

**Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais**

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2015

N°

**Thèse
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'Etat**

Par

DUVIVIER Clémentine

Née le 19 Avril 1986 à Armentières

Présentée et soutenue publiquement le 21 septembre 2015

TITRE

**Valeur pronostique de la surface de la graisse viscérale en cas de
carcinome hépatocellulaire avancé traité par Sorafenib.**

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur SALAME

Membres du jury : Monsieur le Professeur LECOMTE

Monsieur le Professeur BRUNEREAU

Madame le Professeur MOUSSATA

Monsieur le Docteur CAZENEUVE

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Professeur Henri MARRET

ASSESEURS

Professeur Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Professeur Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Professeur Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Professeur François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Professeur Philippe ROINGEARD, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Professeur Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Catherine BARTHELEMY
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Etienne LEMARIE
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - Ch. BERGER –
J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI J.P. FAUCHIER - B. GRENIER –
A. GOUAZE – M. JAN – J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J. LANSAC – J. LAUGIER - G. LELORD -
G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER – J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - J.P. MUH -
J. MURAT - Ph. RAYNAUD – JC. ROLLAND – Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE
– J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel.....	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian.....	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
	ARBELLE Philippe.....	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique.....	Cardiologie
	BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; Addictologie
Mme	BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; Radiothérapie
MM.	BERNARD Louis.....	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice.....	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian.....	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles.....	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian.....	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre.....	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe.....	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck.....	Urologie
	BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
	CALAIS Gilles.....	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques.....	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain.....	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe.....	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry.....	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe.....	Neurologie
	COSNAY Pierre.....	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles.....	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne.....	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc.....	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
	DIOT Patrice.....	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
	FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
	FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & Cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques.....	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe.....	Psychiatrie d'Adultes
	GYAN Emmanuel.....	Hématologie ; thérapie cellulaire
	GOGA Dominique.....	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain.....	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
	GRUEL Yves.....	Hématologie ; Transfusion
	GUERIF Fabrice.....	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GUILMOT Jean-Louis.....	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge.....	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier.....	Urologie
	HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HANKARD Régis.....	Pédiatrie
	HERAULT Olivier.....	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline.....	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël.....	Chirurgie générale
	LABARTHE François.....	Pédiatrie
	LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
	LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	LEBRANCHU Yvon.....	Immunologie
	LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LESCANNE Emmanuel.....	Oto-Rhino-Laryngologie

	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénérologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MARUANI Annabel	Dermatologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	O.R.L.
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	REMERAND Francis	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	MALLET Donatien	Soins palliatifs
	POTIER Alain	Médecine Générale
	ROBERT Jean	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
M.	BAKHOS David	Physiologie
Mme	BERNARD-BRUNET Anne	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
M.	BOISSINOT Éric	Physiologie
Mme	CAILLE Agnès	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
M.	DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
Mme	DUFOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	EHRMANN Stephan	Réanimation médicale
Mme	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
M.	GATAULT Philippe	Néphrologie
Mmes	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
	GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
MM.	HOARAU Cyrille	Immunologie
	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire

	ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab	Dermatologie
	TERNANT David.....	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie..	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick.....	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël.....	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes	HUAS Caroline.....	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

M.	BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	CHARBONNEAU Michel.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	COURTY Yves.....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	GRANDIN Nathalie	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
MM.	KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
	LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
Mme	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
	MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
	RAOUL William.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
Mme	RIO Pascale.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1069
M.	SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour la Faculté de Médecine

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier (<i>éthique médicale</i>)
M.	BOULAIN Thierry	Praticien Hospitalier (<i>CSCT</i>)
Mme	CRINIERE Lise	Praticien Hospitalier (<i>endocrinologie</i>)
M.	GAROT Denis.....	Praticien Hospitalier (<i>sémiologie</i>)
Mmes	MAGNAN Julie	Praticien Hospitalier (<i>sémiologie</i>)
	MERCIER Emmanuelle	Praticien Hospitalier (<i>CSCT</i>)

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle.....	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira
pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements

Je voudrais remercier le Professeur Thierry LECOMTE, mon directeur de thèse, pour m'avoir fait l'honneur de me proposer ce sujet, d'avoir accepté de me superviser, d'avoir mis à ma disposition ses grandes compétences, aussi bien en termes de méthodologie scientifique qu'en matière d'analyse statistique, ainsi que toute l'aide apportée au long de ce travail.

Je voudrais remercier le Professeur Driffa MOUSSATA pour toute son aide précieuse, sa patience, sa disponibilité, ses bons conseils et sa merveilleuse gentillesse dans la réalisation de ce travail. Merci pour l'immense honneur et plaisir de faire partie de mon jury de thèse.

Je voudrais remercier le Pr. BRUNEREAU et le Pr. Ephrem SALAME pour m'avoir fait l'honneur de juger mon travail et de participer à mon jury de thèse.

Je voudrais remercier le Dr CAZENEUVE pour son aide précieuse, sa disponibilité, sa sympathie et d'avoir accepté de juger mon travail.

Je voudrais remercier mes pairs pour m'avoir appris mon métier tout au long de mes études.

Je voudrais tout particulièrement remercier le Docteur Laurence PICON pour m'avoir soutenue dans les périodes difficiles de mon internat, donnée goût à mon métier, son incroyable exemple. Tout au long de ma carrière de gastro-entérologue, j'aimerais être digne de tout ce qu'elle m'a apportée.

Aux équipes soignantes d'hépatologie et d'hôpital de jour de gastro du CHU de TOURS.

Merci à mon père, à mes grands parents.

A ma mère qui aurait été fière de moi.

A Xavier, le père de mon bébé, pour tout l'amour, le bonheur et la joie de vivre qu'il m'apporte et à venir. Sans parler du soutien et de l'aide reçu pour cette thèse notamment sur la partie rédigée en anglais.

A mon futur petit bébé Gaston qui grandit de jour en jour.

A Marie Bertrande et Gérard.

A toutes mes amies adorées pour toujours avoir été là : Sophie Meurisse, Fanny, Maelle, Léa et Sophie Couly.

Résumé:

Cette thèse porte tout d'abord sur la mise au point des différents facteurs pronostiques cliniques, biologiques, radiologiques et moléculaires de la littérature des patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé traité par Sorafenib. Le CHC est la troisième cause de mortalité par cancer dans le monde et est souvent diagnostiqué à un stade avancé non accessible à un traitement curatif. Le Sorafenib est à ce jour la seule chimiothérapie palliative ayant montré un gain de survie significatif de 3 mois. Malheureusement un tiers des patients ne répond pas au traitement. Le coût élevé du Sorafenib, la fréquence importante de ses effets secondaires et son gain de survie très modeste rendent primordiale la recherche de facteurs prédictifs de réponse thérapeutique.

Parmi ces facteurs pronostiques, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la surface de la graisse viscérale en cas de CHC avancé traité par Sorafenib.

En deuxième partie de ce manuscrit, nous présentons une étude mono-centrique réalisée au CHU de TOURS sur 86 patients traités par Sorafenib pour un CHC avancé de janvier 2007 à janvier 2015. Les patients ont été répartis en deux groupes de part et d'autre de la valeur médiane de la surface de la graisse viscérale mesurée sur coupes scanographiques. Les résultats ont montré une diminution significative de la survie globale en cas de surface de la graisse viscérale augmentée. La valeur péjorative de la graisse viscérale, identifiée dans d'autres types de cancers traités par anti-angiogéniques, pourrait être associée à un mécanisme de résistance aux anti-angiogéniques.

Mots clés: carcinome hépatocellulaire avancé – Sorafenib – graisse viscérale.

DOES VISCERAL FAT AREA INFLUENCES THE PROGNOSIS OF ADVANCED HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN PATIENTS TREATED WITH SORAFENIB?

Summary:

This thesis focuses first on the different clinical, biological, radiological and molecular prognostic factors of the literature of patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) treated with Sorafenib. Hepatocellular carcinoma is the third leading cause of death by cancer in the world and is often diagnosed at an advanced stage, unfortunately too late for a cure.

Sorafenib is to date the only palliative chemotherapy to show a significant survival gain of 3 months. Unfortunately a third of patients does not respond to treatment. The high cost of Sorafenib, the high frequency of side effects and its very modest survival gain makes research of predictive factors of therapeutic response a priority.

Among these prognostic factors, we are particularly interested in the surface of the visceral fat in the case of advanced CHC Sorafenib.

In the second part of this manuscript, we introduce a study by the CHU of TOURS on 86 patients treated with Sorafenib for advanced HCC, from January 2007 to January 2015. The patients were divided into two groups from both sides of the median value of the surface of the visceral fat measured on scanographic images. The results showed a significant decrease of overall survival in the event of a visceral fat's area increased. The pejorative value of visceral fat, which has been identified in other types of cancers treated by anti-angiogenic, may be associated with a mechanism of resistance to anti-angiogenic therapy.

Key words: advanced hepatocellular carcinoma – Sorafenib – visceral fat.

Sommaire

I/ INTRODUCTION	p.13
II/ MISE AU POINT : DESCRIPTION DES FACTEURS PRONOSTIQUES INDEPENDANTS EN CAS DE CHC AVANCE TRAITÉ PAR SORAFENIB	p.15
A/ Facteurs pronostiques cliniques	p.15
1/ <u>Données démographiques</u> :	p.15
a) Le performance status de l'OMS ou ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)	p.15
b) Surface corporelle, qualité de la masse musculaire et distribution graisseuse	p.15
c) L'âge	p.17
d) L'origine ethnique	p.17
e) Le sexe	p.17
2/ <u>La iatrogénie</u>	p.18
a) La toxicité cutanée	p.18
b) La diarrhée	p.19
3/ <u>L'étiologie de la cirrhose sous jacente</u>	p.19
4/ <u>Ascite et score de Child Pugh</u>	p.20
B/ Facteurs pronostiques biologiques	p.21
1/ <u>Taux d'Alpha Foeto Protéine (AFP)</u>	p.21
2/ <u>Enzymes hépatiques</u>	p.21
3/ <u>Le ratio taux de Polynucléaires Neutrophiles/Taux de lymphocytes (PNN/L)</u>	p.22
4/ <u>Le ratio taux de plaquettes/Taux de lymphocytes (P/L)</u>	p.22
5/ <u>La créatininémie</u>	p.23
C/ Facteurs pronostiques morphologiques	p.24
1/ <u>Caractéristiques tumorales</u>	p.24
a) Le caractère multifocal	p.24
b) La taille des nodules	p.24
2/ <u>L'extension extra-hépatique</u>	p.24
3/ <u>L'invasion macro-vasculaire</u>	p.25
4/ <u>Le PET-scan : le marqueur 18F-FDG (18 F-2-fluoro-2-deoxyglucose)</u>	p.25
D/ Facteurs pronostiques moléculaires en cas de CHC avancé traité par Sorafenib	p.26
1/ <u>Les cytokines sériques</u>	p.26
2/ <u>Les récepteurs moléculaires</u>	p.28
3/ <u>Les facteurs génétiques</u>	p.29
E/ Scores pronostiques	p.31
1/ <u>Barcelona Clinic Liver Cancer : BCLC</u>	p.31
2/ <u>Score de CLIP : Cancer of the Liver Italian program</u>	p.31
III/ ARTICLE: DOES VISCERAL FAT AREA INFLUENCES THE PROGNOSIS OF ADVANCED HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN PATIENTS TREATED WITH SORAFENIB?	p.37
IV/ CONCLUSION	p.54

Liste des Annexes

- **Annexe 1** : ECOG Performance Status p.54
- **Annexe 2** : Calcul de la surface corporelle en m2 p.55
- **Annexe 3** : Le grading du syndrome main-pied. p.55
- **Annexe 4** : Score de Child Pugh p.55
- **Annexe 5** : La classification BCLC p.56
- **Annexe 6** : La classification CLIP p.56

VALEUR PRONOSTIQUE DE LA SURFACE DE LA GRAISSE VISCERALE EN CAS DE CARCINOME HEPATO CELLULAIRE AVANCE TRAITÉ PAR SORAFENIB.

I/ INTRODUCTION

Le carcinome hépato-cellulaire (CHC) est le plus fréquent des cancers primitifs du foie (91,5%) et survient dans plus de 90% des cas sur un foie cirrhotique. La fréquence est quatre fois plus élevée chez l'homme que chez la femme. Parmi tous les cancers, le CHC se situe au 5^{ème} rang mondial, avec 600 000 nouveaux cas par an, et occupe le 3^{ème} plan en terme de mortalité après le poumon et l'estomac. Le taux de survie est de 6 à 11% à 5 ans (1).

Les zones d'endémie prédominent en Afrique, en Asie de l'Est et du Sud Est, liées aux infections virales chroniques (hépatites B et C) et l'ingestion d'aflatoxine B1 (mycotoxine carcinogène retrouvée dans le blé et les cacahuètes mal conservées), prédominante en Afrique sub-saharienne et en Asie de l'Est. L'endémie virale est moindre en Europe occidentale et en Amérique du Nord où le CHC est plutôt secondaire à une consommation excessive d'alcool et, de plus en plus souvent, à un syndrome dysmétabolique (Non Alcoholic Steatosis Hepatitis, NASH). Cependant, l'incidence diminue dans les pays de forte endémie en raison des progrès sanitaires et du développement de la vaccination contre l'hépatite B, contrairement aux pays développés comme l'Europe et les Etats-Unis (NASH).

Son mauvais pronostic est lié au fait que le CHC est découvert à un stade avancé avec dans 85% des cas présence de métastases ou CHC multifocal, non accessibles à un traitement curatif par chirurgie (transplantation hépatique, hépatectomie) ou radiofréquence. Une chimiothérapie palliative anti-angiogénique par Sorafenib (Nexavar®) est alors proposée sous réserve d'un état général conservé. Le Sorafenib est un inhibiteur multikinase d'action anti-angiogénique et antiproliférative. Ses indications sont le traitement des CHC métastatiques, avec une fonction hépatique conservée (stade Child-Pugh A), non éligible à un traitement chirurgical ou locorégional, ou en échec à l'un de ces traitements (3). L'étude SHARP parue dans le New England en 2008 a montré un allongement significatif de trois mois de la survie globale et de la survie sans progression radiologique (4).

La croissance et l'extension du CHC sont provoquées au départ par un phénomène d'hypoxie cellulaire engendré par la fibrose hépatique puis par une dysrégulation de plusieurs voies de signalisations intracellulaires aboutissant à une prolifération de cellules anormales, une inhibition de l'apoptose et une activation du mécanisme d'angiogénèse tumorale. Beaucoup de mécanismes sont impliqués et ne sont pas tous connus à l'heure actuelle (5). Le Sorafenib agit sur les principales cibles suivantes : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR) et inhibe donc l'action du VEGF ; Platelet Derived Growth Factor Receptor (PDGFR) avec une diminution de l'action du PDGF et le système de signalisation Raf kinase. Ceci aboutit en théorie à une diminution de l'angiogénèse et de la croissance tumorale.

Le coût élevé du Sorafenib et son gain de survie certes significatif mais modeste (3 mois), nous amènent à rechercher des facteurs pronostiques de réponse au traitement. En effet un tiers des malades résiste au Sorafenib et continue de progresser sous traitement. Grâce à la connaissance de certains facteurs pronostiques clinico-pathologiques, il est possible d'identifier les patients non-répondeurs ce qui permettra de mieux adapter la prise en charge thérapeutique.

Cette thèse porte tout d'abord sur une revue de la littérature des différents facteurs pronostiques cliniques, biologiques, radiologiques et moléculaires en cas de CHC avancé traité par Sorafenib, puis sur l'évaluation de la surface de la graisse viscérale en tant que facteur pronostic de réponse au traitement par Sorafenib de patients porteurs de CHC avancé. Il s'agit d'une étude mono-centrique réalisée au CHU de TOURS de janvier 2007 à janvier 2015 dont les résultats sont exposés dans une seconde partie.

II/ MISE AU POINT : DESCRIPTION DES FACTEURS PRONOSTIQUES INDEPENDANTS EN CAS DE CHC AVANCE TRAITÉ PAR SORAFENIB

A/ Facteurs pronostiques cliniques

1/ Données démographiques

a) Le performance status de l’OMS ou ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (ANNEXE 1)

Les études de Renata d’Alpino Peixoto et al. ayant été menée sur 255 patients traités par Sorafenib pour un CHC avancé, Jae Hoon Lee et al (29 patients) et Ronald Koschny (46 patients) ont montré qu’un score ECOG<2 augmentait significativement la survie globale ($p<0,001$; $p=0,03$ et $p=0,034$). (7) (19) (21)

Alors que dans les études de Kyung Kee Back et al (201 patients) un score ECOG<1 suffisait déjà pour augmenter la survie globale ($p=0,047$). (23)

En ce qui concerne la survie sans progression, elle était significativement augmentée en cas de score ECOG<1 dans l’analyse de Kyung Kee Back et al ($p=0,008$) et Yu-Yun Shao et al. (72 patients ; $p=0,013$). (23) (20)

Le score ECOG>1 est un facteur indépendant de mauvais pronostic de survie globale et sans progression en cas de CHC avancé traité par Sorafenib.

b) Surface corporelle, qualité de la masse musculaire et distribution grasseuse

- **La surface corporelle** est couramment utilisée pour calculer la posologie de certains médicaments tels que les cytostatiques ou pour estimer les lésions de la peau. Sa valeur est proportionnelle à la masse corporelle en kg et à la taille en cm, utilisées pour son calcul (ANNEXE 2). L’étude japonaise de Kobayashi et al. menée sur 64 patients porteurs de CHC avancés traités par Sorafenib, montre qu’une surface corporelle inférieure à 1,6 m² est un facteur pronostique indépendant péjoratif de survie sans progression radiologique (2,1 mois en cas de faible surface corporelle comparé à 3,6 mois en cas de surface corporelle>1,6 m², $p=0,003$). (31)

De plus, la fréquence des effets secondaires est plus élevée en cas de surface corporelle basse, probablement du fait de la dénutrition.

- **La masse musculaire : la sarcopénie** est le terme utilisé pour définir la diminution progressive de la masse musculaire, de la force et de la performance physique. Elle peut être liée à l'âge, à une dénutrition protéino-énergétique ou une inflammation chronique. Elle consiste en une diminution en taille et en nombre des fibres musculaires et à la destruction des unités motrices rapides de type II, remplacées par des unités motrices lentes de type I (54). La sarcopénie se mesure par absorptiométrie biphotonique ou bioimpédancemétrie spectroscopique. Les résultats sont donnés sous forme d'index (kg/m²) très bien corrélé au déficit de la masse musculaire (55). Elle est associée à une insulino-résistance, un déficit en vitamine D et une augmentation de la production de cytokines inflammatoires comme l'Interleukine 6 et le Tumor Necrosis Factor (TNF). Ces mécanismes sont promoteurs de fibrose et de CHC (6). De plus, la sarcopénie, en lien étroit avec la sédentarité, est le reflet de patients fragiles, sujets à une plus mauvaise tolérance au traitement. L'infiltration graisseuse musculaire est définie par l'atténuation densitométrique de la masse musculaire au scanner, causée par l'envahissement des adipocytes (densité $\leq 44,4$ Unités Hounsfield (UH) chez l'homme et $\leq 39,3$ UH chez la femme). Elle traduit, de manière indirecte, l'existence d'un excès de graisse corporelle, important agent carcinogène. L'étude de Naoto Fujiwara et al. menée sur 1254 patients atteints de CHC tout stade confondu, a montré une diminution significative de la survie globale en cas de sarcopénie ($p=0,001$) et d'infiltration graisseuse musculaire ($p=0,02$). (40)

- **La graisse viscérale**, indétectable à l'œil nu, se situe autour des viscères abdominaux : autrement dit tous les organes situés en dessous du diaphragme (l'estomac, le foie, les intestins, le pancréas, la rate). Il a été estimé que la principale cause de l'accumulation d'un tel type de graisse était hormonale. En effet, on constate que les femmes ménopausées en sont les premières victimes. D'autres facteurs comme le tabac, l'hypertension artérielle, le stress avec surproduction de cortisol, le manque de sommeil et certains troubles de la coagulation accroissent le risque d'accumulation de ce type de graisse abdominale. Ainsi, même une personne d'apparence mince, peut avoir de la graisse viscérale présente en quantité importante. A ne pas confondre avec le terme de graisse sous cutanée, même s'il existe néanmoins une relation entre ces deux types. La graisse viscérale sécrète des adipokines (Tumor necrosis factor- α , Interleukine 6, monocyte chemoattractant protein-1) promotrices de CHC et du mécanisme d'angiogénèse tumorale. Elle provoque une hyperinsulinémie à l'origine du phénomène d'insulino-résistance responsable d'une hypersécrétion de cytokines promotrices de CHC. (40) (6)

Naoto Fujiwara et al. a montré qu'une surcharge importante en graisse viscérale (définie par le ratio surface de la graisse viscérale sur surface du tissu adipeux sous cutané $>1,33$ chez l'homme et $>0,93$ chez la femme) était un facteur indépendant de mauvais pronostic de la survie globale ($p=0,005$).

- L'indice de masse corporelle (IMC) n'est pas corrélé à l'importance de la graisse viscérale puisqu'il prend en compte le tissu adipeux sous cutané qui ne sécrète pas d'adipokines. L'étude de Naoto Fujiwara et al. n'a pas retrouvé de lien significatif entre l'IMC et la survie globale. La graisse sous cutanée aurait même un rôle métabolique protecteur en stockant les lipides et en empêchant leur largage au sein des organes. Tran et al. ont montré que l'implantation de graisse sous cutanée au sein de la graisse viscérale de souris était un avantage physiologique. (40) (41)

c) L'âge

L'étude de Won Sohn et al. menée sur 254 patients traités par Sorafenib pour un CHC métastatique, a montré que l'âge des patients inférieur à 60 ans diminuait significativement la survie sans progression ($p=0,008$) et la survie globale ($p=0,015$), alors que l'étude de Jie Sheng Chu et al. (réalisée chez 93 patients) montrait une diminution significative de la survie sans progression pour un âge inférieur à 50 ans ($p=0,047$). (10) (29)

Par ailleurs, les patients de plus de 75 ans présentent plus souvent une mauvaise tolérance au traitement ce qui entraîne une discontinuité des prises (10).

Un âge trop jeune, (< 60, ou <50 ans) est un facteur pronostique péjoratif indépendant de survie sans progression et globale en cas de CHC avancé traité par Sorafenib.

d) L'origine ethnique

L'étude récente de Renata et al. ayant inclu 255 patients traités par Sorafenib pour un CHC avancé d'origine ethnique diverse, n'a pas montré de différence significative entre ethnies asiatique et non asiatique en termes de survie globale ($p=0,62$). (7)

e) Le sexe

Une seule étude a rapporté que le sexe masculin était un facteur pronostique péjoratif de survie sans progression radiologique dans une cohorte de 72 patients traités par Sorafenib, sans explication physiopathologique ($p=0,041$). (20)

2/ La iatrogénie

a) La toxicité cutanée

Le syndrome main-pied ou érythrodysesthésie palmo-plantaire, causé par certains agents de chimiothérapie est gradé par des stades de sévérité croissante (ANNEXE 3). Sa sévérité dépend de la posologie, de la durée du traitement et de la dose cumulée. Il est une porte d'entrée infectieuse et affecte la qualité de vie. Il entraîne des interruptions du traitement compromettant son efficacité. De nombreuses études ont retrouvé une corrélation entre la toxicité cutanée, tout type confondu, entraînée par les anticorps monoclonaux et la réponse thérapeutique. Par exemple, le cetuximab et le panitumumab (epidermal growth factor receptor inhibitors) utilisés dans le cancer colorectal métastatique, entraînent des éruptions acnéiques significativement associées à une bonne réponse thérapeutique (amélioration de la survie sans progression et de la survie globale). (42) (43)

Ainsi, l'étude de B. Vincenzi et al. ayant inclu 65 patients traités par Sorafenib a montré **l'apparition d'une toxicité cutanée, tout type confondu, de grade 1 ou plus lors du premier mois de traitement comme étant un facteur de bon pronostic en termes de survie et de contrôle de la maladie.** En effet, le taux de contrôle tumoral, défini par l'existence d'une réponse partielle ou d'une stabilité de la maladie lors du scanner de contrôle réalisé à un mois du début du traitement par Sorafenib, était de 48,3% contre 19,4% chez les patients n'ayant pas d'effets secondaires cutanés. En analyse univariée, la survie sans progression était allongée de 4 mois en cas de toxicité cutanée (rash cutané ou syndrome main pied) ≥ 1 ($p=0,006$) ; alors que la survie globale, augmentée de 3 mois dans le groupe toxicité cutanée, était à la limite de la significativité ($p=0,09$). En analyse multivariée, seule la survie sans progression était significativement augmentée ($p=0,02$). Ces bons résultats étaient probablement liés au fait que les doses n'étaient pas modifiées en cas de toxicité cutanée (8).

Une étude multicentrique coréenne ayant inclu 86 patients traités par Sorafenib a montré **une augmentation significative de la survie globale et de la survie sans progression de 2 mois ($p=0,023$ et $p=0,047$) en cas d'apparition d'un syndrome main pied de grade ≥ 2** (13).

Les mêmes résultats ont été obtenus dans l'étude de Tianqiang Song et al. menée sur 40 patients (14).

Pour conclure l'apparition d'une toxicité cutanée est un facteur pronostique favorable de survie traduisant une bonne réponse au Sorafenib chez les patients traités pour un CHC avancé.

b) Diarrhée

La diarrhée est un effet secondaire commun du Sorafenib, d'intensité dose dépendante. Les études de R. Koschny et al. et de Bettinger et al. Portant sur 46 et 112 patients traités par Sorafenib pour un CHC avancé, ont montré un gain significatif de la survie globale en cas de survenue de diarrhée de grade 2 ou 3. La survie globale médiane était augmentée de 8 mois en cas de grade ≥ 2 ($p=0,009$). (21) (45)

Nous pouvons conclure qu'une exposition à de fortes doses de Sorafenib entraînerait une amélioration de la survie globale, au prix d'une augmentation de l'intensité des effets secondaires comme la diarrhée. Le mécanisme de cette association est mal connu. La diarrhée pourrait être secondaire à une insuffisance pancréatique exocrine favorisée par le Sorafenib (44).

A l'inverse, l'absence de diarrhée, paramètre non étudié dans la littérature, ne permet pas de conclure à une baisse de la survie globale.

La survenue d'une diarrhée modérée ou sévère (grade 2 et 3) chez les patients traités par Sorafenib pour un CHC avancé est un facteur pronostique favorable indépendant de la survie globale traduisant une plus grande efficacité du traitement.

3/ L'étiologie de la cirrhose sous jacente

L'hépatite C (VHC) est un facteur indépendant d'amélioration de la survie globale chez les patients traités par Sorafenib pour un CHC avancé comme l'a montré l'étude de Renata et al. menée chez 97 patients asiatiques et 158 patients d'ethnie différente (HR : 0,663 ; $p=0,04$). (7) Les protéines virales C stimulent l'activité de Raf-1, protéine kinase impliquée dans le développement du CHC. Le Sorafenib inhibe l'expression de Raf-1 et ralentit par conséquent la progression tumorale. (2) (46)

L'étude allemande de Marcus A. Wörns et al. ayant porté chez 110 patients, a montré une amélioration de 6 mois de la survie globale médiane chez les patients séropositifs pour le VHC traités par Sorafenib par rapport aux patients non infectés (11).

L'infection chronique virale B a été reconnue comme facteur péjoratif indépendant en termes de contrôle de la maladie (stabilité ou régression partielle des lésions au scanner de réévaluation), de survie sans progression et globale pour les patients souffrant d'un CHC métastasé traité par Sorafenib (HR : 1,46 ; $p=0,05$). (10) (20) (29)

Le CHC survient généralement sur une cirrhose préexistante, complication évolutive de l'hépatite chronique active. L'infection virale chronique pourrait jouer un rôle indirect en induisant une réponse immunitaire et une maladie nécrotico-inflammatoire, favorisant la

libération de radicaux oxygénés, de cytokines et de facteurs de croissance. Dans ce contexte, la régénération hépatique serait accompagnée d'un risque accru de lésions de l'ADN et d'altérations génétiques. La survenue d'un certain nombre de CHC sur un foie non pathologique est un argument fort pour affirmer un rôle direct du VHB dans le processus tumoral (56).

L'Antigène HBS (Ag HBS) est associé à une augmentation de l'expression d'HIF 1 (Hypoxia Inducible Factor 1) stimulant l'angiogenèse tumorale et la dissémination métastatique. L'Ag HBS favorise également l'expression de VEGFR-2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor), lui-même reconnu comme facteur péjoratif pronostique moléculaire en cas de CHC avancé traité par Sorafenib (29).

Une seule étude a montré que la cirrhose d'origine éthylique a été reconnue comme facteur pronostique favorable indépendant de survie globale dans une étude de cohorte de 62 patients traités par Sorafenib pour un CHC avancé (HR : 3,16, p=0,049), sans explication fournie par les auteurs (12).

4/ Ascite et score de Child-Pugh (ANNEXE 4)

L'étude Coréenne ayant porté sur 325 patients de H.Y. Kim et al. a montré une différence significative en termes de contrôle de la maladie et de survie entre les patients Child-Pugh A et Child-Pugh B traités par Sorafenib pour un CHC avancé. Les auteurs ont également identifié la présence d'ascite comme étant un facteur péjoratif indépendant de survie globale (p<0,001 ; HR : 1,688).

Le pourcentage de malades stables ou en régression partielle du CHC au scanner de réévaluation réalisé à un mois de traitement était de 37,3% pour les Child-Pugh A5, 44,1% pour les Child-Pugh A6, 21,6% pour les Child-Pugh B7 et 17,2% pour les Child-Pugh B8 et 9 (p=0,002).

La survie globale médiane était de 8,4 mois en cas de Child-Pugh A5, 5,1 mois en cas de Child-Pugh A6, de 3,5 mois en cas de Child-Pugh B7 et de 2,6 mois en cas de Child-Pugh B8 et 9 (p<0,001).

Dans cette étude, il a également été observé que la survie globale des patients Child B7 sans ascite était similaire à celle des patients Child A6 alors que la survie globale des patients Child B7 avec ascite était similaire à celle des patients Child B8 et 9 sans ascite (9).

De nombreuses études ont confirmé ce propos. (10) (11) (12) (13) (15) (18) (22) (11) (14) (23)

Le score de Child-Pugh et plus précisément l'ascite (critère participant au calcul de ce score) sont des facteurs pronostiques indépendant de survie globale.

B/ Facteurs pronostiques biologiques

1/ Taux d'Alpha Foeto Protéine (AFP)

Le taux initial d'AFP élevé avant traitement est un facteur péjoratif de survie. Ce taux varie selon les études (supérieur à 300 ou 200 ng/ml). L'étude coréenne multicentrique de Sangheun Lee et al. a montré qu'un taux initial d'AFP inférieur à 200 ng/ml était associé à une augmentation de 3 mois de la survie sans progression ($p=0,001$) et de 2 mois de la survie globale ($p=0,015$) dans une population de 86 patients porteurs de CHC traités par Sorafenib (13).

D'après certains auteurs, la réponse précoce au traitement est définie par la diminution de plus de 20% du taux de base d'AFP après 4 semaines de traitement par Sorafenib (Yu-Yun Shao et al.). Les patients considérés comme « répondeurs » à 4 semaines avaient un meilleur taux de contrôle (stabilité ou régression partielle) de la maladie (83% vs 35% en cas de non réponse, $p=0,002$). La réponse précoce au traitement était associée à une augmentation de la survie globale ($p=0,019$) et sans progression ($p=0,003$). (20)

Dans cette étude, une diminution du taux de base supérieure à 50% était de meilleur pronostic qu'en cas de diminution comprise entre 20 et 50%. En revanche, au-delà de 50% il n'existait plus d'amélioration de la survie.

Le taux initial et la cinétique de l'AFP durant le traitement par Sorafenib en cas de CHC avancé ont été reconnus comme facteurs pronostiques indépendants de survie globale et sans progression. (9) (10) (19) (23) (29)

2/ Enzymes hépatiques

L'étude multicentrique de Pinter et al. menée sur 148 patients traités par Sorafenib pour un CHC avancé a mis en évidence une survie globale médiane augmentée de 2,5 mois en présence d'un taux initial d'aspartate amino transférase (ASAT) <100 UI/L ($p=0,127$). Cette amélioration était plus importante au sein de la population de patients Child-Pugh B avec une augmentation de 4 mois en cas de taux d'ASAT de base <100 UI/L. On observait une proportion similaire de cirrhose d'origine éthylique et virale, respectivement de 30 et 35% au sein de cette population. Dix huit pour cent des patients avaient un CHC sur foie sain et 26% une cirrhose NASH (15).

Une étude plus récente concernant 254 patients souffrant pour la plupart d'une cirrhose virale (91%), a trouvé qu'un taux initial d'alanine amino transférase (ALAT) ≥ 40 UI/L chez les patients traités par Sorafenib pour un CHC métastatique était un facteur pronostique péjoratif indépendant de survie globale (HR : 1,34 ; $p=0,041$). (10)

Le taux d'ASAT reflète l'intensité des dommages hépatocytaires impliqués dans le processus de fibrose, puis de cancérisation du foie.

3/ Le ratio taux de Polynucléaires Neutrophiles/Taux de lymphocytes (PNN/L)

Le taux de polynucléaires reflète l'inflammation systémique de l'organisme et est à l'origine d'une production de cytokines impliquées dans la croissance et l'extension tumorale. La déplétion lymphocytaire est secondaire à l'inflammation tumorale. Il existe une corrélation entre une augmentation du ratio PNN/L (reflétant une inflation des polynucléaires et une déplétion lymphocytaire) et une surproduction d'Interleukine-17 dans la région péri tumorale augmentant la croissance et l'extension du CHC (36).

Le taux élevé de neutrophiles est lié à la production de cytokines comme le vascular endothelial growth factor (VEGF), l'Angiopoïétine 1 et la matrix metalloprotéinase-9, qui favorisent la croissance tumorale et l'extension métastatique du CHC. La déplétion lymphocytaire est le résultat d'un défaut de lymphocyte T médié par la réponse anti-tumorale. La déplétion lymphocytaire en cas de CHC est de mauvais pronostic du fait de la baisse du ratio T4/T8 associée à un défaut de la réponse immune lymphocytaire anti-tumorale. (34) (35)

L'étude de Xing Li et al. ayant portée sur 205 patients atteints de CHC avancé, a montré qu'un ratio PNN/L>2,43 diminuait significativement la survie globale (HR : 1,104 ; p=0,001) ; tandis que Kai Wei et al. (40 patients traités par Sorafenib pour un CHC avancé) observait la même tendance pronostique pour un ratio PNN/L>3, avec une diminution de moitié de la survie globale (14 mois vs 26 mois en cas de ratio PNN/L<3 ; p=0,002). (26) (25)

Le ratio N/L<2,43 était associé à d'autres facteurs pronostiques favorables comme la présence d'un taux bas en AFP, l'absence d'ascite, de thrombose porte ou de métastases (26).

Le ratio PNN/L>2,43 est un facteur pronostique indépendant péjoratif de survie globale en cas de CHC avancé traité par Sorafenib.

4/ Le ratio taux de plaquettes/Taux de lymphocytes (P/L)

Les plaquettes participent à la formation de thromboses veineuses et à l'extension tumorale métastatique. L'activation plaquettaire par les facteurs de croissance tumoraux protège les cellules cancéreuses d'une élimination immunitaire. Les molécules de surface plaquettaires comme le $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ et le platelet-derived growth factor receptor (PDGFR), sont impliquées dans la formation de métastases. Le platelet derived growth factor (PDGF) se lie au PDGFR et assure le contact direct entre les plaquettes et les cellules tumorales et, tout en

permettant la circulation sanguine de ces complexes, favorise ainsi l'extension métastatique de la maladie. (37) (38)

Dans une cohorte de 243 patients atteints de CHC avancés de Xing Li et al. **le ratio P/L \geq 111,23 était associé en analyse multivariée, à une diminution significative de 3 mois de la survie globale** (HR : 1,003 ; p=0,002) et à la présence de métastases et de thrombose porte (24).

5/ La créatininémie

Une seule étude a rapporté qu'un taux de créatininémie supérieur à 0,8 mg/dl était un facteur pronostique péjoratif de la survie sans progression dans une cohorte de 201 patients traités par Sorafenib pour un CHC avancé sans explication physiopathologique (HR : 1,638 ; p=0,003). (23)

C/ Facteurs pronostiques morphologiques

1/ Caractéristiques tumorales

a) Le caractère multifocal

Les études de Hwi Young Kim et al, menée sur 1385 patients traités par Sorafenib pour un CHC avancé, de Won Sohn et al. (254 patients) et de Kyung Kee Baek et al. (201 patients) ont montré une diminution significative de la survie sans progression ($p < 0,001$) et de la survie globale en présence d'un caractère multifocal ($p = 0,034$; $p = 0,003$ et $p < 0,001$). (9) (10)

Kyung Kee Baek et al. mettaient en évidence une survie globale et sans progression plus courtes en cas d'envahissement de plus de 50% du foie ($p < 0,001$). (23)

Le caractère multifocal tumoral intra-hépatique est un facteur de mauvais pronostique indépendant de survie globale et de survie sans progression en cas de CHC avancé traité par Sorafenib.

b) La taille des nodules

L'étude multicentrique de Sangheun Lee et al. menée chez 86 patients traités par Sorafenib pour un CHC avancé et l'étude de Chu et al. (93 patients) ont montré que la survie sans progression (3,9 mois en cas de diamètre inférieur à 5 cm contre 2,8 mois en cas de diamètre supérieur à 5 cm ; $p = 0,015$) et la survie globale (6 mois vs 4,3 mois ; $p = 0,008$) étaient significativement diminuées en cas de diamètre tumoral supérieur à 5 cm. (13) (29)

Le diamètre tumoral supérieur à 5 cm est donc un facteur pronostique péjoratif indépendant de survie sans progression et de survie globale en cas de CHC avancé traité par Sorafenib.

2/ L'extension extra-hépatique

Les facteurs pronostiques indépendants identifiés par Won Sohn et al. dans une population de 254 patients atteints de CHC métastatique, principalement d'origine virale (92% de la population) étaient: le caractère multifocal tumoral, l'invasion macro-vasculaire (définie par l'existence d'une thrombose porte et/ou d'une thrombose de la veine cave inférieure), l'âge de moins de 60 ans, la présence d'une carcinose péritonéale (HR : 1,57 ; $p = 0,03$) et la positivité de l'Ag HBS pour la survie sans progression. En ce qui concerne la survie globale les facteurs pronostiques identifiés étaient: le manque de contrôle de la maladie (défini par l'existence d'une

maladie progressive selon les critères RECIST), le caractère multifocale, l'invasion macro vasculaire, le score de Child-Pugh, le taux d'AFP \geq 200 ng/ml et le taux d'ALAT \geq 40 UI/L. (10)

La probabilité de progression radiologique était de 66% après 3 mois de traitement et de 90% après 12 mois de traitement en cas de présence de métastases. Le taux de survie globale était de 17% à 24 mois en cas de CHC métastatique. (10) (9)

Plus le nombre de sites métastatiques augmentait, plus le pronostique était défavorable (9).

La dissémination métastatique est un facteur indépendant de mauvais pronostic de survie globale en cas de CHC avancé traité par Sorafenib.

3/ L'invasion macro-vasculaire

Plusieurs études ont montré que l'invasion macro-vasculaire, définie par la présence d'une thrombose porte et/ou d'une thrombose de la veine cave inférieure diminuait significativement la survie sans progression ($p<0,001$ et $p=0,017$) et la survie globale ($p<0,001$; $p=0,019$; $p=0,02$; $p=0,021$ et $p=0,001$). (10) (11) (19) (21) (23)

L'invasion macro vasculaire est un facteur pronostique péjoratif indépendant en termes de survie globale et sans progression en cas de CHC avancé traité par Sorafenib.

4/Le PET-scan : le marqueur 18F-FDG (18-F-2-fluoro-2-deoxyglucose)

Le scanner hélicoïdal et l'IRM avec triple acquisition restent les examens de référence dans le cadre du bilan du CHC (3). Le PET-scan peut être utilisé dans le cadre du bilan d'extension du CHC. Il couvre tout le volume corporel et permet d'avoir une vue d'ensemble de toutes les localisations tumorales, contrairement à l'IRM et à l'échographie de contraste, et est non opérateur dépendant.

Le PET-scan permet également d'évaluer la réponse au traitement. Une lésion hyperfixante est hypermétabolique et correspond à une lésion active. Le degré de fixation est proportionnel à la malignité et l'agressivité tumorale et est inversement corrélé au degré de différenciation histologique. Jae Hoon Lee et al. ont mis en évidence **une réduction significative de la survie globale (HR: 1,22 ; $p=0,002$) et sans progression (HR: 1,16 ; $p=0,03$) en cas d'hyperfixation tumorale au PET-scan chez 29 patients traités par Sorafenib pour un CHC avancé (19).**

D/ Facteurs pronostiques moléculaires en cas de CHC avancé traité par Sorafenib

1/ Les cytokines sériques

L'étude prospective de Koji Miyahara menée sur 30 patients traités par Sorafenib pour un CHC avancé avait pour but de déterminer la valeur pronostique de 9 cytokines sériques mesurées au début du traitement. La valeur médiane de chaque molécule a été utilisée afin de déterminer si le taux était considéré comme « haut » ou « bas ». L'Angiopoïétine 2 (Ang2), la Follistatin (FST), le Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF), l'Hepatocyte Growth Factor (HGF), la Leptin, le Platelet Derived Growth Factor (PDGF), le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) et le Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule 1 (PECAM-1/CD31) étaient significativement augmentés en cas de maladie progressive selon les critères RECIST.

La survie sans progression était significativement plus courte en cas d'Ang2 (HR : 2,51 ; p=0,048), de G-CSF, d'HGF (HR : 2,55 ; p=0,042) et de leptin élevés (HR : 4,14 ; p=0,005).

L'augmentation du taux de PDGF-BB à une semaine de traitement était significativement plus élevée en cas de stabilité de la maladie lors du scanner de réévaluation à 4 semaines du début du traitement. Aucune corrélation entre les cytokines et la survie globale n'a été retrouvée dans cette étude (16).

L'Ang2 est un élément clé de l'angiogénèse tumorale. Elle favorise la croissance et l'extension métastatique du CHC. La survie globale médiane était significativement diminuée en cas de taux de base élevé dans le groupe Sorafenib parmi les 602 patients de l'étude SHARP (traités par Sorafenib ou placebo) repris dans l'essai contrôlé de Joseph M. Llovet et al. (p=0,034). Une augmentation d'au moins 5% de la concentration d'Ang2 à 12 semaines de traitement était significativement corrélée à une diminution de la survie globale et sans progression dans le groupe Sorafenib (p<0,0001 et p=0,0002) et le groupe placebo (p<0,0001 et p<0,0001). (17) (39)

La concentration initiale et la cinétique de l'Ang2 seraient des facteurs pronostiques de survie globale et sans progression en cas de CHC avancé traité par Sorafenib.

Le VEGF, élément actif de l'angiogénèse tumorale, diminuait significativement la survie globale médiane en cas de taux de base élevé dans l'étude de Joseph M. Llovet portant sur les 602 patients tout traitement confondu (Sorafenib ou placebo), (6,2 mois vs 10,6 mois en cas de taux bas de VEGF ; p=0,015). Dans le groupe des patients traités par Sorafenib, aucune différence significative entre le taux de base de VEGF et la survie globale n'a été mise en évidence. Ceci

pourrait être expliqué par le fait qu'une partie de la sécrétion de VEGF est non tumoro-dépendante. (17)

La concentration initiale et la cinétique du VEGF n'auraient pas de valeur pronostique en cas de CHC avancé traité par Sorafenib.

La protéine s-c-kit du proto-oncogène c-kit se fixe sur les récepteurs tyrosine kinase. Le couple récepteur c-kit/ligand SCF est impliqué dans la régulation de l'hématopoïèse, dans la survie et la prolifération des mastocytes, des gamètes et des mélanocytes. Les mutations du proto-oncogène provoquent une activation constitutive et autonome du récepteur, identifiées dans de nombreuses tumeurs (mastocytoses, GIST, mélanome). Le c-kit joue un rôle dans le développement tumoral et constitue un marqueur tumoral diagnostique et pronostique utile (32). La survie globale diminuait significativement en cas de taux de base de c-kit élevé dans le groupe de 299 patients traités par Sorafenib de l'étude de Joseph M. Llovet et al. ($p=0,004$). La concentration en s-c-kit diminuait significativement à 12 semaines de traitement dans le groupe Sorafenib ($p<0,0001$) et restait inchangée dans le groupe placebo. (17)

D'après cette étude, la concentration initiale de s-c-kit est un facteur pronostic indépendant de survie globale en cas de CHC traité par Sorafenib.

L'HGF est un facteur de croissance cellulaire, impliqué dans la motilité cellulaire et la morphogénèse. Il agit sur les récepteurs tyrosine kinase et se lie au proto-oncogène c-Met. L'HGF est sécrété par les cellules mésenchymateuses et agit sur les cellules épithéliales. Il stimule la mitose cellulaire, la motilité et l'invasion matricielle lui conférant un rôle primordial dans la tumorigénèse et l'angiogénèse (33). La survie globale diminuait significativement en cas de taux initial élevé d'HGF dans le groupe de patients traités par Sorafenib de M. Llovet et al. ($p=0,017$). La concentration en HGF diminuait significativement dans le groupe Sorafenib et augmentait dans le groupe placebo à 12 semaines de traitement ($p<0,0001$). La diminution de plus de 2,7% de la concentration d'HGF à 12 semaines de traitement était significativement corrélée à une augmentation de la survie sans progression dans le groupe Sorafenib ($p=0,042$). (17)

La concentration initiale d'HGF serait un facteur pronostique indépendant de survie globale en cas de CHC avancé traité par Sorafenib.

La cinétique du taux d'HGF serait un facteur pronostique de survie sans progression.

L'Insulin like Growth factor (IGF) est une hormone sécrétée par le foie grâce à la stimulation par l'hormone de croissance (GH). Son rôle est primordial dans l'embryogénèse rénale, hépatique et cérébrale. De nombreux paramètres physiologiques font varier le taux d'IGF (l'exercice physique, l'âge, la génétique, le sexe, le stress, l'alimentation, l'IMC), parmi eux

la graisse viscérale stimule sa production. Un phénomène d'insulino-résistance par hyperinsulinémie est provoquée et stimule la production de cytokines. Impliquée dans la prolifération cellulaire et l'inhibition de l'apoptose, l'IGF est un facteur de mauvais pronostic reconnu dans la plupart des cancers gastro-intestinaux (6). La concentration initiale d'IGF n'était pas significativement corrélée à la survie sans progression ou globale dans l'étude de Joseph M. Llovet. En revanche, la diminution de plus de 11,2% de la concentration de base d'IGF2 à 12 semaines de traitement était associée à une diminution significative de la survie globale ($p < 0,0001$) et de la survie sans progression ($p = 0,009$) dans le groupe Sorafenib. (17)

La cinétique de la concentration d'IGF2 serait un facteur pronostique de survie globale et de survie sans progression en cas de CHC avancé traité par Sorafenib.

Les cytokines précitées sont impliquées dans le mécanisme d'angiogénèse tumorale et favorise l'extension du cancer. Leur élévation en cas de CHC traité par Sorafenib pourrait entraîner un mécanisme de résistance au traitement par l'intermédiaire de la régulation de multiples mécanismes pro-angiogéniques. Par exemple le G-CSF a été rapporté comme entraînant une réponse réfractaire tumorale aux anti-VEGF en recrutant des cellules myéloïdes tumorales responsables d'une stimulation de l'angiogénèse (47).

Le Circulating Endothelial Progenitor (CEP) et le Circulating Endothelial Cell (CEC) sont des marqueurs de l'activité angiogénique. Chez l'animal, leurs concentrations diminuent en cas d'utilisation d'anti-angiogéniques et sont inversement corrélées à l'apoptose. Une concentration initiale de **CEP serait un facteur indépendant pronostique péjoratif de survie globale et de survie sans progression chez les patients traités par Sorafenib pour un CHC avancé** d'après le travail de Yu-Yun Shao et al. (HR : 2,512 ; $p = 0,0042$ et HR : 1,953 ; $p = 0,0493$). Aucune association significative n'a été retrouvée avec la concentration en CEC. Les concentrations de CEC et CEP ne variaient pas significativement avec la durée du traitement ou la progression de la maladie (28).

2/ Les récepteurs moléculaires

La HIV-1 Tat interactive protein 2 (HTATIP2) est un facteur moléculaire distribué dans le cytoplasme des hépatocytes, jouant un rôle suppresseur important de la croissance du CHC et de son extension métastatique. **La densité micro vasculaire (DMV)** est inversement corrélée à la quantité d'HTATIP2. L'HTATIP2, lorsqu'elle est élevée possède une activité anti-angiogénique et exerce une action suppressive tumorale observée dans d'autres cancers. Dans la cohorte de 69 patients traités par Sorafenib pour un CHC avancé de Wen-Quan Wang et al. un taux élevé d'HTATIP2 et un taux bas de DMV (déterminés selon les valeurs médianes de l'étude)

étaient paradoxalement des facteurs indépendant de mauvais pronostic de la survie globale ($p=0,001$) et de la survie sans progression ($p<0,001$). L'HTATIP2 interagit avec le Sorafenib et majore le phénomène d'hypoxie dans ce cas de figure. A contrario, la combinaison taux bas d'HTATIP2 et taux élevé de DMV était associée à une augmentation de la survie globale et sans progression. Le taux de contrôle de la maladie était de 43% en cas d'HTATIP2 bas et de 28,9% en cas d'HTATIP2 élevé ($p=0,004$). (27)

D'après les résultats de cette étude, un taux d'HTATIP2 élevé et un taux bas de DMV seraient des facteurs de mauvais pronostic de survie globale et de survie sans progression en cas de CHC avancé traité par Sorafenib.

Le VEGFR2 était significativement corrélé au sexe masculin, à la présence de l'AgHBS, au degré de différenciation tumorale et à la présence d'une cirrhose sous jacente dans l'étude de Jie Sheng Chu et al. menée chez 93 patients traités par Sorafenib pour un CHC avancé. Par contre, il n'existait **pas de corrélation entre le taux de VEGFR2 et la survie globale et sans progression** (29).

Le PDGFR-Béta a une expression significativement corrélée au taux d'AFP>400 UI/mL, au caractère multifocal du CHC et à la gravité de la cirrhose sous jacente dans l'étude de Jie Sheng Chu et al. **La survie globale médiane était significativement écourtée de 3 mois en cas d'expression augmentée du PDFR-Béta** ($p=0,046$). (29)

L'expression de c-Met augmente la sensibilité des tissus cancéreux à l'Hepatocyte Growth Factor (HGF). **En cas d'expression initiale augmentée de c-Met, la survie sans progression médiane était améliorée de 4 mois** dans la cohorte de Sheng Chu et al. ($p=0,01$). Le taux de c-Met était significativement plus élevé en cas de score Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stade C et de thrombose porte (29).

3/ Les facteurs génétiques

Les facteurs génétiques: Le profil moléculaire, signature génétique de la tumeur et de son environnement contient des informations essentielles sur les risques de dissémination extra-hépatique, le risque de récurrence tumorale post résection hépatique et le pronostic du CHC. Les micro-ARN sont de petits ARN modifiant la transcription de l'ARN messager et sont impliqués dans la prolifération tumorale, la différenciation cellulaire et l'apoptose. Ils peuvent agir soit comme des oncogènes, soit comme des gènes suppresseurs de tumeur en fonction de leur cible génétique (48,49). Par exemple, d'après l'étude de Minguez et al. une baisse de

l'expression des micro ARN mi-R26 et 20 mi-RNA est associée à un mauvais pronostic. A l'inverse une expression augmentée de miR-125 A et B est associée à une augmentation de la survie globale (51). Le miR-221 est associé au caractère multifocal du CHC (50). Les altérations épigénétiques comme l'hyper ou l'hypométhylation de l'ADN, la modification des histones et le remodelage nucléosomique entraînent une instabilité génétique et sont de mauvais pronostic en cas de CHC. L'hypométhylation des régions promotrices de l'ADN est associée à des facteurs péjoratifs pronostiques du CHC comme la taille tumorale et le haut grade histologique (52,53). Les marqueurs moléculaires pronostiques et prédictifs de la réponse au traitement sont à l'heure actuelle non clairement identifiés et nécessiteraient de plus vastes investigations afin de déterminer de nouvelles cibles thérapeutiques à l'avenir (30).

E/ Scores pronostiques

1/ Barcelona Clinic Liver Cancer: BCLC (ANNEXE 5)

Cette classification a pour principal avantage d'être facile d'utilisation et de proposer un algorithme de traitement du CHC, correspondant aux différents stades. Elle est utilisée dans de nombreuses études pronostiques.

Le Sorafenib est le traitement standard des patients BCLC stade C (stade évolué: OMS 1-2 ; invasion vasculaire et/ou métastatique, Child-Pugh A-B), réfractaires aux traitements loco-régionaux. La survie globale est significativement meilleure en cas de patients BCLC stade C traités par Sorafenib qu'en cas de stade D (stade terminal : OMS 3-4 ; Child-Pugh C) (HR : 3,28 ; p=0,021). (11)

La valeur pronostique de la classification BCLC en cas de CHC avancé traité par Sorafenib a été mise en évidence dans d'autres études. (18) (22)

2/ Score de CLIP: Cancer of the Liver Italian program (ANNEXE 6)

Le score de CLIP est un score pronostic permettant d'évaluer la gravité des patients atteints de CHC et de guider la prise en charge thérapeutique. Il comprend le score de Child-Pugh, le caractère multifocal de l'atteinte hépatique ainsi que la présence de métastase et la présence d'une thrombose porte. Le score est gradé de 0 à 6, de gravité croissante. Le score de CLIP ne permet pas, contrairement au BCLC, de différencier les patients de bon pronostic pouvant bénéficier d'un traitement curatif (57).

Un score de CLIP supérieur à 2 est un facteur pronostique péjoratif de la survie sans progression d'après la cohorte de 72 patients traités par Sorafenib pour un CHC avancé de Yu-Yun Shao (HR : 3,678 ; p<0,001). (20)

Le score de CLIP est le score le plus adapté aux patients atteints de CHC en situation palliative, en particulier dans les essais cliniques (58).

Références

- 1) Cristina Bosetti, Frederica Turati and al. Hepatocellular carcinoma epidemiology. Best Practice and Research Clinical Gastroenterology 28 (2014) 753-770.
- 2) Frédéric Borie, Brigitte Trétarre et al. Primitive liver cancers: epidemiology and geographical study in France. European Journal of Gastroenterology and Hepatology 2009.
- 3) Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Chapitre 7. Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie) 2014.
- 4) Joseph M. Ilovet, Sergio Ricci et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE 2008.
- 5) Martha M. Kirstein, Arndt Vogel et al. The Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma. Hepatobiliary Tumors 2014.
- 6) Jun Zhao, Matthew W. Lawless et al. Stop feeding cancer: Pro-inflammatory role of visceral adiposity in liver cancer. Cytokine 64 2013.
- 7) Renata D'Alpino Peixoto, Daniel J. Renouf et al. Relationship of ethnicity and overall survival in patients treated with sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma. Journal of Gastrointestinal Oncology 2014.
- 8) Bruno Vincenzi, Daniele Santini et al. Early Skin Toxicity as a Predictive Factor for Tumor Control in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Sorafenib. The Oncologist 2010.
- 9) Hwi Young Kim, Joong-Won Park et al. Worse outcome of sorafenib therapy associated with ascites and Child-Pugh score in advanced hepatocellular carcinoma. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2013.
- 10) Won Sohn, Yong-Han Paik et al. Sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma with extrahepatic spread: Treatment outcome and prognostic factors. Journal of Hepatology 2015.
- 11) Marcus A. Wörns, Sandra Koch et al. The impact of patient and tumour baseline characteristics on the overall survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. Digestive and Liver Disease 2013.
- 12) Esteban Rodrigo Imedio, Roberto Diaz Beveridge et al. Safety and efficacy of sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a single center experience. Med Oncol 2014.
- 13) Sangheun Lee, Beom Kyung Kim et al. Clinical outcomes and prognostic factors of patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib as first-line therapy: A Korean multicenter study. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2014.

- 14) Tianqiang Song, Wei Zhang et al. A single center experience of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma patients: evaluation of prognostic factors. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2011.
- 15) M.Pinter, W. Sieghart et al. Prognostic factors in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Aliment Pharmacol Ther* 2011.
- 16) Koji Miyahara, Kazuhiro Nouse et al. Predicting the treatment effect of sorafenib using serum angiogenesis markers in patients with hepatocellular carcinoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2011.
- 17) Joseph M. Llovet, Carol E.A Pena et al. Plasma Biomarkers as Predictors of Outcome in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Cancer Research* 2012.
- 18) J. Zheng, G. Shao et al. Analysis of survival factors in patients with intermediate-advanced hepatocellular carcinoma treated with transcatheter arterial chemoembolization combined with sorafenib. *Clin Transl Oncol* 2014.
- 19) Jae Hoon Lee, Jun Yong Park et al. Prognostic value of 18F-FDG PET for hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Liver International* 2011.
- 20) Yu-Yun Shao, MD; Zhong-Zhe lin et al, MD. Early Alpha-Fetoprotein response predicts treatment efficacy of antiangiogenic systemic therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* october 2010.
- 21) Ronald Koschny, Daniel Gotthardt et al. Diarrhea is a positive outcome predictor for sorafenib treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2013.
- 22) Violaine Ozenne, Valerie Paradis et al. Tolerance and outcome of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2010.
- 23) Kyung Kee Baek, Jung-Hoon Kim et al. Prognostic Factors in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Treated with Sorafenib: A retrospective Comparison with Sorafenib Previously Known Prognostic Models. *Oncology* 2011.
- 24) Xing Li, Zhan-Hong Chen et al. Platelet-to-lymphocyte ratio acts as a prognostic factor for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Tumor Biol.* 2014.
- 25) Kai Wei, Meng Wang et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predictor of outcomes for patients with hepatocellular carcinoma undergoing TAE combined with sorafenib. *Med Oncol* 2014.
- 26) Xing Li, Zhan-Hong Chen et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio acts as a prognostic factor for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Tumor Biol.* 2014.
- 27) Wen-Quan Wang, Liang Liu et al. The combination of HTATIP2 expression and microvessel density predicts converse survival of hepatocellular carcinoma with or without sorafenib. *Oncotarget* 2014.

- 28) Yu-Yun Shao, Zhong-Zhe Lin et al. High Circulating Endothelial Progenitor Levels associated with poor survival of advanced hepatocellular carcinoma patients receiving sorafenib combined with metronomic chemotherapy. *Oncology* 2011.
- 29) Jie Sheng Chu, Fei Jiao Ge et al. Expression and prognostic value of VEGFR-2, PDGFR-Béta, and c-Met in advanced hepatocellular carcinoma. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research* 2013.
- 30) Beatriz Minguez, Anja Lachenmayer et al. Diagnostic and prognostic molecular markers in hepatocellular carcinoma. *Disease Markers* (2011).
- 31) Kobayashi S, Ohkawa S et al. Influence of body surface area on efficacy and safety of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *Gan to Kagaku Ryoho* 2012.
- 32) Scoazec JY et al. c-kit et tumeurs stromales gastrointestinales : plus qu'un nouveau marqueur. *Ann Pathol* 2000;20:91-2.
- 33) HGF hepatocyte growth factor (hepapoietin A; scatter factor) [*Homo sapiens* (human)] Gene ID: 3082, updated on 26-Jul-2015
- 34) Pinato DJ, Stebbing J et al. A novel and validated prognostic index in hepatocellular carcinoma: the inflammation based index (IBI). *J Hepatol.* 2012;567:1013-20.
- 35) Wada Y, Nakashima O et al. Clinicopathological study on hepatocellular carcinoma with lymphocytic infiltration. *Hepatology.* 1998;27:407-14.
- 36) Motomura T, Shirabe K et al. Neutrophil-lymphocyte ratio reflects hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation via inflammatory microenvironment. *J Hepatol.* 2013;58:58-64.
- 37) Sierko E, Wojtukiewicz MZ et al. Platelets and angiogenesis in malignancy. *Semin Thromb Hemost.* 2004;30:95-108.
- 38) Labelle M, Begum S et al. Direct signalling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis. *Cancer Cell.* 2011;20:576-90.
- 39) Moon WS, Rhyu KH et al. Overexpression of VEGF and angiopoietin 2: a key to high vascularity of hepatocellular carcinoma? *Mod Pathol* 2003.
- 40) Naoto Fujiwara, Hayato Nakagawa et al. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2015.
- 41) Tran TT, Yamamoto Y et al. Beneficial effects of subcutaneous fat transplantation on metabolism. *Cell metab* 2008.
- 42) Cunningham D, Humblet Y et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl Med* 2004.

- 43) Van Cutsem E, Lang I et al. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. *J Clin Oncol* 2008.
- 44) Mir O, Coriat R et al. Sorafenib-induced diarrhea and hypophosphatemia: mechanisms and therapeutic implications. *Ann Oncol* 2012.
- 45) Bettinger D, Schultheiss et al. Diarrhea predicts a positive response to sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2012.
- 46) Huitzil-Melendez FD, Saltz et al. Retrospective analysis of outcome in hepatocellular carcinoma patients with hepatitis C versus B treated with Sorafenib. 2007 ASCO gastrointestinal Cancers Symposium. Orlando, Florida, USA, 2007.
- 47) Shojaei F, Singh M et al. Role of Bv8 in neutrophil-dependent angiogenesis in a transgenic model of cancer progression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2008.
- 48) Y. Murakami, T. Yasuda et al. Comprehensive analysis of microRNA expression patterns in hepatocellular carcinoma and non-tumorous tissues, *Oncogene* 25(17) 2006.
- 49) C. Z. Chen et al. MicroRNAs as oncogenes and tumor suppressors. *N Engl J Med* 353(17) 2005.
- 50) L. Gramantieri, F. Fornari et al. MicroRNA-221 targets Bmf in hepatocellular carcinoma and correlates with tumor multifocality. *Clin Cancer Res* 15(16) 2009.
- 51) W. Li, L. Xie et al. Diagnostic and prognostic implications of microRNAs in human hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 123(7) 2008.
- 52) B. K. Oh, H. Kim et al. DNA methyltransferase expression and DNA methylation in human hepatocellular carcinoma and their clinicopathological correlation. *Int J Mol Med* 20(2007).
- 53) N. Nishida, T. Nagasaka et al. Aberrant methylation of multiple tumor suppressor genes in aging liver, chronic hepatitis, and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 47(3) 2008.
- 54) Etienne Rivier, Marc Antoine Krieg et al. La sarcopénie : définition, méthodes de mesure, avenir thérapeutique. *Rev. Med. Suisse* 2011.
- 55) Cruz-Jentott AJ, Bayers JP et al. Sarcopenia European Consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2010.
- 56) Sitterlin D, Tiollais P et al. Le rôle de la protéine X dans le cycle infectieux des hépadnovirus de mammifères. *Virologie* 2000.
- 57) Kudo M, Chung H et al. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations and a proposal for a new staging system, the Japan integrated staging score (JIS score). *J. Gastroenterol.* 2003.

58) Borbare Jean Claude, Bedenne Laurent et al. Pronostic du carcinome hépato-cellulaire : comparaison des classifications d'Okuda, CLIP, BCLC et GRETCH sur des données de patients français. Préprogramme JFOHD SNFGE 2016.

III/ ARTICLE

DOES VISCERAL FAT AREA INFLUENCE THE PROGNOSIS OF ADVANCED HEPATO CELLULAR CARCINOMA IN PATIENTS TREATED WITH SORAFENIB?

ABSTRACT

Sorafenib is the only drug known with proved efficiency, for advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC) treatment. A better identification of patients who are more likely to benefit from vascular endothelial growth factor targeted therapy is warranted.

AIM: Assess the predictive value of Visceral Fat Area (VFA) as a factor a good response of treatment by Sorafenib (Nexavar®).

METHODS: 86 patients with advanced HCC who received Sorafenib, computed tomography has been used to measure VFA. Restrospectively, correlation linking VFA to Progression Free Survival (PFS) and Overall Survival (OS) has been evaluated.

RESULTS: The median value of VFA was 16486 mm². In univariate analysis, the median time to progression and the median OS were 6 months (p=0,046) and 14 months (p=0,0083) in the VFA<16486 mm² and respectively 4 months and 9 months in the VFA>16486 mm² groups. Multivariate analysis for OS revealed high VFA was an independent prognostic factors of shorter OS.

CONCLUSION : VFA may be a simple predictive biomarker in advanced HCC patients treated with Sorafenib.

KEYWORDS : Visceral fat, Sorafenib, hepatocellular carcinoma.

INTRODUCTION

Hepatocellular Carcinoma (HCC) is a major health problem, accounting for more than 626 000 new cases per year world wide (1). The incidence of hepatocellular carcinoma is increasing in the United States and Europe. It is currently ranked as the fifth most common cancer and the third highest cause of cancer-related death globally, right after lung and stomach cancers. It usually develops in patients with liver cirrhosis, most commonly caused by hepatitis B or C virus infection, alcohol abuse and Non Alcoholic Steato-Hepatitis (NASH). However, HCC presents a very poor prognosis in its advanced stages, with a median survival time of 6-9 months (1) because more than 50% of all HCCs are diagnosed too late (4).

At this stage, the only treatment is based on multikinase inhibitor Sorafenib (Nexavar®) (8) (26). The survival benefit of Sorafenib has been demonstrated in two phase III studies (SHARP trial and Asia-Pacific trial) with a median survival and a time to radiologic progression nearly 3 months longer for patients treated with Sorafenib than for those given placebo (3) (28). Sorafenib is recommended as the treatment of choice for advanced HCC with Child-Pugh class A cirrhosis and ECOG status < 2 (5). Unfortunately, it does not show the same effect for all HCC patients. One third of the patients population were intrinsically resistant to Sorafenib. Given the high cost and modest efficacy by marginal antitumor effects, and the not trivial adverse effects of Sorafenib, it would be interesting to identify prognostic and predictive markers that can facilitate the selection of patients who are most likely to derive benefit from Sorafenib treatment to improve the accuracy of prognosis prediction and lead to a more efficient personalized medicine in HCC.

Several studies have been looking for predictive factors of therapeutic response: the presence of ascitis, portal thrombosis, metastasis, Alpha Foeto-Protein (AFP) level reduces significantly the overall survival and the progression free survival in case of advanced HCC treated with Sorafenib (29) (30) (31).

Obesity presents a prevalence rapidly rising with more than 300 million obese adults in the world. So, NASH becomes the most important cause of cirrhosis. In presence of too important adipose tissue, we observe an increase of cytokines secretions, including angiogenic and anti-apoptotic factors, responsible for liver cancerisation then its metastatic extension (9, 10, 12). Adipocytes produce Insulin-like growth factor, known to have cancer promoting effects and multiple angiogenic factors including VEGF and leptin wich exerts direct angiogenic effects (11), upregulates VEGF, mRNA expression (23) and induces VEGF-driven angiogenesis. The level of VEGF production is higher in omental fat than in fat located at any other site in the body and is responsible of metabolic disorders (11). In general, VEGF expression is associated with advanced tumor progression and a poor prognosis in HCC patients (25). Interestingly, obese animals proved resistant to anti-VEGF treatment (24). These data could support the hypothesis

that a large amount of visceral fat may be associated with high VEGF and proangiogenic factors levels and therefore with resistance to Sorafenib (VEGF targeted therapy) in patients with advanced HCC.

Facing the urgent need for prognostic as well as predictive factors, the aim of our study was to assess the value of visceral fat to predict the long-term prognosis (overall and progression free survivals) of advanced HCC patients treated with Sorafenib.

PATIENTS, MATERIALS, AND METHODS

Patients

Patients with advanced HCC treated with Sorafenib between January 2007 and January 2015 at the CHU Trousseau (TOURS, France) were included retrospectively. They were classified as having advanced disease if they were not eligible for or had disease progression after surgical or locoregional therapies. Baseline demographic, clinical, and laboratory's data including those previously found to have prognostic value (Child Pugh class, Baseline lymphocyte rate, AFP (Alpha Foeto Protein) rate, baseline Neutrophil Lymphocyte ratio, presence of cirrhosis, ascitis, metastasis or portal vein thrombosis) were collected retrospectively in all patient using uniform database templates to ensure consistent data collection.

Clinical outcomes

The follow-up duration was calculated from the date of first Sorafenib administration to the date of death or the last follow-up visit. The primary endpoints of this study were the PFS and OS times. The PFS interval was defined starting from the first Sorafenib administration to the first recorded evidence of progression. The progression was either clinic or radiologic from the RECIST criteria. Symptomatic progression was defined, according to SHARP study (3), as either a decrease of points from the baseline score on patients's responses to the FHSI8 (Fact hepatobiliary Symptom Index) questionnaire, a deterioration in ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status or death. Surviving patients without progression were censored at last follow-up. The OS time was defined from Sorafenib administration to the date of death. Survivors were censored at the last follow-up as well.

Measurement of Visceral Fat area

Visceral Fat Area (VFA) was measured on available computed tomography scans performed before treatment initiation, at the level of the umbilicus on patients in supine position. Image J software has been used to measure pixels with densities from -190 Hounsfield units (HU) up to -30 HU range, to delineate the visceral compartments and to compute the cross-sectional area of each in mm² (Figure 1).

Given the absence of normative data on VFA in the literature, VFA was dichotomized using the median of observed distribution as the cut-off.

Statistical analysis

Median follow-up was calculated using the reverse Kaplan Meier method. Survival curves were estimated using the Kaplan Meier method, then compared using log-rank tests. Univariate Cox proportional-hazards models of all potential baseline predictors were built to compute the hazard ratios (HRs) with 95% CIs. Multivariate Cox regression models were used to assess the association between survival and VFA adjusted for different clinical and patients covariates, included VFA.

RESULTS

Patients

One hundred and forty-eight patients were retrospectively included.

Sixty-two over 148 patients were excluded from this study for the following reasons: 24 patients who have been undergoing a basic non scannographic imagery (RMI or contrast ultrasound), then 27 patients followed by another medical unit, 6 lost from sight after this first lookup for treatment's start-up, 5 treated less than two weeks with Sorafenib (Figure 2).

General baseline characteristics of the 86 patients are listed in Table 1. Median age was 66 years (range 28 to 82). Sixty four patients were Child-Pugh A and 18 Child-Pugh B. ECOG performance status score was 0 for the most of the patients (64 patients), the rest was either ECOG 1 or unknown.

The predominant etiology of cirrhosis were alcoholic (42% of patients) then association of NASH (Non Alcoholic Steatosis Hepatic) combined with alcohol (17% of patients). Twelve patients had not cirrhosis. Twenty one percent had an AFP baseline level superior to 200 ng/ml. Forty for percent had a Neutrophil Lymphocyte ratio superior to 3. Sixteen percent had a portal

vein thrombosis. Ninety three percent had a multinodular HCC. Fifteen percent had ascitis. Fifty percent had metastasis.

Median VFA was 16486 mm². According to both VFA groups (<16486 mm² and >16486 mm²), proportions according to BMI value and presence of cirrhosis were significantly different between the two groups. Within the VFA>16486 group, 34 patients (79%) have a BMI > 25 kg/m², whereas only 22 patients (51%) have a BMI> 25 kg/m² within the VFA<16486 group (p=0,001). The most important prevalence of cirrhosis has been observed in the VFA>16486 group (95% vs 77%, p=0,013). Portal vein thrombosis, metastasis, lymphopenia<1 G/L and severity of adverse effect were not different between those two groups.

Clinical outcomes

Progression free survival (PFS)

At data cut-off, 76 patients had experienced progression. In univariate analysis, the median time to progression was 6 months in the VFA<16486 group and 4 months in the VFA>16486 group (p=0,0464). By univariate Cox regression, factor predicting shorter PFS was VFA>16486 mm² (Figure 3). In multivariate analysis, none of factors studied were significantly correlated to PFS (Table 2).

Overall survival

At data cut-off, 65 patients had died from their cancer evolution. In univariate analysis, the median OS was 14 months in the VFA<16486 and 9 months in the VFA>16486 groups (p=0,0083). By univariate analysis, factors significantly associated with shorter OS were female gender (Figure 4), VFA>16486 mm² (Figure 5), presence of portal vein thrombosis (figure 6), Child-Pugh B (Figure 7). Multivariate analysis revealed VFA>16486 (p=0,004), Child-Pugh B, AFP level and portal vein thrombosis were independant prognostic factors of shorter OS (Table 4).

DISCUSSION

In this study, it has been shown that visceral fat area is an independant prognostic factor for OS in case of advanced HCC treated with Sorafenib.

Other prognostic factors for OS emerging from our study are the following : Child-Pugh class, portal vein thrombosis and AFP baseline level. All these factors are well-known in HCC patients undergoing Sorafenib therapy. Vascular invasion was also found to be a prognostic

factor for OS in M. Wörns and al. and in W. Sohn and al. (18, 19). Child-Pugh B is known to be a pejorative prognostic factor (20) like AFP baseline level >200 ng/ml (21).

The measure of VFA used in our study, but seen as well in other's studies (13,14), is a practical, accurate, reproducible and standardized technique. (17)

Key point in our work are: the originality of our study, the first one to demonstrate a significant link between VFA and OS; the high number of our population sample (86 patients), mostly superior to others studies in this field of literature (Koschny et al : 46 patients, Kobayashi et al : 64 patients, Vincenzi et al : 65 patients, Miyahara et al : 30 patients...)

Studies recently published by Guiu and al. (about metastatic colorectal cancer), Ladoire and al. (about metastatic renal cell carcinoma) and Slaughter and al. (about epithelial ovarian cancer) have shown that high VFA was an independent prognostic factor of shorter OS for advanced HCC patients treated with antiangiogenic (bevacizumab for colorectal cancer and ovarian cancer; sunitinib, sorafenib or bevacizumab for renal cancer) (13, 14, 27).

Our work is matching Naoto Fujiwara and al.'s study, which proved that sarcopenia and high VFA are risk factor of mortality, whatever the stage of HCC could be, for a great cohort of 1257 patients. (16)

Okhi et al.'s study is also demonstrating that accumulation of visceral fat is an independent risk factor, but for HCC recurrence after curative treatment with radiofrequency ablation in suspected NASH patients (15).

An American cohort study suggests that high BMI is associated with a higher mortality risk in HCC, independently of the BCLC classification (22).

In presence of too important adipose tissue, we observe an increase of cytokines secretions, including angiogenic and anti-apoptotic factors, responsible for liver cancerisation then its metastatic extension (9,10,12). Adipocytes produce Insulin-like growth factor, known to have cancer promoting effects and multiple angiogenic factors including VEGF and leptin which exerts direct angiogenic effects (11), upregulates VEGF, mRNA expression (23) and induces VEGF-driven angiogenesis. The level of VEGF production is higher in omental fat than in fat located at any other site in the body and is responsible of metabolic disorders (11). In general, VEGF expression is associated with advanced tumor progression and a poor prognosis in HCC patients (25). Interestingly, obese animals proved resistant to anti-VEGF treatment (24). These data could support the hypothesis that a large amount of visceral fat may be associated with high VEGF and proangiogenic factors levels and therefore with resistance to Sorafenib (VEGF targeted therapy) in patients with advanced HCC.

Weak points of our study are its retrospective character, the single-centre patient recruitment and the high proportion of excluded patients (Figure 2).

We have not find any significant outcome regarding PFS. Our PFS definition is both radiologic and clinical, so less accurate than if it has been only radiologic, but allowing us to get a larger panel of patients, because several of them died before the first CT scan evaluation (only 40 patients of 86 had a CT scan evaluation showing a disease progression according to RECIST criteria).

We have used the same definition as the one used in Sharp's study.

In conclusion, VFA may be a simple predictive biomarker in advanced HCC patients treated with Sorafenib. It would be very interesting to confirm our results by a prospective study. Patients with high VFA might either not benefit from Sorafenib or require a higher dosage. The measurement of VFA will have to be included in clinical trials for advanced HCC, thereby taking into account not only tumor parameters but also physiologic parameters related to patient himself.

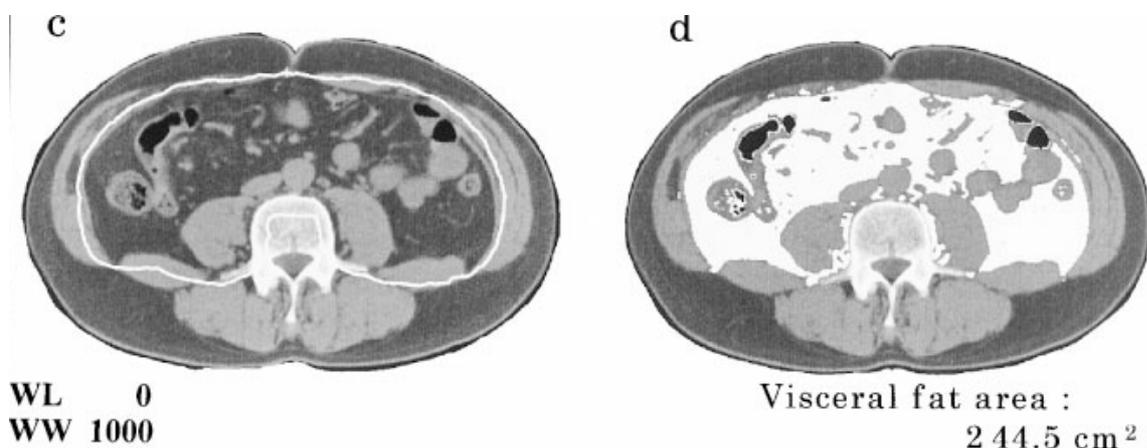
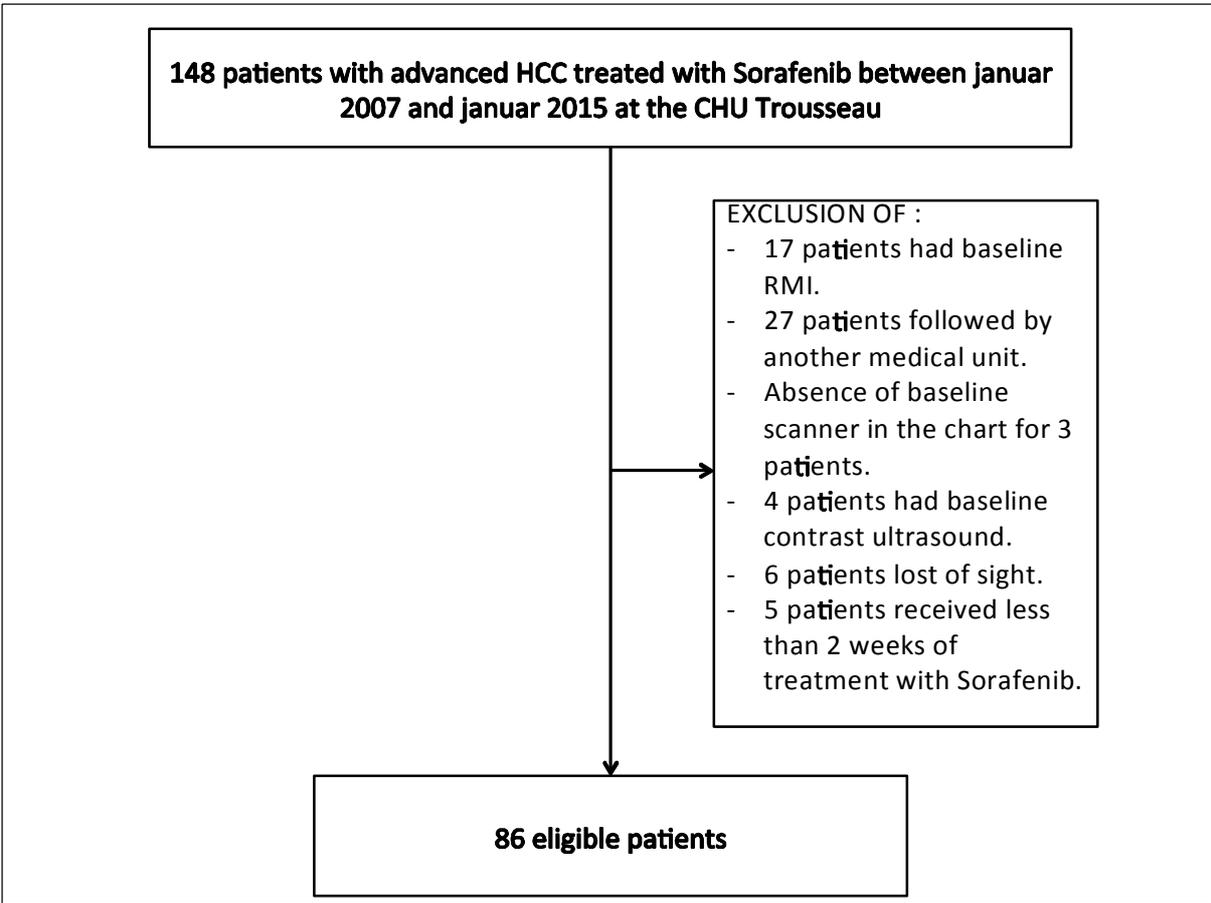


Figure 1. c) The white line outlines the intraperitoneal tissue. WL5 window level, WW 5 window width (in Hounsfield units). d) Within the region outlined in c, tissue with mean attenuation plus or minus 2 SDs was regarded as visceral fat tissue, which is white. (17)

Figure 2: Flow Chart



Characteristics	Patients (n=86)
Age (years)	66 (28-82)
Gender	
Female	12 (14%)
Male	74 (86%)

BMI	
<25 kg/m ²	31 (36%)
>25 kg/m ²	55 (64%)
Visceral fat Area (cm²)	16486 (2502-38815)
ECOG performance status	
ECOG 0	55 (64%)
ECOG 1	7 (8%)
Cirrhosis	
yes	74 (86%)
No	12 (14%)
Etiology	
Alcoholic (OH)	36 (42%)
OH + NASH	15 (17%)
NASH	6 (7%)
OH + Viral hepatitis C	3 (3%)
Hemochromatosis	6 (7%)
Viral hepatitis B	1 (1%)
Viral hepatitis C	6 (7%)
Child-Pugh class	
A	64 (74%)
B	18 (21%)
Ascites	
yes	13 (15%)
No	73 (85%)
Oesophageal Varices (Y a-t-il un int��t ??? tu n'en parles pas)	35 (41%)
Grade 1	14 (16%)
Grade 2	15 (17%)
Grade 3	2 (2%)
Baseline laboratory values	
Platelets (G/L)	162 (44-633)
Prothrombin time (%)	76.50 (30-105)
Albumin (g/L)	36 (23-48)

Total Bilirubin (micromoles/L)	15.95 (7-113)
Lymphocyte (G/L)	1.26 (0.14-3.250)
< 1	25 (29%)
> 1	49 (57%)
Neutrophil granulocyte (G/L)	4 (1.94-11.1)
N/L < 3	30 (35%)
N/L > 3	38 (44%)
Creatinine (micromoles/L)	72 (44-131)
AFP (ng/mL)	
> or = 200	18 (21%)
< 200	59 (69%)
Multinodular	
yes	80 (93%)
No	6 (7%)
Portal vein thrombosis	
yes	14 (16%)
No	72 (84%)
Metastases	43 (50%)
Peritoneal Carcinosis (PC)	4 (5%)
Lung	15 (17%)
Adrenal Cortex	2 (2%)
PC + Lung	5 (6%)
Bones	1 (1%)
Lymphadenopathy	10 (12%)
Brain + Lung	1 (1%)
PC + Lymphadenopathy	1 (1%)
Bones + Lymphadenopathy + Lung	2 (2%)
Adrenal Cortex + Lymphadenopathy	1 (1%)

Table 1: Patient characteristics of HCC patients treated with Sorafenib between 2007 and 2015 (n = 86)

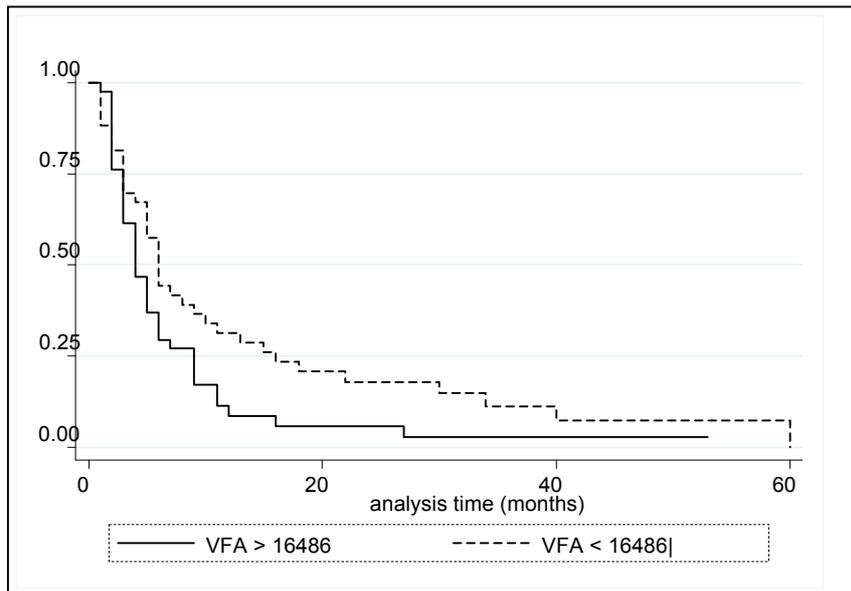


Figure 3: Progression free survival according to visceral fat area (Log Rank test 0.0464)

Parameters	HR	p	95% CI
VFA>16486 vs VFA<16486 mm ²	0.61	0.095	0.35-1.09
Child-Pugh B vs Child -Pugh A	0.55	0.095	0.28-1.11
Presence of metastasis vs absence	0.7	0.202	0.39-1.21
Presence of portal vein thrombosis vs absence	0.76	0.45	0.38-1.52

Table 2: Multivariate analysis of progression free survival in the 86 patients enrolled.

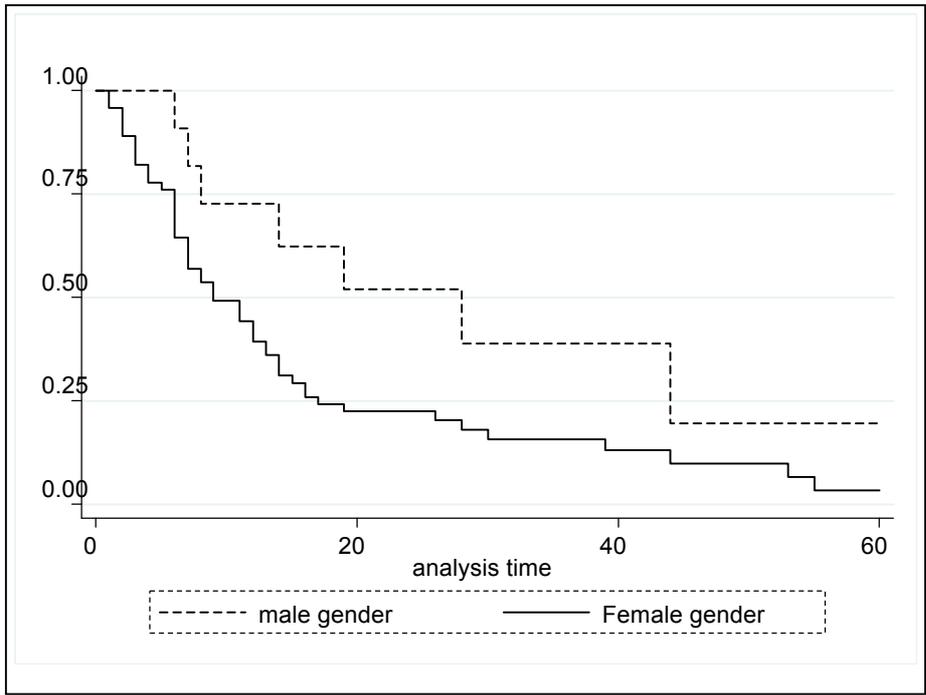


Figure 4: Overall survival according to gender of female and male patients (log rank test 0.0312)

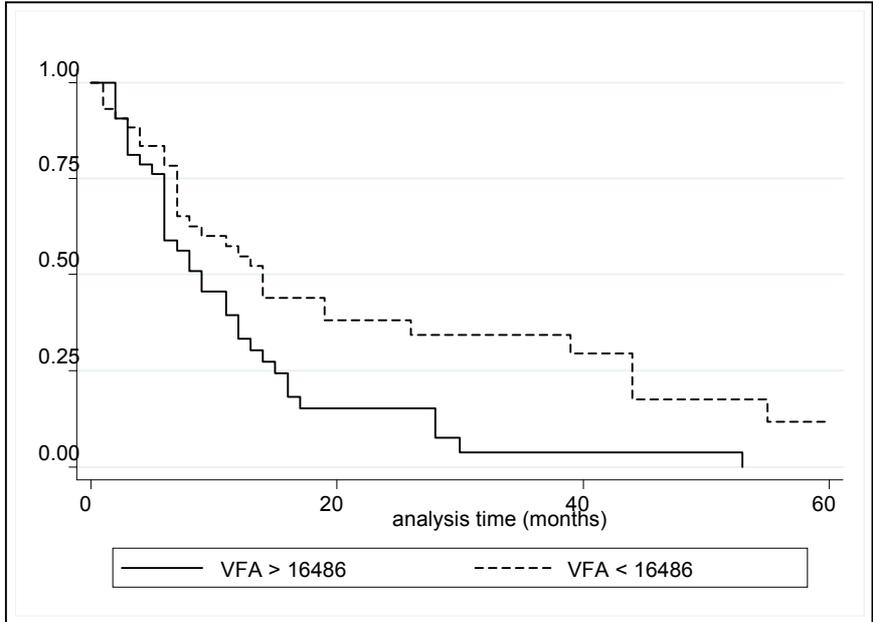


Figure 5: Overall survival of patients according to visceral fat area (log rank test 0.0083)

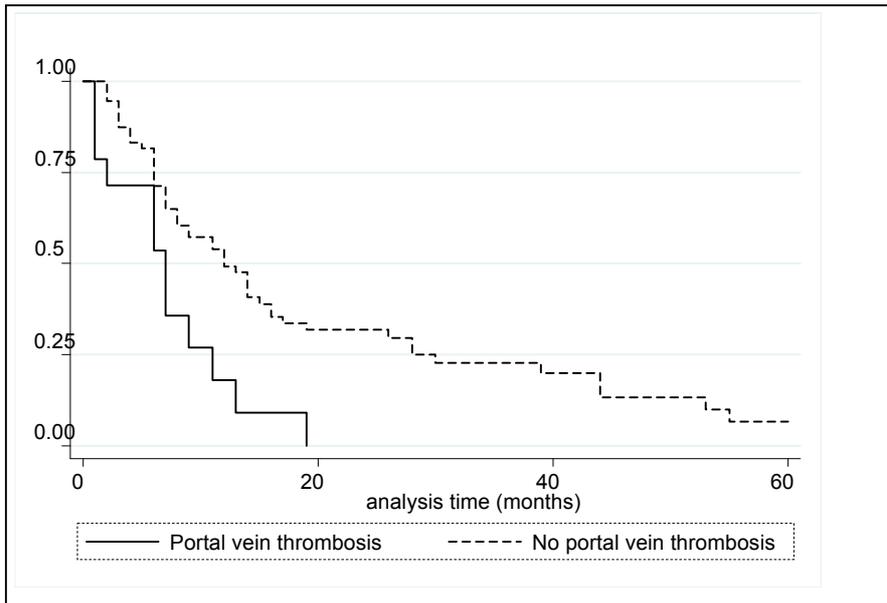


Figure 6: Overall survival of patients according to the presence of portal vein thrombosis (Log Rank test $p = 0.0028$)

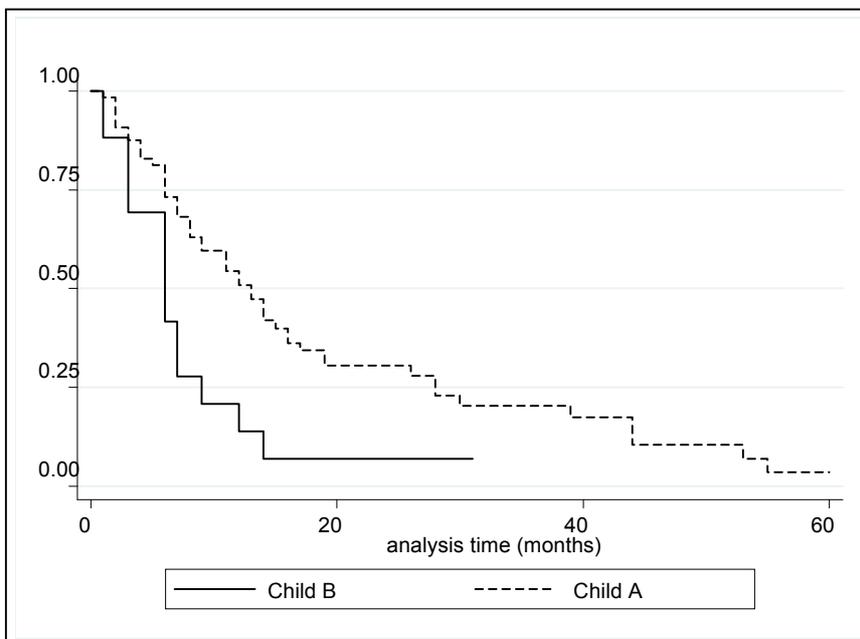


Figure 7: Overall survival of Child-Pugh A and Child-Pugh B patients (Log Rank test 0.0068)

Parameters	Hazard Ratio	p	95% CI
Female vs Male	1.39	0.517	0.51-3.85
Cirrhosis vs health liver	0.84	0.711	0.33-2.12
VFA>16486 vs VFA<16486 mm2	0.37	0.004	0.19-0.73
AFP>200 ng/ml vs AFP<200 ng/ml	0.46	0.022	0.24-0.9
Child-Pugh B vs Child-Pugh A	0.38	0.012	0.177-0.81
Presence of portal vein thrombosis vs absence	0.35	0.005	0.17-0.73
Presence of metastasis vs absence	0.85	0.6	0.46-1.57

Table 4: Multivariate analysis of overall survival in the 86 patients enrolled.

References

- 1) Cristina Bosetti, Frederica Turati et al. Hepatocellular carcinoma epidemiology. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 28 (2014) 753-770.
- 2) Jun Zhao, Matthew W. Lawless et al. Stop feeding cancer : Pro-inflammatory role of visceral adiposity in liver cancer. *Cytokine* 64 (2013) 626-637.
- 3) Joseph M. Llovet, Sergio Ricci et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE* 2008.
- 4) Bruix J, Sherman M et al. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005 ;42 : 1208-1236.
- 5) 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 ;56 :908-943.
- 6) Renehan AG, Tyson M, Egger M et al. Body-mass index and incidence of cancer : a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008 ;371 :569-578.
- 7) Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003 ;348 :1625-1638.
- 8) Li Liu, Yichen Cao et al. Sorafenib Blocks the RAF/MEK/ERK Pathway, Inhibits tumor Angiogenesis, and Induces Cell Apoptosis in Hepatocellular Carcinoma Model PLC/PRF/5. *Department of Cancer Res* 2006 ; 66 : (24).
- 9) Rehman J, Traktuey D, Li J et al. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation*. 2004 ;109 :1292-1298.
- 10) Cho C-H, Koh YJ, Han J, Sung H-K, Jong Lee H, Morisada T, et al. Angiogenic role of LYVE-1-positive macrophages in adipose tissue. *Circ. Res.* 2007 ;100 :e47-57.
- 11) Cao Y et al. Angiogenesis modulates adipogenesis and obesity. *J. Clin. Invest.* 2007 :117 :2362-2368.
- 12) Silha JV, Krsek M, Sucharda P, Murphy LJ et al. Angiogenic factors are elevated in overweight and obese individuals. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29:1308–1314.
- 13) Guiu B, Petit JM, Bonnetain F, Ladoire S, Guiu S, Cercueil J-P, et al. Visceral fat area is an independent predictive biomarker of outcome after first-line bevacizumab-based treatment in metastatic colorectal cancer. *Gut*. 2010;59:341–347.
- 14) Ladoire S, Bonnetain F, Gauthier M, Zanetta S, Petit JM, Guiu S, et al. Visceral fat area as a new independent predictive factor of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with antiangiogenic agents. *Oncologist*. 2011;16:71–8.
- 15) Ohki T, Tateishi R, Shiina S, Goto E, Sato T, Nakagawa H, et al. Visceral fat accumulation is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma recurrence after curative treatment in patients with suspected NASH. *Gut*. 2009;58:839–844.

- 16) Naoto Fujiwara, Hayato Nakagawa et al. Sarcopenia, intramuscular fat deposition and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. *J. of hepatology*. 2015.
- 17) Tohru Yoshizumi, Tadashi Nakamura et al. Abdominal fat Standardized Technique for Measurement at CT. *Radiology*; 211:283-286.
- 18) Marcus A Wörns, Sandra Koch et al. The impact of patient and tumour baseline characteristics on the overall survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with Sorafenib. *Digestive and Liver Disease* 2013.
- 19) Won Sohn et al. Sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma with extrahepatic spread: treatment outcome and prognostic factors. *Journal of Hepatology* 2015.
- 20) H. Young kim, Joong-Won Park et al. Worse outcome of Sorafenib therapy associated with ascites and Child-Pugh score in advanced hepatocellular carcinoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2013.
- 21) Yu-Yun Shao, Z. Lin et al. early Alpha Foetoprotein response predicts treatment efficacy of angiogenic systemic therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* October 2010.
- 22) Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N. Engl. J. Med.*2003;348:1625–1638.
- 23) Suganami E, Takagi H. et al. Leptin stimulates ischemia-induced retinal neovascularisation: possible role of vascular endothelial growth factor expressed in retinal endothelial cells. *Diabetes* 2004.
- 24) Ruppnick MA, Panigrahy D et al. Adipose tissue mass can be regulated through the vasculature. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002.
- 25) Joseph M. Llovet, Carol E.A Pena et al. Plasma Biomarkers as Predictors of Outcome in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Cancer Research* 2012.
- 26) Yong S. Chang, Jalila Adnane et al. Sorafenib (BAY 43-9006) inhibits tumor growth and vascularization and induces tumor apoptosis and hypoxia in RCC xenograft models. *Cancer Chemother Pharmacol* (2007).
- 27) Katrina N. Slaughter, Theresa Thai et al. Measurements of adiposity as clinical biomarkers for first-line bevacizumab-based chemotherapy in epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 133 (2014).
- 28) Cheng AL, Kang YK et al. Efficacy and safety of sorfenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009.

- 29) Sangheun Lee, Beom Kyung Kim et al. Clinical outcomes and prognostic factors of patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib as first-line therapy: A Korean multicenter study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2014.
- 30) Tianqiang Song, Wei Zhang et al. A single center experience of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma patients: evaluation of prognostic factors. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2011.
- 31) M.Pinter, W. Sieghart et al. Prognostic factors in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Aliment Pharmacol Ther* 2011.

IV/ CONCLUSION

Cette thèse a permis de faire le point sur les différents facteurs pronostiques, déjà étudiés dans la littérature, des patients traités par Sorafenib pour un CHC avancé. L'originalité de l'article, avec la mise en évidence pronostique de la surface de la graisse viscérale sur la survie globale chez ce groupe de patients, ouvre une piste pour d'autres études prospectives à ce sujet. En effet, il serait intéressant d'étudier la réponse thérapeutique en comparant les critères RECIST des patients traités par Sorafenib pour un CHC avancé à la surface de la graisse viscérale (répartie selon plusieurs fourchettes de valeur), d'une part pour confirmer les résultats de cette étude et d'autre part pour déterminer une valeur limite de résistance au Sorafenib.

La prise en compte des facteurs pronostiques apporte un rationnel sur la décision thérapeutique, permettant de déterminer les patients les plus susceptibles de bénéficier de ce traitement coûteux et non dénué d'effets secondaires. La prise en compte de la graisse viscérale permettrait de sélectionner les patients résistant au traitement. Sous réserve de résultats d'études plus précises, il semblerait qu'il soit plus nocif que bénéfique de proposer un traitement par Sorafenib en cas de CHC avancé avec excès de graisse viscérale.

ANNEXE 1

ECOG Performance Status

These scales and criteria are used by doctors and researchers to assess how a patient's disease is progressing, assess how the disease affects the daily living abilities of the patient, and determine appropriate treatment and prognosis. They are included here for health care professionals to access.

ECOG PERFORMANCE STATUS*	
Grade	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

* As published in Am. J. Clin. Oncol.:
Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982.

The ECOG Performance Status is in the public domain therefore available for public use. To duplicate the scale, please cite the reference above and credit the Eastern Cooperative Oncology Group, Robert Comis M.D., Group Chair.

ANNEXE 2: Calcul de la surface corporelle en m². Soit L : la taille en cm² et M : le poids en kilos.

$$S = \sqrt{\frac{L \times M}{3600}}$$

ANNEXE 3: Le grading du syndrome main-pied.

Le syndrome main-pied est le terme simple pour l'**érythrodysesthésie palmo-plantaire**.

Plusieurs grades de gravité croissante ont été décrits :

Grade 1 :

érythème modéré, gonflement ou desquamation n'interférant pas avec la vie quotidienne

Grade 2 :

érythème, desquamation ou gonflement interférant avec, mais sans empêcher totalement les activités physiques normales : petites ampoules ou ulcérations de moins de 2 cm de diamètre

Grade 3 :

ampoule, ulcération ou gonflement interférant avec la marche ou les activités quotidiennes normales. Le patient ne peut pas porter des vêtements habituels.

Grade 4 :

processus diffus ou local entraînant des complications infectieuses ou un alitement ou une hospitalisation.

ANNEXE 4: Score de Child Pugh

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie	Absente	Confusion	Coma
Ascite	Absente	Discrète	Abondante
Bilirubine (µmol/L)	< 35	35-50	> 50
Albumine (g/L)	> 35	28-35	< 28
Taux de prothrombine (%)	> 50	40-50	< 40

ANNEXE 5 : La classification BCLC

Tableau VII. – Classification BCLC [27].
BCLC classification.

Stade	Performance status	Morphologie tumorale	Okuda	Fonction hépatique
A : stade précoce				
A1	0	Unique, < 5 cm	I	Pas d'HTP et bilirubine N
A2	0	Unique, < 5 cm	I	HTP, bilirubine N
A3	0	Unique, < 5 cm	I	HTP, hyperbilirubinémie
A4	0	3 tumeurs, < 3 cm	I-II	Child-Pugh A-B
B : stade intermédiaire				
	0	Multinodulaire	I-II	Child-Pugh A-B
C : stade évolué				
	1-2	Invasion vasculaire Métastases	I-II	Child-Pugh A-B
D : stade terminal				
	3-4	Indifférente	III	Child-Pugh C

*Stade A et B : tous les critères doivent être remplis, Stade C et D : un seul critère suffit.
http = hypertension portale.*

ANNEXE 6 : La classification CLIP

Tableau VI. – Classification CLIP [13].
CLIP staging classification.

Variables	0	1	2
Classe de Child-Pugh	A	B	C
Morphologie tumorale	Nodule unique et < 50 %	Nodules multiples et < 50 %	Massif ou ≥ 50 %
AFP (g/L)	< 400	≥ 400	
Thrombose portale	Non	Oui	

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
de la Faculté de médecine de TOURS**

Académie d'Orléans – Tours

Université François-Rabelais

Faculté de Médecine de TOURS

DUVIVIER Clémentine

62 pages – 3 tableaux – 7 figures – 5 graphiques – 0 illustration

Résumé : Cette thèse porte tout d'abord sur la mise au point des différents facteurs pronostiques cliniques, biologiques, radiologiques et moléculaires de la littérature des patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé traité par Sorafenib. Le CHC est la troisième cause de mortalité par cancer dans le monde et est souvent diagnostiqué à un stade avancé non accessible à un traitement curatif. Le Sorafenib est à ce jour la seule chimiothérapie palliative ayant montré un gain de survie significatif de 3 mois. Malheureusement un tiers des patients ne répond pas au traitement. Le coût élevé du Sorafenib, la fréquence importante de ses effets secondaires et son gain de survie très modeste rendent primordiale la recherche de facteurs prédictifs de réponse thérapeutique.

Parmi ces facteurs pronostiques, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la surface de la graisse viscérale en cas de CHC avancé traité par Sorafenib.

En deuxième partie de ce manuscrit, nous présentons une étude mono-centrique réalisée au CHU de TOURS sur 86 patients traités par Sorafenib pour un CHC avancé de janvier 2007 à janvier 2015. Les patients ont été répartis en deux groupes de part et d'autre de la valeur médiane de la surface de la graisse viscérale mesurée sur coupes scanographiques. Les résultats ont montré une diminution significative de la survie globale en cas de surface de la graisse viscérale augmentée. La valeur péjorative de la graisse viscérale, identifiée dans d'autres types de cancers traités par anti-angiogéniques, pourrait être associée à un mécanisme de résistance aux anti-angiogéniques.

Mots clés :

- Carcinome hépatocellulaire avancé
- Sorafenib
- Graisse viscérale

Jury :

Président : Monsieur le Professeur SALAME
Membres : Monsieur le Professeur LECOMTE
Monsieur le Professeur BRUNEREAU
Madame le Professeur MOUSSATA
Monsieur le Docteur CAZENEUVE

Date de la soutenance : 21 septembre 2015