

TRAITEMENT PALLIATIF DU CARCINOME HEPATOCELLULAIRE

Michel DOFFOËL, Ahmed ANANNA

TABLE DES MATIERES

Introduction

Chimioembolisation artérielle

Tamoxifene

Autres traitements

Chimiothérapie systémique

Hormonothérapie

Antiandrogènes

Analogues de la somatostatine

Analogues de la vitamine D

Interféron alpha

Conclusion

RÉFÉRENCES

Introduction

L'incidence annuelle du carcinome hépatocellulaire (CHC) sur cirrhose est d'environ 5 % (1). Une modélisation suggère que cette incidence va augmenter dans les prochaines années en raison de l'épidémie de l'hépatite virale C (2). Un traitement curatif, chirurgical (transplantation hépatique, résection) ou percutané (alcoolisation, radiofréquence) ne peut être proposé qu'à 30 % des malades ayant un CHC (3). Dans tous les autres cas, le traitement est palliatif, voire uniquement symptomatique, en raison du stade évolué du CHC et/ou de la cirrhose au moment du diagnostic. La décision thérapeutique doit alors tenir compte de l'existence de ces deux maladies. Le traitement palliatif du CHC a pour objectif d'améliorer la survie, non seulement en durée, mais également en qualité, sans aggraver l'évolution de la cirrhose. L'efficacité d'un traitement palliatif peut être évaluée à partir des résultats des essais contrôlés randomisés. La liste des traitements utilisés figure dans le tableau 1, la chimioembolisation artérielle et le tamoxifène ayant été les mieux évalués.

Tableau 1 : Liste des traitements palliatifs ayant fait l'objet d'essais contrôlés randomisés

Techniques de radiologie interventionnelle loco-régionale - Embolisation - Chimiothérapie intra-artérielle (\pm lipiodol) - Chimioembolisation (\pm lipiodol) - Lipiodol radioactif (radiothérapie métabolique)
Hormonothérapie - Antioestrogènes (tamoxifène) - Antiandrogènes - Analogues de la somatostatine - Analogues de la vitamine D
Chimiothérapie systémique
Interféron alpha

Chimioembolisation artérielle

Il s'agit d'une technique de radiologie interventionnelle loco-régionale qui associe l'injection intra-artérielle d'un agent antimétabolique (cisplatine, doxorubicine), le plus souvent sous forme d'une émulsion, et une occlusion artérielle par des particules synthétiques (Gelfoam, Ivalon...) ou éventuellement naturelles (caillots sanguins) résorbables. Lorsque le lipiodol est utilisé comme vecteur, la technique est dénommée chimioembolisation lipiodolée (CEL). La technique peut être limitée à une embolisation artérielle ou à une chimiothérapie intra-artérielle avec ou sans lipiodol. Ces différentes techniques sont souvent confondues et regroupées sous la dénomination générale de chimioembolisation artérielle.

Entre 1988 et 2005, 9 essais contrôlés randomisés (4-12), dont 4 français (5, 7, 9, 12), ont comparé l'embolisation, la chimiothérapie intra-artérielle lipiodolée ou la CEL à un traitement symptomatique ou suboptimal (hormonothérapie ou chimiothérapie systémique) (tableau 2). Dans tous ces essais, la classification d'Okuda a été utilisée pour caractériser le CHC. Dans 3 essais, une amélioration significative de la survie à 2 ans a été observée, deux fois avec la CEL (10, 11) et une fois avec l'embolisation (4). De plus, dans les 2 essais concernant la CEL, le traitement constituait une variable pronostique indépendante en analyse multivariée. Les résultats des 6 autres essais, dont les 4 français,

étaient négatifs (5-9, 12). Cette discordance est également retrouvée dans 3 méta-analyses récentes (13-15). Plusieurs facteurs peuvent expliquer la disparité des résultats en terme de survie :

- des différences techniques. Les survies après embolisation ou CEL étaient supérieures à la survie après chimiothérapie intra-artérielle, l'efficacité passant avant tout par la nécrose ischémique de la tumeur (13, 14). Par ailleurs, la mortalité de la procédure était significativement plus basse en cas de cathétérisme sélectif, segmentaire ou subsegmentaire, par rapport au cathétérisme non sélectif (13). Enfin, le rythme des cures était variable d'une étude à une autre. Les cures ont été effectuées soit à intervalle régulier, soit en fonction de la réponse tumorale objective au traitement (diminution de la taille tumorale > 50 % à la tomographie). Dans une étude rétrospective concernant 36 malades, Bernard et al. (16) ont montré que la fixation lipiodolée précoce (après la 1^{ère} ou la 2^{ème} séance) était prédictive d'une réponse tumorale complète à 6 mois.
- l'état du foie non tumoral, l'ischémie hépatique secondaire à la chimioembolisation risquant d'aggraver une insuffisance hépatocellulaire pré-existante (14).
- la nature de la maladie hépatique sous-jacente. Les essais asiatiques (4, 10) ont concerné des malades jeunes ayant une hépatopathie virale B non cirrhotique ou une cirrhose peu évoluée, les essais espagnols (8, 11) des malades majoritairement atteints de cirrhose virale C et les essais français (5, 7, 9, 12) des malades majoritairement atteints de cirrhose alcoolique.

La qualité de vie n'a été évaluée que dans 2 essais (10, 12). Dans l'étude de Lo et al. (10), l'index de performance n'était pas un facteur pronostique en analyse univariée. A l'inverse, dans l'essai FFCD 9402 (12), l'index de Spitzer constituait une variable pronostique indépendante chez les malades ayant un CHC stade Okuda I. La qualité de vie se détériorait au cours du suivi, sans différence significative entre les malades traités par tamoxifène et ceux traités par l'association CEL-tamoxifène.

Malgré la discordance des résultats, les indications et les contre-indications de la chimioembolisation artérielle sont aujourd'hui clairement définies. Ce traitement palliatif est à discuter chez des malades en bon état général, ayant une fonction hépatique préservée (classe A, éventuellement B, de Child) et un CHC évolué. Ce dernier peut être uninodulaire d'un diamètre > 5 cm ou multinodulaire, avec plus de 3 nodules > 3 cm (17). Les contre-indications de la chimioembolisation artérielle sont multiples : âge > 75 ans, insuffisance hépatocellulaire sévère (classe C de Child), thrombose du tronc porte, shunt artério-veineux, localisations extra-hépatiques à l'exception des adénopathies pédiculaires, insuffisance rénale (créatinine > 120 µmol/l ou clearance estimée < 80 mL/min), thrombopénie < 50 000, taux de prothrombine < 50 % et fraction d'éjection ventriculaire < 35 % (2). Chez les malades ayant une thrombose du tronc porte, l'injection artérielle hépatique de lipiodol radioactif (Lipiodol®) est possible. Cependant, le gain de survie par rapport à l'abstention n'a été démontré que dans un seul essai déjà ancien ayant inclus un faible nombre de malades (18). En l'absence de thrombose portale, une étude contrôlée randomisée a montré que le taux de réponse tumorale était identique et le nombre de complications moindre qu'avec la CEL (19), mais la diffusion de la méthode est limitée par la nécessité de maintenir le malade en chambre plombée pendant 7 jours.

Tamoxifène

Douze essais contrôlés randomisés ont concerné ce traitement hormonal qui repose sur la présence de récepteurs aux oestrogènes dans le CHC (20-31).

Le tamoxifène a été administré à une dose variant de 20 à 120 mg par jour. Les résultats de ces essais ont été regroupés dans 2 méta-analyses récentes qui ont inclus respectivement 689 (14) et 1709 malades (32). La survie à 1 an (14) ou la médiane de survie (32) n'était pas améliorée avec le tamoxifène par rapport à un placebo ou un traitement symptomatique. Ces résultats ne sont pas surprenants dans la mesure où le tamoxifène n'induit pas de réponse tumorale objective (32). La qualité de vie, évaluée dans un seul essai (29, 31) ne semblait pas améliorée par le tamoxifène. Ainsi Nowak et al. (32) concluent dans leur méta-analyse que le tamoxifène n'est pas indiqué dans le traitement du CHC évolué et que son administration dans un groupe témoin dans le cadre de futurs essais thérapeutiques n'est plus justifiée.

Autres traitements

Ils concernent la chimiothérapie systémique, l'hormonothérapie et l'interféron alpha.

Chimiothérapie systémique

Elle a fait l'objet de très nombreux essais. La drogue la plus utilisée a été la doxorubicine. Un essai randomisé asiatique a montré un gain de survie minime au prix d'effets secondaires majeurs (33). Dans les essais ayant testé d'autres drogues ou associations, les taux de réponse objective ne dépassaient pas 20 %, la toxicité était importante et aucun gain de survie n'était démontré (34). La chimiothérapie ne peut être discutée que dans le cadre d'essais thérapeutiques, chez des malades jeunes et demandeurs ayant des localisations extra-hépatiques et/ou une thrombose portale, avec une fonction hépatique préservée.

Hormonothérapie

Les antiandrogènes ont été évalués dans 3 essais contrôlés qui ont tous été négatifs (23, 35, 36).

Les analogues de la somatostatine possèdent des propriétés anti-angiogéniques bien documentées *in vitro*. Ils ont été évalués dans 3 essais contrôlés randomisés (37-39). Le premier essai grec (37) a montré chez les 28 malades traités (dont 24 avaient une cirrhose, classe C de Child dans 54 % des cas) une augmentation de la médiane de survie et de la survie à 1 an par rapport au groupe témoin (13 mois vs 4 mois et 56 % vs 13 %). Une diminution significative du taux de l'alpha-fœtoprotéine était observée à 6 mois ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie chez plus de la moitié des malades. Le traitement constituait une variable pronostique indépendante en analyse multivariée, ainsi que l'absence de cirrhose, l'augmentation de la concentration sérique de l'albumine et la taille de la tumeur < 3 cm. Ces résultats n'ont pas été confirmés dans l'étude de Yuen et al. (38) qui concernait 70 malades dont plus de la moitié avaient une thrombose du tronc porte et dans l'étude CHOC FFCD-ANGH 2001-01 (39) avec l'octréotide retard à la dose de 30 mg intra-musculaire toutes les 4 semaines. Dans cette dernière étude qui a inclus 272 malades avec une classification CLIP du CHC, l'analyse intermédiaire suggérait l'absence d'amélioration de la survie chez les malades traités par rapport au groupe placebo (survie médiane de 6,5 mois vs 7,3 mois). En revanche, le traitement était bien toléré avec une seule hypoglycémie symptomatique.

Les analogues de la vitamine D possèdent des propriétés antiprolifératives *in vitro* et chez l'animal. Le Séocalcitol a été évalué dans un vaste essai multicentrique contrôlé en double aveugle ayant inclus 747 malades avec un CHC stade B ou C selon la classification espagnole BCLC (40). La survie à 1 an ne différait pas de façon significative entre les groupes traité et placebo quel que soit le stade du CHC (stade B : 80 % vs 80 % et stade C : 27 % vs 23 %), le taux de réponse objective étant inférieur à 10 % dans les 2 groupes.

Interféron alpha

Il a donné des résultats décevants. Une étude asiatique ancienne chez des malades majoritairement atteints de cirrhose virale B a montré un gain de survie statistiquement significatif, mais négligeable sur le plan clinique (41). Une autre étude randomisée plus récente, concernant des malades ayant un CHC stade B ou C selon la classification BCLC et majoritairement atteints de cirrhose virale C, n'a pas montré de gain de survie, avec en plus une mauvaise tolérance malgré les faibles doses d'interféron administrées (3 x 3 MU par semaine) (42).

Conclusion

A l'heure actuelle, le traitement palliatif du CHC est limité à la chimioembolisation artérielle. Néanmoins, l'efficacité de ce traitement sur la survie reste controversée. Il ne peut être discuté que chez des malades en bon état général, ayant une fonction hépatique préservée, en l'absence de thrombose du tronc porte et de dissémination extra-hépatique. Dans l'avenir, il conviendrait de mieux préciser le rôle de l'étiologie de la cirrhose et du stade évolutif du CHC en utilisant des classifications autres que la classification d'Okuda. Une meilleure connaissance des mécanismes de la chimiorésistance du CHC est indispensable pour pouvoir développer de nouvelles molécules anticancéreuses, sous réserve d'une

absence de toxicité pour le foie non tumoral. Enfin, il paraît difficile d'obtenir une stabilisation, voire une régression tumorale, à partir de molécules susceptibles d'agir sur des récepteurs hormonaux ou sur l'angiogenèse dès lors que le CHC est à un stade évolué. C'est souligner ici la nécessité de dépister le CHC à un stade précoce chez les malades atteints de cirrhose, afin qu'il soit accessible à un traitement curatif.

Tableau 2 : Caractéristiques des études contrôlées randomisées comparant la chimioembolisation artérielle (CE =chimioembolisation, CL = chimiothérapie lipiodolée, CEL = chimioembolisation lipiodolée) vs un traitement symptomatique ou suboptimal (Tx = tamoxifène)

	Séances Nb moyen	Nb de Patients	Cirrhose			Carcinome hépatocellulaire			Survie 2 ans (%)	p**
			%	Child A (%)	Etiologies (%) VHC/VHB/ alcool	Multi- nodulaire (%)	Stade Okuda (%) I / II / III	TP segmen- taire (%)		
Lin, 1988 [4]										
Embolisation	2,1	21	-	-	- / 79 / -	-	- / - / -	-	25	0,01
Embolisation + 5 FU iv	1	21							20	NS
5 FU iv		21							13	
Pelletier, 1990 [5]										
CE (doxorubicine)	2	21	88	-	- / 8 / 78	-	26 / 52 / 22	-	24*	NS
Trt symptomatique		21							33*	
Madden, 1993 [6]										
CL (doxorubicine)	2	25	-	-	- / - / -	-	14 / 68 / 18	-	16*	NS
Trt symptomatique		25							16*	
GETCH, 1995 [7]										
CEL (cisplatine)	2,9	50	91	100	8 / 5 / 78	47	90 / 10 / 0	7	38	NS
Trt symptomatique		46							26	
Bruix, 1998 [8]										
Embolisation	1,4	40	100	82	75 / 4 / 4	76	67 / 23 / 0	0	49	NS
Trt symptomatique		40							50	
Pelletier, 1998 [9]										
CEL (cisplatine) + Tx	2,8	37	89	76	14 / 15 / 53	-	60 / 40 / 0	0	24	NS
Tx		36							26	
Lo, 2002 [10]										
CEL (cisplatine)	4,8	40	-	100 (?)	- / 80 / -	59	47 / 53 / 0	26	31	0,002
Trt symptomatique		39							11	
Llovet, 2002 [11]										
Embolisation	3,1	37	100	70	85 / 6 / 7	71	65 / 35 / 0	0	50	NS
CEL (doxorubicine)	2,8	40							63	0,009
Trt symptomatique		35							27	
FFCD 9402 [12]										
CEL (épirubicine) + Tx	2,8	62	100	70	11 / 5 / 76	70	88 / 35 / 0	10	25	NS
Tx		61							22	

TP = thrombose portale

*Survie à un an

**vs groupe contrôle

RÉFÉRENCES

1. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999;340:745-50.
2. Deuffic S, Buffat L, Poynard T, Valleron AJ. Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. *Hepatology* 1999;29:1596-1601.
3. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:519-24.
4. Lin DY, Liaw YF, Lee TY, Lai CM. Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. A randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1988;94:453-6.
5. Pelletier G, Roche A, Ink O, Anciaux ML, Derhy S, Rougier P *et al.* A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1990;11:181-4.
6. Madden MV, Krige JEJ, Bailey S, Beningfield SJ, Geddes C, Werner ID *et al.* Randomised trial of targeted chemotherapy with lipiodol and 5-epidoxorubicin compared with symptomatic treatment for hepatoma. *Gut* 1993;34:1598-600.
7. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995;332:1256-61.
8. Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montana X, Bru C, Ayuso MC *et al.* Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma : results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998;27:1578-83.
9. Pelletier G, Ducreux M, Gay F, Luboinski M, Hagege H, Dao T *et al.* Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization : a multicenter randomized trial. *J Hepatol* 1998;29:129-34.
10. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT *et al.* Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-71.
11. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J *et al.* Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma : a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-9.
12. Doffoël M, Vetter D, Bouché O, Bonnetain F, Abergel A, Fratté S *et al.* Multicenter randomized phase III trial comparing tamoxifen alone or with transarterial lipiodol chemoembolization (TLC) for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) in cirrhotic patients(abstract). *J Clin Oncol* 2005;23 (suppl 16):309S.
13. Camma C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F *et al.* Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma : meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2002;224:47-54.
14. Llovet JM, Bruix J. Systemic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma : chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-32.
15. Geschwind JFH, Ramsey DE, Choti MA, Thuluvath PJ, Huncharek MS. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. Results of a Metaanalysis. *Am J Clin Oncol (CCT)* 2003;26:344-9.
16. Bernard K, Dharancy S, Sergent G, Truant S, Roumilhac D, Mathurin P *et al.* L'examen tomographique à 1 mois est-il prédictif de l'efficacité de la chimio-embolisation lipiodolée du carcinome hépatocellulaire ? (abstract). *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:A217.
17. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma : the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-38.

18. Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, Duvauferrier F, Bourguet P, Behkechi D *et al.* Randomized controlled trial for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis : intra-arterial iodine-131-iodized oil versus medical support. *J Nucl Med* 1994;35:1782-7.
19. Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, Heautot JF, Duvauferrier R, Bourguet P *et al.* Prospective randomized trial of chemoembolization versus intra-arterial injection of ¹³¹I-labeled-iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997;26:1156-61.
20. Melia WM, Johnson PJ, Williams R. Controlled clinical trial of doxorubicin and tamoxifen versus doxorubicin alone in hepatocellular carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1987;71:1213-6.
21. Elba S, Giannuzzi V, Misciagna G, Manghisi OG. Randomized controlled trial of tamoxifen versus placebo in inoperable hepatocellular carcinoma. *Ital J Gastroenterol* 1994;26:66-8.
22. Martinez-Cerezo FJ, Tomas A, Donoso L, Enriquez J, Guarner C, Balanzo J *et al.* Controlled trial of tamoxifen in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1994;20:702-6.
23. Manesis EK, Giannoulis G, Zoumboulis P, Vafiadou I, Hadziyannis SJ. Treatment of hepatocellular carcinoma with combined suppression and inhibition of sex hormones : a randomized, controlled trial. *Hepatology* 1995;21:1535-42.
24. Castells A, Bruix J, Bru C, Ayuso C, Roca M, Boix I *et al.* Treatment of hepatocellular carcinoma with tamoxifen : a double-blind placebo-controlled trial in 120 patients. *Gastroenterology* 1995;109:917-22.
25. Coll S, Sola R, Vila MC, Andreu M, Bory F, Vazquez D *et al.* Treatment with tamoxifen in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Results of a randomized placebo controlled trial (abstract). *Hepatology* 1995;4:404A.
26. CLIP Group. Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma : a randomised controlled trial. *Lancet* 1998;352:17-20.
27. Riestra S, Rodriguez M, Delgado M, Suarez A, Gonzalez N, de la Mata M *et al.* Tamoxifen does not improve survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 1998;26:200-3.
28. Liu CL, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Poon RT, Wong J. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with tamoxifen and the correlation with expression of hormone receptors : a prospective randomized study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:218-22.
29. Chow PK, Tai BC, Tan CK, Machin D, Win KM, Johnson PJ *et al.* High-dose tamoxifen in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma : a multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* 2002;36:1221-6.
30. Perrone F, Gallo C, Daniele B, Gaeta GB, Izzo F, Capuono G *et al.* Tamoxifen in the treatment of hepatocellular carcinoma : a 5-year results of the CLIP-1 multicentre randomised controlled trial. *Curr Pharm Des* 2002;8:1013-9.
31. Barbare JC, Milan C, Bouché O, Raoul JL, Rougier P, Bommelaer G *et al.* Treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC) with tamoxifen : a phase III trial in 420 patients (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:138A.
32. Nowak AK, Stockler MR, Chow PKH, Findlay M. Use of tamoxifen in advanced-stage hepatocellular carcinoma. A systematic review. *Cancer* 2005;103:1408-14.
33. Lai CL, Wu PC, Chan GCB, Lok ASF, Lin HJ. Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma : a prospective randomized trial. *Cancer* 1988;62:479-88.
34. Mathurin P, Rixe O, Carbonell N, Bernard B, Cluzel P, Bellin MF *et al.* Review article : overview of medical treatments in unresectable hepatocellular carcinoma - an impossible metaanalysis ? *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:111-26.

35. Manesis EK, Giannoulis G, Zoumboulis P, Vafiadou I, Hadziyannis SJ. Treatment of hepatocellular carcinoma with combined suppression and inhibition of sex hormones : a randomized controlled trial. *Hepatology* 1995;21:1535-42.
36. Grimaldi C, Bleiberg H, Gay F, Messner M, Rougier P, Kok TC *et al.* Evaluation of antiandrogen therapy in unresectable hepatocellular carcinoma : results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicentric double-blind trial. *J Clin Oncol* 1998;16:411-7.
37. GRETCH. Randomized trial of leuporelin and flutamide in male patients with hepatocellular carcinoma treated with tamoxifen. *Hepatology* 2004;40:1361-9.
38. Kouroumalis E, Skordilis P, Thermos K, Vasilaki A, Moschandrea J, Manousos ON. Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide : a randomised controlled study. *Gut* 1998;42:442-7.
39. Yuen MF, Poon RTP, Lai CL, Fan ST, Lo CM, Wong KW *et al.* A randomized placebo-controlled study of long-acting octreotide for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;36:687-91.
40. Barbare JC, Bouché O, Bonnetain F, Lombard-Bonas C, Faroux R, Seitz JF *et al.* Résultats de l'essai multicentrique randomisé en double aveugle octréotide-retard versus placebo pour le traitement palliatif du carcinome hépatocellulaire : étude CHOC FFCD-ANGH 2001-01(abstract). *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:A88.
41. Beaugrand M, Sala M, Degos F, Sherman M, Bolondi L, Evans T *et al.* Treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC) by Seocalcitol (a Vit D analogue) : an international randomized double-blind placebo-controlled study in 747 patients (abstract). *J Hepatol* 2005;42:(suppl 2):7.
42. Lai CL, Lau JYN, Wu PC, Ngan H, Chung HT, Mitchell SJ *et al.* Recombinant interferon- α in inoperable hepatocellular carcinoma : a randomized controlled trial. *Hepatology* 1993;17:389-94.
43. Llovet JM, Sala M, Castells L, Suarez Y, Vilana R, Bianchi L *et al.* Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000;31:54-8.