheter arterial embolization or chemoembolization to treat unresectable hepatocellular carcinoma at a VA medical center. *Am J Surg*. 2010;200(5):659-64.
8. Vogl TJ, Naguib NN, Nour-Eldin NE, Rao P, Emami AH, Zangos S, et al. Review on transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: palliative, combined, neoadjuvant, bridging, and symptomatic indications. *Eur J of Radiol*. 2009;72(3):505-16.
9. Kim JW, Shin SS, Kim JK, Choi SK, Heo SH, Lim HS, et al. Radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of single hepatocellular carcinoma of 2 to 5 cm in diameter: comparison with surgical resection. *Korean J*

- Radiol. 2013;14(4):626-35.
10. Gobel T, Blondin D, Kolligs F, Bolke E, Erhardt A. Current therapy of hepatocellular carcinoma with special consideration of new and multimodal treatment concepts. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2013;138(27):1425-30.
 11. Van Beers B, Roche A, Cauquil P, Jamart J, Pariente D, Ajavon Y. Transcatheter arterial chemotherapy using doxorubicin, iodized oil and Gelfoam embolization in hepatocellular carcinoma. *Acta radiologica*. 1989;30(4):415-8.
 12. Dhanasekaran R, Kooby DA, Staley CA, Kauh JS, Khanna V, Kim HS. Comparison of conventional transarterial chemoembolization (TACE) and chemoembolization with doxorubicin drug eluting beads (DEB) for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Surg Oncol*. 2010;101(6):476-80.
 13. Song MJ, Chun HJ, Song DS, Kim HY, Yoo SH, Park CH, et al. Comparative study between doxorubicin-eluting beads and conventional transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;57(6):1244-50.
 14. Tsochatzis E, Meyer T, Marelli L, Burroughs AK. Which transarterial therapy is best for hepatocellular carcinoma?--the evidence to date. *Journal of hepatology*. 2010;53(3):588.
 15. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *British journal of cancer*. 2014;111(2):255-64.
 16. Monier A, Guiu B, Duran R, Aho S, Bize P, Deltenre P, et al. Liver and biliary damages following transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: comparison between drug-eluting beads and lipiodol emulsion. *Euro radiology*. 2016;95(12):450-8.
 17. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *British J cancer*. 2014;111(2):255-64.
 18. Sacco R, Bargellini I, Bertini M, Bozzi E, Romano A, Petruzzi P, et al. Conventional versus doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2011;22(11):1545-52.
 19. Shimohira M, Ogino H, Kawai T, Kushita A, Watanabe M, Kawaguchi T, et al. Use of the triaxial microcatheter method in super-selective transcatheter arterial chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Radiol*. 2011;84(998):184-7.
 20. Matsui O, Miyayama S, Sanada J, Kobayashi S, Khoda W, Minami T, et al. Interventional oncology: new options for interstitial treatments and intravascular approaches: superselective TACE using iodized oil for HCC: rationale, technique and outcome. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010;17(4):407-9.
 21. She HL, Burgmans MC, Coenraad M, Saraqueta AF. Erratum to: In Vivo Proof of Superselective Transarterial Chemoembolization with 40-mum Drug-Eluting Beads in a Patient with Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2015;38(5):1380.
 22. C. Pelletier, G. Roche, A. Ink, O. Anciaux, M. L. Derhy S. Rougier, P. Lenoir, C. Attali, P. Etienne, J. P. A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 1990;11(2):181-4.
 23. Recchia F, Passalacqua G, Filauri P, Doddi M, Boscarato P, Candeloro G, et al. Chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma: Decreased toxicity with slow-release doxorubicin eluting beads compared with lipiodol. *Oncol Rep*. 2012;27(5):1377-83.