

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2020

2020 TOU3 1616

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Hugues RADOVITCH

le 02/10/2020

**Carcinome hépatocellulaire sur cirrhose traité par chimio-
embolisation intra-artérielle sur liste d'attente de transplantation
hépatique : Influence de la réponse radiologique sur la nécrose
histologique et sur la survie**

Directeur de thèse : Pr Fabrice MUSCARI

JURY

Monsieur le Professeur Bertrand SUC

Monsieur le Professeur Nicolas CARRERE

Monsieur le Professeur Philippe OTAL

Monsieur le Professeur Jean Marie PERON

Monsieur le Professeur Fabrice MUSCARI

Monsieur le Docteur Emmanuel CUELLAR

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Suppléant

Invité

À mon Président du Jury de thèse,

Monsieur le Professeur Bertrand Suc

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Chirurgie digestive

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury.

Votre souci du patient, et votre humilité me servent de guide pour devenir un médecin proche de ses patients. Merci de nous transmettre ces valeurs.

Votre réflexion sur l'approche des dossiers cliniques nous apprend à ne pas considérer la chirurgie comme unique recours.

Je suis admiratif de tout votre travail et honoré de pouvoir poursuivre ma formation à vos côtés.

Soyez assuré de ma profonde admiration et de ma gratitude.

Aux membres du jury

Monsieur le Professeur Nicolas CARRERE

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Chirurgie digestive

Merci de me faire l'honneur d'accepter de siéger au sein de ce jury.

Merci de nous enseigner la rigueur nécessaire dans l'approche de chaque chirurgie. Merci pour votre bienveillance et votre écoute, indispensables dans notre formation.

Soyez assuré de mon sincère respect et ma profonde considération.

Monsieur le Professeur Jean Marie PERON

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Hépatogastro-entérologie

Merci de me faire l'honneur d'accepter de siéger au sein de ce jury.

Durant les RCP du mercredi soir, toujours accompagné d'un paquet de biscottes, merci de nous apprendre l'importance de la collaboration entre nos deux spécialités pour assurer la meilleure prise en charge possible pour nos patients.

Soyez assuré de ma profonde considération.

Monsieur le Professeur Philippe OTAL

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Radiologie

Merci de me faire l'honneur d'accepter de siéger au sein de ce jury.

J'admire votre expertise radiologique toujours associée à votre bonne humeur et à votre humour qui nous accompagnent lors des réunions du jeudi matin.

Soyez assuré de ma profonde considération.

Monsieur le Docteur Emmanuel CUELLAR

Praticien Hospitalier

Chirurgie digestive

Merci de me faire l'honneur d'accepter de siéger au sein de ce jury.

Entre deux boutades, patient, tu es toujours là pour nous aider dans notre exercice.

Merci d'avoir largement contribué à ma formation. J'espère pouvoir continuer à grandir à tes côtés ces deux prochaines années au son de ton répertoire musical si maîtrisé des années 80.

Sois assuré de ma profonde estime et grande reconnaissance.

À mon Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Fabrice MUSCARI

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Chirurgie digestive

Merci de m'avoir fait l'honneur de m'accompagner dans cette rédaction de thèse.

Excellence et souci du détail : deux qualités que vous essayez de nous inculquer pour progresser dans notre long chemin de chirurgien.

Merci de nous apprendre à nous dépasser en puisant au fond de nous pour devenir de meilleurs médecins.

Je suis admiratif de vos qualités chirurgicales et espère m'en approcher le plus possible.

Soyez assuré de ma profonde admiration et de ma gratitude.

Table des matières

ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION	10
OBJECTIFS.....	13
PATIENTS ET METHODES.....	14
PATIENTS	14
CRITERES D'INCLUSION	14
CRITERES D'EXCLUSION	14
RECUEIL DES DONNEES.....	14
METHODES	16
SOURCE DE RECUEIL DES DONNEES	16
INDICATION DE LA TRANSPLANTATION HEPATIQUE ET DE LA CEL.....	16
PROCEDURE DE CEL.....	16
SUIVI RADIOLOGIQUE.....	17
REPONSE RADIOLOGIQUE	17
REPONSE HISTOLOGIQUE.....	18
CORRELATION DE LA REPONSE RADIO-HISTOLOGIQUE	18
SUIVI POST-TRANSPLANTATION.....	19
ANALYSE STATISTIQUE	19
RESULTATS	21
CRITERES PRE-OPERATOIRES (TABLEAU 1)	21
REPONSES RADIOLOGIQUES	22
<i>Réponse radiologique par patient (Tableau 2).....</i>	<i>23</i>
<i>Réponse radiologique pour les nodules hypervasculaires (Tableau 3) :.....</i>	<i>23</i>
<i>Réponse radiologique pour les nodules hypovasculaires (Tableau 4) :.....</i>	<i>23</i>
<i>Facteurs prédictifs de réponse radiologique complète (Tableau 7)</i>	<i>24</i>
CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUES	24
<i>Réponse histologique par patient (Tableau 5).....</i>	<i>24</i>
<i>Réponse histologique des nodules hypervasculaires (Tableau 3) :</i>	<i>24</i>
<i>Réponse histologique des nodules hypovasculaires (Tableau 4) :.....</i>	<i>25</i>
FACTEURS PREDICTIFS DE NECROSE COMPLETE	25
CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE	25
<i>Corrélation radio-histologique des nodules hypervasculaires.....</i>	<i>25</i>
<i>Corrélation radio-histologique des nodules hypovasculaires (Tableau 4) :.....</i>	<i>26</i>
MORTALITE ET RECIDIVE.....	26
SURVIE	27
<i>Survie Globale</i>	<i>27</i>
<i>Survie sans récidence</i>	<i>29</i>
DISCUSSION.....	31
CONCLUSION	35
ANNEXES	36
ANNEXE 1	36
TABLEAUX	37
BIBLIOGRAPHIE	47

ABREVIATIONS

CHC : Carcinome Hépatocellulaire

TH : Transplantation hépatique

MELD : Model for End-Stage Liver Disease

CEL : Chimioembolisation lipiodolée

RF : Radiofréquence per-cutanée

AASLD : American Association for the Study of Liver Diseases

EASL : European Association for the Study of the Liver

RECIST 1.1 : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1

mRECIST : modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors response

CHILD : Score de CHILD- PUGH

INTRODUCTION

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est responsable de plus de 5000 décès par an en France et représente le cinquième cancer mondial avec 810 000 décès par an (1). Il se développe dans plus de 85% des cas sur un foie cirrhotique. La transplantation hépatique est le traitement le plus approprié de cette pathologie, puisqu'elle permet le traitement du CHC et de la cirrhose sous-jacente, facteur de risque de récurrence. Le CHC est devenu depuis 2014 la première indication de transplantation hépatique représentant 32% des inscriptions sur liste d'attente en 2018 en France (2) et 23,9% aux Etats-Unis en 2015 (3). Les indications de transplantation pour le CHC sur cirrhose sont représentées par les critères de Milan (1 nodule \leq 5cm ou 3 nodules \leq 3 cm)(1). En France, ces critères de taille et de nombre sont corrélés au taux d'AFP, pour former le score AFP (4) qui régit la répartition des greffons depuis 2013. Avec ces critères, la survie globale et sans récurrence du CHC sur cirrhose transplanté est de 66 % à 72 % à 5 ans (2).

En France, depuis le 01 mars 2007, la répartition des greffons hépatiques est régie par le score FOIE afin de donner un meilleur accès à la transplantation aux patients avec un MELD élevé (5). Ce score a augmenté le délai d'attente pour les patients ayant un CHC, en particulier sans insuffisance hépatocellulaire, qui est estimé de 12 à 18 mois (6-8). Le principal risque de cet allongement de la durée d'attente est la sortie de liste pour progression tumorale avec un risque estimé aux alentours de 15-20% à 1 an (9,10). Afin de limiter ce pourcentage de sortie de liste, l'AASLD recommande un traitement d'attente locorégional pour les patients, avec CHC dans les critères de Milan, chez qui le délai d'attente est estimé à plus de 6 mois (11).

Les résultats de ces traitements d'attente restent toujours controversés. De nombreuses études ne mettent pas en évidence de différence entre les patients ayant reçu un traitement

d'attente et ceux qui n'en ont pas eu en terme de survie globale ou sans récurrence (12–14). Une analyse coût-efficacité basée sur un modèle de Markov a montré un bénéfice de ces traitements si un délai d'attente supérieur à 6 mois était attendu (14). Aucun traitement loco-régional sur liste d'attente de TH n'a montré sa supériorité par rapport à un autre. La chimio-embolisation artérielle (CEL) est le traitement le plus fréquemment utilisé (15). Elle permet de traiter des lésions quels que soit leur taille, leur nombre ainsi que leur topographie, contrairement à la radiofréquence percutanée (RF). La RF est très fréquemment utilisée pour les petites lésions (< 3 cm), permettant d'obtenir de meilleurs taux de nécrose tumorale que la CEL. Sa limite est la nécessité d'avoir un nombre restreint de tumeurs et de topographie accessible (16). La radiothérapie stéréotaxique peut être un substitut pour les patients ayant une fonction hépatique détériorée ou lorsqu'on ne peut avoir recours aux précédentes techniques (17). Le recours à la résection atypique chirurgicale est limité, indiqué pour les patients cirrhotiques CHILD A sans signe d'hypertension portale (18,19).

La CEL peut être utilisée dans le cadre de la transplantation du CHC sur cirrhose, soit comme traitement d'attente pour des lésions dans les critères de Milan (ce qui est le plus fréquent), soit comme un traitement de downstaging qui permet de proposer la transplantation à des malades initialement hors des critères de Milan ou lorsque le score AFP est trop élevé (20) (21) (22).

L'objectif de la CEL est d'induire une nécrose tumorale via l'administration d'un agent mitotique couplée à une occlusion artérielle. L'évaluation de cette nécrose par l'intermédiaire de la réponse radiologique est un élément clé sur liste d'attente car c'est elle qui va guider la nécessité de refaire ou non une séance thérapeutique.

La réponse radiologique à la CEL peut être évaluée par 4 échelles : RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) ; mRECIST (modified Response Evaluation Criteria in Solid

Tumors response) ; EASL ; Pourcentage de captation lipiodolé (23,24). Les détails de ces échelles sont rapportés dans l'Annexe 1. La correspondance entre la réponse radiologique selon les différentes échelles avec la réponse histologique (nécrose) a été très peu étudiée dans la littérature. Nous n'avons retrouvé que 7 études qui se sont intéressées à ce sujet (25–31). Une étude de 2016 (31) a étudié l'évaluation de la réponse radiologique selon les critères RECIST 1.1, mRECIST et EASL. Parmi les 51 nodules ayant une réponse histologique majeure, 1 (2%), 45 (88%), et 45 (88%) étaient évalués respectivement en RC selon les échelles RECIST 1.1, mRECIT et EASL montrant la supériorité de ces deux dernières échelles. Dans cette étude, la survie post-transplantation selon la réponse radiologique post-CEL n'était pas estimée. La concordance de l'évaluation de la réponse radiologique avec l'analyse de la réponse histologique est estimée à 72,9% pour l'échelle mRECIST et de 68,6% pour l'échelle EASL. (26,32).

Du fait du nombre important de malades inscrits sur liste d'attente de transplantation hépatique et du nombre important de procédures de CEL réalisées, il nous paraissait important de s'intéresser à son efficacité.

OBJECTIFS

Les objectifs de ce travail étaient :

- D'évaluer la corrélation entre la réponse radiologique et la réponse histologique après chimio-embolisation intra-artérielle selon les différentes échelles de mesure radiologique: Scores RECIST 1.1, mRECIST, EASL et la captation lipiodolée, afin de rechercher si une des échelles est plus pertinente que les autres pour prédire la nécrose histologique.
- De rechercher les facteurs prédictifs de réponse radiologique et de nécrose tumorale post-CEL.
- D'évaluer l'impact de la réponse radiologique et de la nécrose tumorale sur la survie globale et sans récurrence des patients transplantés hépatiques.

PATIENTS ET METHODES

PATIENTS

Tous les patients transplantés hépatiques de la période du 01/05/2007 au 31/12/2018 au sein du Centre Hospitalier Universitaire de TOULOUSE, hôpital Rangueil ayant eu au moins une séance de chimioembolisation intra-artérielle ont servi de base à ce travail.

Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient définis par : la présence d'au moins un nodule de CHC selon les recommandations pratiques et cliniques d'EASL – European Organisation for Research and Treatment of Cancer ; le traitement d'attente par au moins une séance de chimio-embolisation artérielle ; le contrôle par une imagerie (scanner ou IRM injectée) avant, après la séance de chimio-embolisation et avant la transplantation hépatique. La CEL pouvait être réalisée à visée d'attente ou de downstaging.

Critères d'exclusion

Les nodules de CHC étaient exclus s'ils étaient pris en charge secondairement par toute autre thérapie (radiofréquence, résection chirurgicale, radiothérapie) ou si la corrélation radio-anatomopathologique était impossible.

Recueil des données

Les données étaient saisies prospectivement dans une base de données à l'exception des scores radiologiques et des résultats histologiques qui ont été recueillis rétrospectivement.

Caractéristiques pré-opératoires : Démographique : genre, âge à l'inscription, étiologie de la cirrhose, score CHILD PUGH à l'inscription, score AFP calculé a posteriori pour les patients inscrits avant janvier 2013, atteinte bilobaire, taux α FP, score MELD, comorbidités ; CEL : Nombre de CEL par patient et par nodule, date de CEL, complications post-CEL, type

d'imagerie d'évaluation pré/ post CEL, traitement pré ou post CEL, agent mitotique ; Attente pré-TH: Durée totale, contre-indication temporaire et sa durée. Caractéristiques biologiques : taux α FP à l'inclusion, avant la première CEL et au moment de la transplantation hépatique, score de MELD à l'inclusion et à la transplantation hépatique. Caractéristiques opératoires : date opératoire, complications précoces post-opératoires. Caractéristiques anatomopathologiques : Nombre de nodules total de CHC, la présence d'embolies vasculaires portaux, d'un envahissement des veines sus-hépatiques, des voies biliaires, des tissus extra-hépatiques ou de la capsule de Glisson. Par nodule : le pourcentage de nécrose, le degré de différenciation selon les critères d'Edmonson et de Steiner (bien, moyennement et peu différenciés), la taille (millimètres) et la localisation. Caractéristiques de suivi : récurrence avec un délai calculé en mois, site de la récurrence (hépatique/ autre), traitement de la récurrence, décès, cause du décès : secondaire à la récurrence, lié à la transplantation hépatique, autre. Caractéristiques radiologiques : Évaluation par un seul radiologue senior, spécialisé en hépato-biliaire, en aveugle du contexte clinique et des résultats histologiques de la pièce opératoire. Sur l'imagerie initiale : type de vascularisation hépatique, nombre total de lésions, chaque nodule : diamètre maximal, localisation, score LI-RADS, hypo ou hyper-vasculaire, apparition secondaire après la première CEL. Sur dernière imagerie pré- transplantation hépatique : apparition de nouveaux nodules (infra/supra centimétriques). Nodule hypervasculaire : diamètre maximal, score mRECIST, EASL(31)(33)(34)(24), pourcentage de captation lipiodolée. Nodule hypovasculaire : diamètre maximal, score RECIST 1.1, pourcentage de captation lipiodolée

METHODES

Source de recueil des données

Les données nécessaires à l'étude provenaient de la base de données de l'agence de biomédecine, complétée par le dossier patient informatisé (Logiciel Orbis) et/ou le dossier médical papier et/ou à partir du dossier électronique partagé d'oncologie de la région Occitanie (réseau Onco-Occitanie : <https://portail.mediware.fr>, anciennement Oncomip).

Indication de la transplantation hépatique et de la CEL

Chaque indication de transplantation hépatique et de CEL était posée collégalement lors d'une réunion multidisciplinaire dédiée au CHC avec les radiologues experts en imagerie et interventionnel digestif, des oncologues, des chirurgiens digestifs séniors orientés hépatobiliaires, des hépato-gastro-entérologues (35).

L'indication de la transplantation hépatique reposait sur les critères de Milan et le critère 5/5 (36) jusqu'à janvier 2013 puis par le score AFP de l'agence de la biomédecine associant le nombre et la taille des nodules au taux d'AFP (4).

Procédure de CEL

Elle était réalisée au cours d'une hospitalisation sous anesthésie locale, sous contrôle scannographique par un radiologue. Elle était réalisée en tant que traitement d'attente après l'inscription sur liste mais aussi en tant que traitement de downstaging, avec une inscription secondaire du patient sur liste de transplantation.

Après vérification par une échographie-doppler de la perméabilité de la veine porte et du caractère hépatopète du flux portal, une ponction de l'artère fémorale le plus fréquemment à droite via un introducteur 4F est réalisée. Elle est dite sélective si seule l'artère nourricière du CHC est embolisée et non sélective dans les autres cas. Le traitement consistait en

l'injection d'une émulsion de chimiothérapie (50mg adriamycine), associée à du lipiodol (10ml), complétée par des particules de Curaspon jusqu'à net ralentissement du flux artériel.

Suivi radiologique

Une évaluation par imagerie avant le premier traitement de CEL et 4-6 semaines après chaque CEL était systématique. Cette évaluation pouvait être réalisée aussi bien par un scanner (TDM) que par imagerie par résonance magnétique (IRM). Les scanners les plus anciens comportaient majoritairement 3 temps (non injecté, artériel, portal) avec des temps d'acquisition respectivement à 35 et 70 secondes après injection de produit de contraste pour les temps artériel puis portal. L'IRM comportait des séquences T1, T2 fat sat sans injection puis des temps artériel, portal et tardif avec injection de produit de contraste respectivement à 30 secondes, 70 secondes et 3 minutes.

Toutes les imageries pré et post CEL et avant la TH ont été relues en simple aveugle par un radiologue senior spécialisé en hépato-biliaire.

Réponse radiologique

La réponse au traitement par CEL par nodule a été évaluée sur la dernière imagerie avant la transplantation.

- Réponse radiologique : Le nombre total de nodules de CHC radiovisibles et l'apparition de nouveaux nodules (infra/supracentimétriques) sur la dernière imagerie pré-transplantation étaient décrits.
- Réponse par nodules :
 - Pour les nodules hypervasculaires, la réponse au traitement était évaluée selon les échelles mRECIST et EASL.
 - Pour les nodules hypovasculaires, la réponse au traitement était évaluée selon les échelles RECIST 1.1. En effet, les échelles mRECIST et EASL, se basant sur la

portion hypervascularisée au temps artériel de la lésion, n'ont pu être utilisées pour ce type de nodules.

- La captation lipiodolée a été évaluée en 3 sous-groupes : totale (100%), intermédiaire (50-99%) et mineure (<50%).
- Réponse par patient : Les scores mRECIST et EASL ont été utilisés pour définir la réponse tumorale par patient ne présentant que des nodules hypervasculaires. L'échelle RECIST 1.1 était utilisée pour les patients présentant seulement des nodules hypovasculaires ou bien ceux présentant des nodules mixtes (hyper et hypovasculaires). La réponse était donc définie selon 4 stades : Réponse complète (RC), Réponse partielle (RP), Réponse stable (SD) ou bien progression de la maladie (PD). Annexe 1

Réponse histologique

Après transplantation, tous les explants hépatiques ont été examinés par un anatomopathologiste. Le foie était examiné et fixé dans du formol. Une évaluation microscopique et macroscopique était réalisée pour chaque pièce d'hépatectomie.

La nécrose tumorale a été définie en 3 groupes : majeure $\geq 90\%$, intermédiaire 50-89% et mineure <50%.

Pour évaluer les facteurs prédictifs associés à la nécrose tumorale, 2 sous-groupes de patients ont été étudiés : patients n'ayant que des nodules avec une nécrose quasi-complète $\geq 90\%$ et ceux avec une nécrose <90%. Les patients avec une réponse dissociée ont été exclus.

Corrélation de la réponse radio-histologique

La corrélation radio-anatomopathologique des nodules a été réalisée en comparant les analyses de l'imagerie d'évaluation pré-CEL avec les résultats macroscopiques de l'évaluation anatomopathologique de la pièce d'hépatectomie.

Pour chaque nodule examiné sur l'explant hépatique, le radiologue confirmait ou non la correspondance avec les nodules évalués radiologiquement. S'il y avait le moindre doute, le nodule était exclu.

Pour évaluer la précision de l'analyse radiologique pour prédire la nécrose tumorale, nous avons décidé de considérer qu'une réponse complète (RC) correspondait à une nécrose $\geq 90\%$, une réponse partielle (RP) correspondait à une nécrose comprise entre 50-89% et que les réponses stables ou en progression correspondaient à une nécrose $<50\%$.

Pour calculer les valeurs prédictives intrinsèques de chaque échelle (Sensibilité, Spécificité, Valeur prédictive positive, valeur prédictive négative) nous avons comparé : RC versus pas de RC (RP, SD, PD) à la nécrose $\geq 90\%$ vs nécrose $< 90\%$.

Suivi post-transplantation

Tous les patients ont eu un suivi minimal d'un an et demi après la chirurgie. La date de dernière prise des nouvelles était le 01/05/2020.

Un contrôle est assuré tous les 3 mois par une visite médicale auprès d'un hépato-gastro-entérologue, responsable des transplantés dans notre centre couplé à des imageries systématiques tous les 3 mois pendant 6 mois puis tous les 6 mois.

Analyse statistique

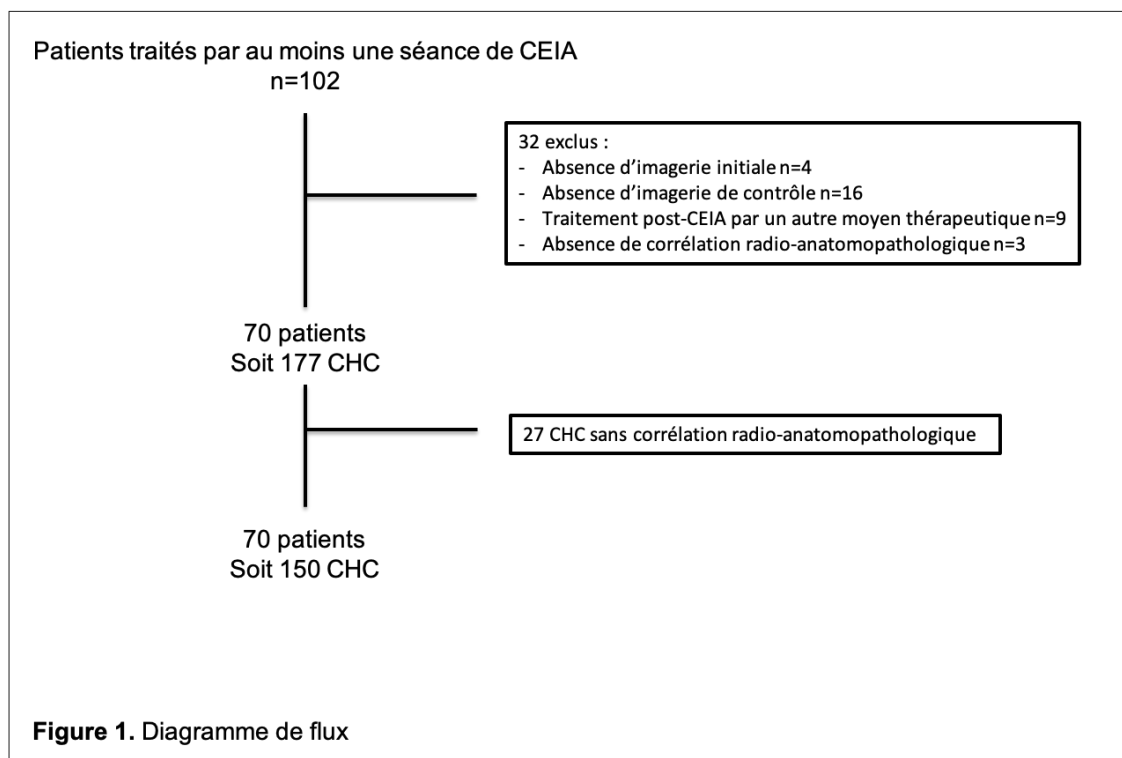
Les caractéristiques de la population ont été décrites à l'aide des statistiques usuelles. Les variables quantitatives ont été décrites par la médiane, le minimum, le maximum et le nombre de données manquantes. Les variables qualitatives ont été décrites par les nombres, les pourcentages et le nombre de données manquantes dans chaque modalité. Les comparaisons entre les groupes ont été réalisées par le test de Mann-Withney pour les variables quantitatives et par le test du Chi-2 ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives.

Les taux de concordance ont été estimés avec leurs intervalles de confiance à 95% (binomial exact). La survie sans récurrence est définie par le délai entre la date de transplantation et la date de récurrence ou de décès toutes causes confondues. Les patients en vie et sans récurrence ont été censurés à la date des dernières nouvelles. La survie globale est définie par le délai entre la date de transplantation et la date de décès toutes causes confondues. Les patients en vie ont été censurés à la date des dernières nouvelles. Les taux de survie ont été estimés à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier avec leurs intervalles de confiance à 95%. Les comparaisons entre les groupes ont été réalisées à l'aide de test de Logrank. Les Hazard Ratios (HR) ont été estimés à l'aide du modèle de Cox à risques proportionnels. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel STATA v16. Tous les tests statistiques étaient bilatéraux avec un seuil de signification de 5%.

RESULTATS

Parmi une population totale de 493 transplantés hépatiques durant la période d'inclusion, 166 patients présentaient un CHC dont 102 patients avaient été traités au préalable par chimio-embolisation. Trente-deux malades ont été exclus (cf. Figure 1 ci-dessous). Au total, 70 patients répondaient aux critères de notre travail. Ces patients comptabilisaient 177 nodules de CHC sur les imageries. Pour 27 nodules, la corrélation radio-anatomopathologique n'a pu être réalisée.

Ce travail porte donc sur une population de 70 malades avec 150 nodules de CHC.



Critères pré-opératoires (Tableau 1)

L'âge médian de la population à l'inscription sur liste était de 61 ans (34,83 - 70,63) avec une majorité d'hommes. L'origine de la cirrhose était dans la moitié des cas l'alcool, avec un score de Child A dans 78,6%.

Le taux médian d'αFP à l'inscription était de 7,5 ng/ml (1,7 - 304,0). Le nombre médian de CHC à l'inscription était de 2 (1,0 - 5,0) avec une atteinte bilobaire pour 27 patients (38,6%). Le score AFP était évalué à 0, 1, 2, 3 pour respectivement 36, 24, 9, 1 patients. Vingt-sept (38,6%) patients inscrits sur liste ne validaient pas les critères de Milan, et parmi eux, 20 (28,6%) avaient bénéficié d'un traitement de downstaging par CEL. Le reste répondait aux critères 5/5. Concernant la CEL : 28 patients (40,0%) ont reçu une seule séance de CEL ; 24 patients (34,3%) 2 séances de CEL ; 18(25,7%) patients ≥ 3 séances. Le délai médian entre la dernière CEL et la transplantation hépatique est estimé à 6,2 mois (1,1 - 26,7).

Le délai médian d'attente de transplantation hépatique était de 11,3 mois (0,1 - 27,9) avec 52 (74,3%) patients ayant eu un délai d'attente > 6 mois.

Réponses radiologiques

L'évaluation radiologique a mis en évidence : 1 nodule de CHC pour vingt-six patients (37,1%) ; 2 pour 23 patients (32,9%) ; 3 pour 13 patients (18,6%) et ≥ 4 nodules pour 8 patients (11,2%). La grande majorité des patients présentait uniquement des nodules hypervasculaires (73 %), 11,4% patients n'avaient que des nodules hypovasculaires et 15,7 % avaient à la fois des nodules hyper et hypovasculaires.

Sur les 150 nodules de CHC analysés, 122 étaient hypervasculaires (81,3%) et 28 hypovasculaires (18,7%).

Concernant les nodules hypervasculaires, le diamètre médian pré-CEL était de 23 mm (4 - 56) contre 16 (0 -57) en post-CEL sur la dernière imagerie de contrôle. Le nombre de CEL réalisé était d'une seule séance pour 52,46% nodules (n=64), 2 séances pour 29,51% (n=36), 3 séances pour 16,39 % (n=20) et 4 séances pour 0,02 % (n=2).

Concernant les nodules hypovasculaires, le diamètre médian prè-CEL était estimé à 18,5mm (11 - 61) contre 17,0mm (0 - 42) en post CEL. Le nombre de CEL réalisé était d'une seule séance

pour 78,6% des nodules (n=22), 2 séances pour 10,7% (n=3), 3 séances pour 7,1% (n=2) et 4 séances pour 3,6% (n=1).

Réponse radiologique par patient (Tableau 2)

La répartition de la réponse radiologique était de : 31,4% pour la réponse complète, 22,9 % pour la réponse partielle, 20 % pour la stabilité et 25,7 % pour la progression. L'évaluation mRECIST et EASL par patient pour les malades ne présentant que des nodules hypervasculaires était similaire.

La captation lipiodolée était estimée comme complète (100%) sur l'ensemble des nodules traités pour 9 patients (12,9 %), < 100% pour 39 d'entre eux (55,7%) et une réponse dissociée pour 22 d'entre eux (31,4%).

Réponse radiologique pour les nodules hypervasculaires (Tableau 3) :

La répartition de la réponse radiologique selon mRECIST était de : 92(75,4%) pour la réponse complète, 12 (9,8%) pour la réponse partielle, 11 (9,0%) pour la stabilité et 7 (5,7%) pour la progression contre 92 (75,4%) pour la réponse complète, 11 (9,0%) pour la réponse partielle, 12 (9,8%) pour la stabilité et 7 (5,7%) pour la progression selon EASL.

Une captation lipiodolée complète (100%) a été retrouvée pour 44 nodules (36,1%), une captation de 50-99% pour 33 patients (27,0%) et < 50% pour 45 patients (36,9%).

Réponse radiologique pour les nodules hypovasculaires (Tableau 4) :

La répartition de la réponse radiologique selon RECIST 1.1 était de : 2 (7,1%) pour la réponse complète, 5 (17,9%) pour la réponse partielle, 19 (67,9%) pour la stabilité et 2 (7,1%) pour la progression.

La répartition de la captation lipiodolée était de : 4 (14,3%) à 100%, 5 (17,9%) entre 50-99% et 19 (67,9%) <50%.

Facteurs prédictifs de réponse radiologique complète (Tableau 7)

En analyse univariée, 2 facteurs étaient statistiquement associés à une moins bonne réponse radiologique complète (RC). Il s'agissait : d'une atteinte hépatique bilobaire de la maladie, 13.6 % vs 86.4 % de RC ($p=0.0037$) ; de l'apparition de nouveaux nodules sur la dernière imagerie, 0 vs 100 % de RC ($p=0.013$).

Caractéristiques histologiques

A l'examen anatomopathologique, la taille médiane des 150 nodules était de 18 mm (2 - 60).

La taille médiane des nodules hypervasculaires était de 23mm (4,0 ; 56,0).

Réponse histologique par patient (Tableau 5)

Une nécrose tumorale de plus de 90 % de l'ensemble des nodules a été retrouvée chez 34,3% des malades de cette série ($n=24$), 35,7% avaient une nécrose des nodules < 90% ($n=25$) et 30% avaient une réponse des nodules qui était dissociée ($n=21$).

Des nodules supplémentaires par rapport à la dernière imagerie avant transplantation ont été découverts chez 45 patients (64%). Le nombre médian de nodules découverts était de 2 (1 - 40). Le groupe de patients présentant des nodules ayant répondu à la CEL (nécrose $\geq 90\%$), avait un nombre de nodules découverts sur l'explant significativement moindre que les patients avec une réponse tumorale dissociée ou < 90%, ($p=0,0008$).

Réponse histologique des nodules hypervasculaires (Tableau 3) :

La réponse histologique des 122 nodules était répartie en : 57 (46,7%) nodules avec une nécrose majeure ($\geq 90\%$), 22 (18,0%) avec une réponse intermédiaire et 43 (35,3%) avec une nécrose mineure (<50%).

Pour 38 nodules (25,3 %), l'analyse histologique ne retrouvait pas de résidus tumoraux.

Réponse histologique des nodules hypovasculaires (Tableau 4) :

La répartition des 28 nodules hypovasculaires selon la nécrose était de : 8 (28,6%) avec une nécrose tumorale majeure ($\geq 90\%$), 5 (17,9%) avec une réponse intermédiaire (50-89%), et 15 (53,6%) avec une réponse mineure ($< 50\%$).

Pour 7 nodules (25%), l'analyse histologique ne retrouvait pas de résidus tumoraux.

Facteurs prédictifs de nécrose complète

Un seul facteur (Tableau 8) était significativement lié à la nécrose tumorale majeure ($\geq 90\%$), il s'agissait de la variation du taux d' α FP entre les taux mesurés avant la première CEL et au moment de la transplantation hépatique ($p=0,0281$) : - 38,3 (-99,9 - 60,0) pour le groupe de nécrose majeure vs - 7,8 ng/ml (-94,8 ; 390,8).

Corrélation radio-histologique

Corrélation radio-histologique des nodules hypervasculaires

La réponse tumorale complète selon les critères mRECIST ($p=0,0013$) et EASL ($p=0,0002$) ainsi que la captation lipiodolée ($p=0,0039$) sont associées à la réponse nécrotique majeure (Tableau 3).

Sur les 92 nodules évalués radiologiquement en réponse complète (RC) selon mRECIST et EASL, seulement 54,3 % ont eu une réponse histologique majeure avec une nécrose $\geq 90\%$, 19,6 % avaient une nécrose entre 50-89 % et 26,1 % avaient une nécrose $< 50\%$.

Sur les 44 nodules ayant une captation lipiodolée à 100%, seulement 56,8% ont eu une réponse histologique majeure avec une nécrose $\geq 90\%$, 13,6% avaient une nécrose entre 50-89 % et 29,6% avaient une nécrose respectivement $< 50\%$ (Tableau 3).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant la concordance entre les échelles d'évaluation radiologique et la nécrose tumorale : 56,56% (IC95%= [47,28 ; 65,50]) pour mRECIST ; 57,38% (IC 95%= [48,10 ; 66,28]) pour EASL. Par contre, la concordance

observée entre la captation lipiodolée et la nécrose tumorale était plus faible, que celles de mRECIST et EASL, à 49,18% (IC 95%=[40,02 ; 58,38]) (Tableau 6).

Lorsque l'on s'intéresse aux caractéristiques intrinsèques qui permettent de prédire la nécrose tumorale majeure ($\geq 90\%$) en cas de réponse radiologique complète (RC), on note que les échelles mRECIST et EASL ont des résultats identiques avec une sensibilité (Se) de 88% et une spécificité (Sp) de 35%. Les valeurs prédictives de ces échelles sont de 54 % pour la valeur prédictive positive (VPP) et de 76 % pour la valeur prédictive négative (VPN). La captation lipiodolée présente une Se de 44%, une Sp de 29%, une VPP de 57% et VPN de 59%.

Corrélation radio-histologique des nodules hypovasculaires (Tableau 4) :

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant la concordance entre l'échelle d'évaluation radiologique mRECIST 1.1, la captation lipiodolée et la nécrose tumorale : 53,57% (IC95%=[33,87 ; 72,49]) pour RECIST 1.1 ; 50,00% (IC95%=[30,65 ; 69,35]) pour la captation lipiodolée.

Du fait du très faible effectif de cette population, les caractéristiques intrinsèques qui permettent de dépister la nécrose tumorale majeure ($\geq 90\%$) en cas de réponse radiologique complète (RC) n'ont pas pu être calculées.

Mortalité et récurrence

Le suivi médian de l'ensemble des patients est estimé à 65,11 mois (IC95%= [52,11 ; 78,75]). Trente patients sur les 70 sont décédés (42,9%) à la date des dernières nouvelles : 10 en rapport avec une récurrence du CHC ; 9 pour une complication liée à la transplantation hépatique ; 11 pour une autre étiologie non liée à la pathologie hépatique.

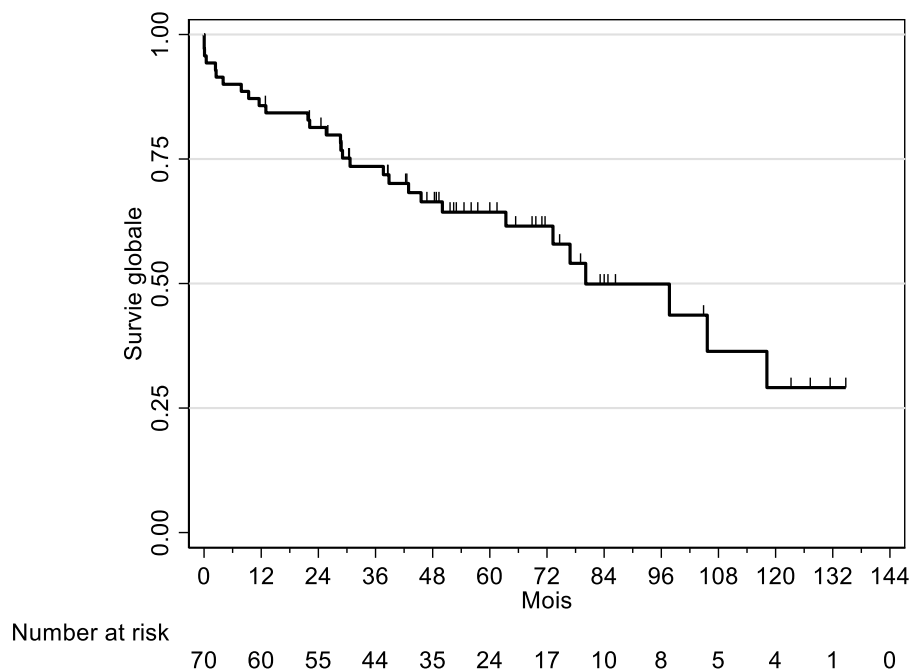
La totalité des 10 patients ayant présenté une récurrence de CHC hépatique ou extra-hépatique était décédée. Sur ces 10 patients, un seul patient n'a pas eu accès à un traitement de sa récurrence.

Parmi les 9 autres, le traitement a consisté en : l'association chirurgie et chimiothérapie pour 1 patient, l'association radiothérapie et chimiothérapie pour 1 patient et la chimiothérapie seule pour 7 patients.

Survie

Survie Globale

La survie globale à 5 ans est de 64,33% (IC95%=[51,08 ; 74,85]). La médiane de survie globale était de 80,13 mois [63,38 ; 118,18].



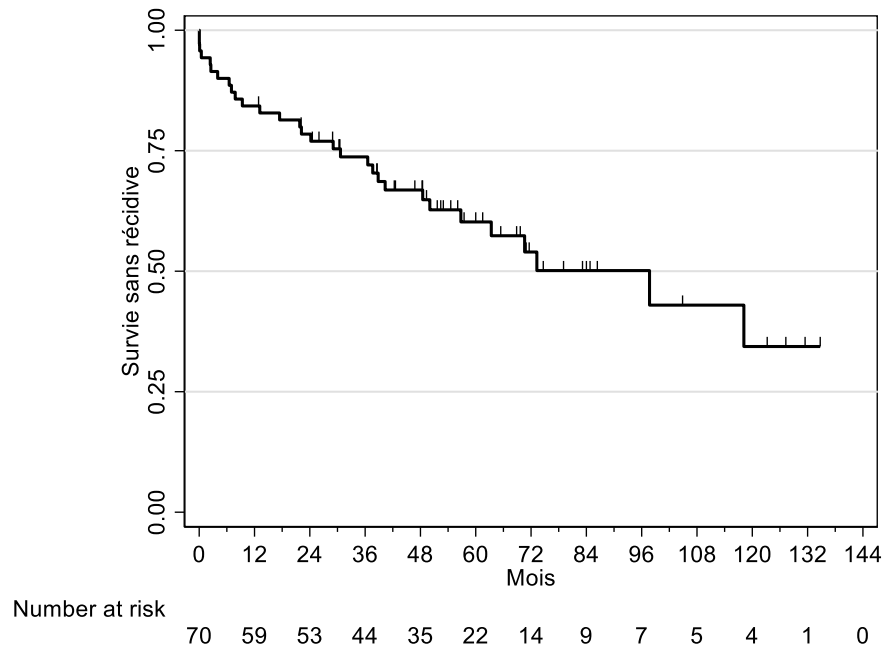
Il n'a pas été trouvé de différence significative de survie globale entre les groupes réponse radiologique complète (RC) et incomplète (RP/SD/PD) même si l'on a constaté que la survie tend à être supérieure pour les patients présentant une réponse RC : Survie globale à 5 ans 76,4% (IC95%=[52,0 ; 89,5]) contre 58,0% (IC95%=[41,4 ; 71,5]) (p=0,2384).

Aucun facteur étudié n'avait une influence pronostique sur la SG comme le montre le tableau ci-dessous.

	Evt/N	S(t=60) [95%CI]	HR[95%CI]	Chi-score P value
Nécrose				<i>p=0,2246</i>
≥90%	11/24	55,1% [32,1 ; 73,1]	1,00	
<90%	11/25	68,3% [44,1 ; 83,7]	0,57 [0,23 ;1,43]	
Réponse radiologique				<i>p=0,2384</i>
RC	7/22	76,4% [52,0 ; 89,5]	1,00	
RP/SD/PD	23/48	58,0% [41,4 ; 71,5]	1,66[0,71 ;3,88]	
Captation lipiodolée				<i>p=0,2516</i>
<100%	20/39	59,9% [41,2 ; 74,3]	1,00	
100%	4/9	55,6% [20,4 ; 80,5]	0,97 [0,33 ; 2,86]	
Dissociée	6/22	74,0% [48,0 ; 88,4]	0,47 [0,19 ; 1,18]	
Type de nodules				<i>p=0,8825</i>
Hypervasculaires	22/51	61,6% [45,8 ; 74,0]	1,00	
Mixte	4/11	80,8% [42,3 ; 94,9]	0,76 [0,26 ; 2,22]	
Hypovasculaires	4/8	62,5% [22,9 ; 86,1]	0,93 [0,32 ; 2,73]	
Réponse radiologique				<i>p= 0,2615</i>
Répondeurs (RC/RP)	15/38	69,2% [51,1 ; 81,8]	1,00	
Non répondeurs (SD/PD)	15/32	57,7% [37,2 ; 73,7]	1,51 [0,73 ;3,12]	
Critères de Milan à l'inscription				<i>p=0,7272</i>
Oui	17/43	67,9% [50,9 ; 80,1]	0,88 [0,42 ; 1,83]	
Non	13/27	57,2% [34,4 ; 74,7]	1,00	
Downstaging				<i>p=0,9942</i>
Oui	9/20	56,0% [28,2 ; 76,6]	1,00 [0,45 ; 2,21]	
Non	21/50	66,6% [51,2 ; 78,1]	1,00	

Survie sans récurrence

La survie sans récurrence pour l'ensemble des patients est estimée à 60,22% (IC95%=[46,52; 71,46]) à 5 ans. La médiane de SSR 72 mois (50 ;132).



La survie sans récurrence à 5 ans était supérieure pour les patients présentant une réponse complète sur l'évaluation radiologique : 71,1% (IC95%=[46,2 ;86,0]) vs 54,3% (IC95%=[37,1 ;68,7]) sans toutefois obtenir une différence significative.

Aucun facteur étudié n'avait une influence pronostique sur la SSR comme le montre le tableau ci-dessous.

	Evt/N	S(t=60) [95%CI]	HR[95%CI]	Chi-score P value
Nécrose				
≥90%	11/24	55,4% [32,6 ; 73,3]	1,00	<i>p=0,3623</i>
<90%	11/25	61,2% [35,5 ; 79,2]	0,67 [0,28 ; 1,61]	
Réponse radiologique				
RC	7/22	71,1% [46,2 ; 86,0]	1,00	<i>p=0,2083</i>
RP/SD/PD	23/48	54,3% [37,1 ; 68,7]	1,71[0,73 ; 4,01]	
Captation lipiodolée				
<100%	20/39	52,4% [33,5 ; 68,3]	1,00	<i>p=0,2223</i>
100%	4/9	55,6% [20,4 ; 80,5]	0,93 [0,32 ; 2,75]	
Dissociée	6/22	74,5% [48,7 ; 88,7]	0,46 [0,18 ; 1,14]	
Type de nodules				
Hypervasculaires	22/51	59,2% [43,4 ; 72,0]	1,00	<i>p=0,8528</i>
Mixte	4/11	81,8% [44,7 ; 95,1]	0,78 [0,27 ; 2,25]	
Hypovasculaires	4/8	31,3% [1,5 ; 72,3]	1,14 [0,39 ; 3,32]	
Réponse radiologique				
Répondeurs (RC/RP)	15/38	66,2% [47,9 ; 79,4]	1,00	<i>p= 0,2330</i>
Non répondeurs (SD/PD)	15/32	51,2% [29,1 ; 69,6]	1,55 [0,75; 3,23]	
Critères de Milan à l'inscription				
Oui	17/43	64,4% [46,8 ; 77,5]	0,84 [0,40 ; 1,76]	<i>p=0,6506</i>
Non	13/27	52,1% [29,4; 70,7]	1,00	
Downstaging				
Oui	9/20	57,1% [29,2 ; 77,4]	1,00 [0,45 ; 2,21]	<i>p=0,9966</i>
Non	21/50	60,7% [44,5; 73,6]	1,00	

DISCUSSION

Ce travail montre que la réponse radiologique est significativement liée à la nécrose tumorale histologique, mais avec une corrélation faible. En cas de réponse radiologique complète, la survie globale et sans récurrence est améliorée de manière non significative statistiquement.

Notre population de 70 malades était inscrite sur liste d'attente de transplantation pour CHC dans les critères de Milan pour 61,5 % des cas, après downstaging dans 28,5 %, et dans les critères 5/5 dans 10 %. Ces malades présentaient 150 nodules de CHC dont 122 (81,3%) étaient hypervasculaires et 28 (18,7%) hypovasculaires. Cette répartition était similaire à celle de l'étude de Chan et al (37). Une seule séance de CEL était administrée pour 52,4% des nodules hypervasculaires et pour 78,6% des nodules hypovasculaires. Le nombre médian de séances de CEL par patient était de 2. Le délai médian entre la dernière CEL et la transplantation était de 6,2 mois. Le délai médian d'attente sur liste était de 11,3 mois. Le suivi médian de l'ensemble des patients était de 65,1 mois. Une récurrence était observée dans 14% des cas, ce qui correspond aux données de la littérature, estimée entre 8-20 % (38,39).

La réponse radiologique complète de l'ensemble des nodules ne concernait que 34% des malades de notre série, quelle que soit l'échelle radiologique utilisée (mRECIST, RECIST, EASL).

La captation lipiodolée complète (100%) de l'ensemble des nodules ne concernait que 13% de nos malades. Lorsque l'on s'intéresse à la réponse radiologique complète des nodules hypervasculaires, on constate que celle-ci concerne 75% des nodules selon les échelles radiologiques et 36% des nodules selon la captation lipiodolée complète, alors que pour les nodules hypovasculaires, ces chiffres sont de 7% et 14%.

Deux facteurs prédictifs d'absence de réponse radiologique complète des nodules de CHC ont été retrouvés : une atteinte hépatique bilobaire et l'apparition de nouveaux nodules sur la dernière imagerie de contrôle. L'atteinte bilobaire de la maladie et l'apparition de nouveaux

nodules sur la dernière imagerie reflètent une maladie plus agressive et/ou non contrôlée, ces facteurs ont déjà été rapportés dans la littérature comme étant associés à la réponse radiologique complète (39–41).

Sur l'analyse histologique, la nécrose tumorale majeure ($\geq 90\%$) était retrouvée pour l'ensemble des nodules de CHC chez 34% des malades. Ce taux est similaire aux données de la littérature qui varie de 31 à 44% (42,43). Une réponse dissociée concernant la nécrose était observée chez 30% des malades. Soixante-quatre pourcent des malades avaient des nodules de CHC supplémentaires (médiane de 2) par rapport à la description de la dernière imagerie. Le groupe de malades ayant une nécrose tumorale majeure de l'ensemble de ces nodules avait de façon statistiquement significative moins de nodules supplémentaires découverts sur l'analyse histologique. Un facteur prédictif de nécrose tumorale majeure a été retrouvé, il s'agissait de la diminution du taux d' α FP entre le chiffre avant la 1^{ère} CEL et celui avant la transplantation. La diminution était de - 38 ng/ml dans le groupe nécrose majeure vs - 8 ng/ml ($p=0,02$). L' α FP est un facteur classiquement retrouvé dans la littérature comme prédictif de la récurrence et de la survie (35,44). L' α FP est aussi utilisée comme un outil de monitoring de la réponse post traitement loco-régional (44,45). Concernant l'analyse de l'ensemble des nodules de CHC de notre population, la nécrose tumorale majeure était de 46,7% pour les nodules hypervasculaires et de 28,6% pour les lésions hypovasculaires qui étaient classés en réponse radiologique complète. Cette disparité de résultats par rapport aux évaluations radiologique et histologique a déjà été retrouvée dans le travail de Bargellini et al où 37,5% des nodules ($n=59/157$) présentant une nécrose histologique incomplète étaient classés en réponse radiologique complète (29,42).

L'étude de la corrélation entre la réponse radiologique et la nécrose tumorale des nodules hypervasculaires montre que seulement 54,3% des nodules évalués radiologiquement en

réponse complète ont eu une réponse histologique majeure avec une nécrose $\geq 90\%$. Il n'y avait aucune différence entre les échelles radiologiques utilisées (mRECIST, RECIST, EASL). Ce chiffre se situe un peu en deçà de ceux retrouvés dans la littérature qui varient de 53 à 76% en fonction des échelles (25–28,31,32,42,45). Cette différence pourrait s'expliquer par la différence de seuil de pourcentage de nécrose complète. Un seuil de 100% pour définir la nécrose complète avait été choisi (25–27,45) contrairement à notre étude où nous avons pris un seuil $\geq 90\%$. Concernant la captation lipiodolée, 56,8% des nodules avec une captation de 100% avaient une nécrose majeure. Les chiffres étaient similaires lorsque l'on s'intéressait uniquement aux nodules hypovasculaires. L'étude des valeurs prédictives de chaque échelle radiologique pour les nodules hypervasculaires a montré que les échelles mRECIST et EASL ont une spécificité de 35% avec une VPP de 54% et que la captation lipiodolée de 100% a une spécificité de 29 % et une valeur prédictive positive de 57%. Ces marqueurs semblent inférieurs à ceux retrouvés par Bargellini et al. pour le score mRECIST (46) : Spécificité de 68%, VPP de 62%. La différence pourrait s'expliquer par la différence de taille de la population étudiée (157 nodules en RC) et par la relecture de l'ensemble des imageries par 2 radiologues différents.

La survie globale et la survie sans récurrence de notre population étaient de 64% et 60% à 5 ans, avec de meilleurs résultats pour les malades inscrits dans les critères de Milan (68% et 64,4%) ou pour les malades qui n'ont pas eu de downstaging (67% et 61%). Ces chiffres correspondent aux données de la littérature où les survies globales et les survies sans récurrence à 5 ans varient de 54,6 à 94% et 50 à 75% (47–49). La médiane de survie globale était de 80 mois et de 72 mois pour la survie sans récurrence. Nous n'avons pas pu mettre en évidence de facteur pronostic de survie globale. La réponse radiologique complète entraînait une meilleure survie à 5 ans : 76,4% vs 58% et une meilleure survie sans récurrence : 71% vs 54 %, mais les différences n'étaient

pas statistiquement significatives probablement à cause de l'effectif limité de notre étude. Plusieurs études ont montré des meilleurs résultats de survie globale lors d'une réponse radiologique complète après CEL, avec des chiffres variant de 70 à 75,4% (42,50). Contrairement à la littérature (44,51,52), nous n'avons pas mis en évidence de différence sur les survies selon la nécrose tumorale majeure retrouvée sur l'analyse histologique. Cette absence de différence pourrait s'expliquer par le choix d'un seuil de nécrose majeure $\geq 90\%$, et non $>90\%$ comme l'ont souligné Allard et al (44). En effet, une nécrose partielle a été confirmée comme étant un facteur de risque de récurrence (53) .

Cette étude rétrospective monocentrique présente les avantages, par rapport à celles de la littérature, d'être homogène concernant la réponse des nodules de CHC. En effet, nous avons exclu de ce travail tous les nodules où la corrélation radio-histologique ne pouvait être faite de façon certaine. L'une des forces de ce travail est la relecture par un radiologue, en aveugle, de tous les nodules. Nous avons aussi décidé, contrairement à ce qui est publié dans la littérature, de s'intéresser au sous-groupe des nodules de CHC hypovasculaires. Les limites de ce travail sont celles liées aux travaux rétrospectifs, à l'effectif de notre population et à la modification des règles nationales d'allocation des greffons pendant la période d'inclusion. Cependant les techniques de CEL ont peu changé et notre équipe de radiologues interventionnels était la même.

CONCLUSION

Ce travail montre que l'utilisation de la CEL sur liste d'attente de transplantation hépatique entraîne une réponse radiologique complète et une nécrose tumorale histologique majeure pour tous les nodules de CHC chez à peu près un tiers des malades.

La concordance entre la réponse radiologique des nodules, quelle que soit l'échelle utilisée (mRECIST, RECIST, EASL, captation lipiodolée), et le taux de nécrose tumorale à l'analyse histologique ne varie que de 54 à 57%. Les échelles radiologiques semblent supérieures à la captation lipiodolée pour prédire la nécrose tumorale histologique.

La spécificité des échelles radiologiques à prédire la nécrose tumorale majeure en cas de réponse complète ne dépasse pas 30 % et les valeurs prédictives positives ne dépassent pas 54 % quel que soit le type de nodules.

La présence d'une réponse radiologique complète, quelle que soit l'échelle utilisée, donne de meilleures survies globales et sans récurrence à 5 ans (76,4% et 66%), même si l'effectif de notre série n'a pas permis d'atteindre la significativité statistique.

Ce travail montre donc l'importance de l'évaluation de la réponse radiologique des CHC traités sur liste d'attente afin d'éviter la progression et sortie de liste, mais aussi d'améliorer les résultats de survie. Nous avons constaté que les échelles radiologiques proposées étaient encore perfectibles pour prédire la nécrose histologique. A l'avenir, l'apport de l'intelligence artificielle permettra peut-être le développement d'autres échelles plus spécifiques. En attendant, il semble impératif lors de la discussion de ces dossiers de prendre en compte, en plus de l'évaluation de la réponse radiologique, d'autres paramètres notamment la cinétique du taux d'AFP avant et après CEL.

Pr Bertrand SUC
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Département de Chirurgie Digestive
CHU Toulouse - Hôpital RANGUEIL
TSA 60032
31059 TOULOUSE Cédex 9
RPPS : 10002866167

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil



ANNEXES

Annexe 1 RECIST 1.1

Réponse complète (RC)	Disparition de toutes les lésions cibles
Réponse partielle (RP)	30% de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale.
Stabilisation (SD)	Ni RP, Ni PD, Ni RC
Progression (PD)	20% de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres observée et > 5mm en valeur absolue

mRECIST

CR	Disparition de tout rehaussement artériel intra-tumoral dans toutes les lésions cibles
PR	30% de la somme des diamètres des portions viables (rehaussement à la phase artérielle) des lésions cibles par rapport à la somme prétraitement
SD	Ni PR, Ni PD
PD	20% de la somme des diamètres des portions viables des lésions cible par rapport à la plus petite somme des diamètres des portions viables des lésions cibles depuis le début du traitement

EASL

CR	Disparition de tout rehaussement de la zone traitée
PR	Diminution >50% de la portion viable de la lésion cible
SD	Ni PR, Ni PD
PD	Augmentation >25% de la partie viable de la lésion cible ou nouvelle lésion.

TABLEAUX

TABLEAU 1 : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION	38
TABLEAU 2 : ÉVALUATION RADIOLOGIQUE	39
TABLEAU 3 : ANALYSE DES NODULES HYPERVASCULAIRES	40
TABLEAU 4 : ANALYSE DES NODULES HYPOVASCULAIRES	41
TABLEAU 5 : ANALYSE HISTOLOGIQUE	42
TABLEAU 6 : NODULES HYPERVASCULAIRES CONCORDANCE MRECIST - NECROSE	43
TABLEAU 7 : ANALYSE UNIVARIEE DE LA REPONSE RADIOLOGIQUE	44
TABLEAU 8 : ANALYSE UNIVARIEE DE LA REPONSE ANATOMOPATHOLOGIQUE	45
TABLEAU 9 : ANALYSE DES NODULES HYPERVASCULAIRES SELON LA CAPTATION LIPIODOLEE EN QUARTILES	46

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

Variable	Valeur
Age	
<60 ans	24(34,3%)
≥ 60 ans	46(65,7%)
Sexe	
Femme	3(4,3%)
Homme	67(95,7%)
Etiologie cirrhose *	
- Alcool	38
- HCV	27
- HBV	5
- NASH	13
- Autres	4
Inscription : CHILD	
A	55(78,6%)
B	13(18,6%)
C	2(2,9%)
Inscription : Score AFP	
0	36(51,4%)
1	24(34,3%)
2	9(12,9%)
3	1(1,4%)
Atteinte bi-lobaire	
Oui	43(61,4%)
Non	27(38,6%)
Inscription : Nb nodules CHC	
Médian	2,0
Écart-types	1,0 ; 5,0
αFP (ng/ml)	
Médian	7,5
Écart-types	1,7 ; 304,0
Score MELD	
Médian	9,0
Écart-types	0,0 ; 30,0
Nombre total de CEL	
1	28(40,0%)
2	24(34,3%)
3	7(10,0%)
4	6(8,6%)
5	1(1,4%)
6	4(5,7%)
Complications post CEL	
Non	57(81,4%)
Oui	13(18,6%)
Délai inscription-CEL 1 (n=55) (J)	
Médian	99,0
Écart-types	7,0 ; 1044,0
Délai inscription-TH (m)	
Médian	11,3
Écart-types	0,1 ; 27,9
Délai CEL 1-TH (m)	
Médian	12,6
Écart-types	1,6 ; 43,3
Délai dernière CEL – TH (m)	
Médian	6,2
Écart-types	1,1 ; 26,7
Délai Inscription – TH	
≤6M	18(25,7%)
>6M	52(74,3%)
Contre-indication temporaire	
Oui	31(44,3%)
Non	39(55,7%)

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

Variable	Valeur
Nb jours de CI temporaire	
Médian	33,0
Écart-types	2,0 ; 396,0
Age transplantation	
Médian	61,0
Écart-types	37,0 ; 71,0
Imagerie d'évaluation initiale-finale :	
TDM-TDM	45 (64,3%)
IRM-IRM	5 (7,1%)
IRM-TDM	13 (18,6%)
TDM-IRM	7 (10%)

*16 patients avec une origine mixte, 1 patient avec une origine triple de sa cirrhose
 Abréviations : HBV Virus hépatite B, HCV Virus hépatite C, NASH Non alcoolique stéato-hépatite, MELD The Model for End-Stage Liver Disease.

Tableau 2 : Évaluation radiologique

Variable	Valeur
Nombre de nodules par patient :	
1	26(37,1%)
2	23(32,9%)
3	13(18,6%)
4	5(7,1%)
5	1(1,4%)
6	1(1,4%)
8	1(1,4%)
Patients avec nodules :	
Hypervasculaires	51(72,9%)
Hypovasculaires	8(11,4%)
Mixtes	11(15,7%)
Réponse radiologique post CEL :	
RC	22(31,4%)
RP	16(22,9%)
SD	14(20,0%)
PD	18(25,7%)
Captation lipiodolée post-CEL :	
100%	9(12,9%)
<100%	39(55,7%)
Dissociée	22(31,4%)

Tableau 3 : Analyse des nodules hypervasculaires

	Total (n=122)	Nécrose tumorale			Chi-score P value
		≥90% (n=57)	50-89% (n=22)	<50% (n=43)	
mRECIST					<i>p=0,0006</i>
RC	92(75,4%)	50(87,7%)	18(81,8%)	24(55,8%)	
RP	12(9,8%)	4(7,0%)	4(18,2%)	4(9,3%)	
SD	11(9,0%)	2(3,5%)	0(0,0%)	9(20,9%)	
PD	7(5,7%)	1(1,8%)	0(0,0%)	6(14,0%)	
EASL					<i>p=0,0002</i>
RC	92(75,4%)	50(87,7%)	18(81,8%)	24(55,8%)	
RP	11(9,0%)	4(7,0%)	4(18,2%)	3(7,0%)	
SD	12(9,8%)	2(3,5%)	0(0,0%)	10(23,3%)	
PD	7(5,7%)	1(1,8%)	0(0,0%)	6(14,0%)	
Captation lipiodolée					<i>p=0,0039</i>
100%	44(36,1%)	25(43,9%)	6(27,3%)	13(30,2%)	
50-99%	33(27,0%)	16(28,1%)	11(50,0%)	6(14,0%)	
<50%	45(36,9%)	16(28,1%)	5(22,7%)	24(55,8%)	
Différenciation*					<i>p<0,0001</i>
Bien	49(42,6%)	9(16,7%)	12(60,0%)	28(68,3%)	
Moyennement	26(22,6%)	8(14,8%)	5(25,0%)	13(31,7%)	
Peu	2(1,7%)	1(1,9%)	1(5,0%)	0(0,0%)	
Pas de résidus	38(33,0%)	36(66,7%)	2(10,0%)	0(0,0%)	
Nombre CEL					<i>p=0,9963</i>
1	64(52,5%)	30(52,6%)	12(54,5%)	22(51,2%)	
2	36(29,5%)	17(29,8%)	7(31,8%)	12(27,9%)	
3	20(16,4%)	9(15,8%)	3(13,6%)	8(18,6%)	
4	2(1,6%)	1(1,8%)	0(0,0%)	1(2,3%)	
CEL sélective					<i>p=0,2136</i>
Oui	11(9,0%)	5(8,8%)	4(18,2%)	2(4,7%)	
Non	111(91,0%)	52(91,2%)	18(81,8%)	41(95,3%)	
Imagerie baseline					<i>p=0,1148</i>
TDM	83(68,0%)	44(77,2%)	14(63,6%)	25(58,1%)	
IRM	39(32,0%)	13(22,8%)	8(36,4%)	18(41,9%)	
LIRADS					<i>p=0,0135</i>
3	16(13,1%)	6(10,5%)	1(4,5%)	9(20,9%)	
4	30(24,6%)	11(19,3%)	3(13,6%)	16(37,2%)	
5	76(62,3%)	40(70,2%)	18(81,8%)	18(41,9%)	
Nodules apparus après imagerie baseline					<i>p=0,8990</i>
Oui	20(16,4%)	9(15,8%)	3(13,6%)	8(18,6%)	
Non	102(83,6%)	48(84,2%)	19(86,4%)	35(81,4%)	
Nodules satellites**					<i>p=0,1197</i>
Oui	29(24,0%)	9(15,8%)	6(27,3%)	14(33,3%)	
Non	92(76,0%)	48(84,2%)	16(72,7%)	28(66,7%)	
Emboles tumoraux portaux					<i>p=0,0022</i>
Oui	9(7,4%)	0(0,0%)	4(18,2%)	5(11,6%)	
Non	113(92,6%)	57(100,0%)	18(81,8%)	38(88,4%)	
Diamètre Imagerie pré-CEL					<i>p=0,0243</i>
Médian	23,0	24,0	28,5	18,0	
Écart-types	4,0 ;56,0	10,0 ;56,0	11,0 ;51,0	4,0 ;49,0	
Diamètre Imagerie post CEL					<i>p=0,6694</i>
Médian	16,0	16,0	17,5	15,0	
Écart-types	0,0 ;57,0	0,0 ;54,0	6,0 ;37,0	0,0 ; 57,0	
Diamètre sur CR anatomopathologique***					<i>p=0,9931</i>
Médian	18,0	18,0	16,5	18,0	
Écart-types	2,0 ;60,0	2,0 ;50,0	6,0 ;50,0	4,0 ;60,0	

*Missing : Données non retrouvées pour 7 nodules : 3, 2, 2 pour les groupes respectivement ≥90%/50-89%/<50%.

**Missing : Données non retrouvées pour 1 nodule du groupe <50%

***Missing : Données non retrouvées pour 1 nodule du groupe ≥90%

Tableau 4 : Analyse des nodules hypovasculaires

	Total (n=28)	Nécrose tumorale			Chi-score P value
		≥90% (n=8)	50-89% (n=5)	<50% (n=15)	
RECIST					<i>p=0,3132</i>
RC	2(7,1%)	0(0,0%)	1(20,0%)	1(6,7%)	
RP	5(17,9%)	2(25,0%)	2(40,0%)	1(6,7%)	
SD	19(67,9%)	6(75,0%)	2(40,0%)	11(73,3%)	
PD	2(7,1%)	0(0,0%)	0(0,0%)	2(13,3%)	
Captation lipiodolée					<i>p=0,0209</i>
100%	4(14,3%)	1(12,5%)	2(40,0%)	1(6,7%)	
50-99%	5(17,9%)	4(50,0%)	0(0,0%)	1(6,7%)	
<50%	19(67,9%)	3(37,5%)	3(60,0%)	13(86,7%)	
Différenciation*					<i>p=0,0011</i>
Bien	10(38,5%)	1(12,5%)	4(80,0%)	5(38,5%)	
Moyennement	7(26,9%)	1(12,5%)	0(0,0%)	6(46,2%)	
Peu	2(7,7%)	0(0,0%)	0(0,0%)	2(15,4%)	
Pas de résidus	7(26,9%)	6(75,0%)	1(20,0%)	0(0,0%)	
Nombre CEL					<i>p=0,8068</i>
1	22(78,6%)	7(87,5%)	5(100,0%)	10(66,7%)	
2	3(10,7%)	0(0,0%)	0(0,0%)	3(20,0%)	
3	2(7,1%)	1(12,5%)	0(0,0%)	1(6,7%)	
4	1(3,6%)	0(0,0%)	0(0,0%)	1(6,7%)	
CEL sélective					<i>p=1,0000</i>
Oui	3(10,7%)	1(12,5%)	0(0,0%)	2(13,3%)	
Non	25(89,3%)	7(87,5%)	5(100,0%)	13(86,7%)	
Imagerie baseline					<i>p=0,7436</i>
TDM	25(89,3%)	7(87,5%)	4(80,0%)	14(93,3%)	
IRM	3(10,7%)	1(12,5%)	0(0,0%)	1(6,7%)	
LIRADS					<i>p=0,0154</i>
3	10(35,7%)	0(0,0%)	1(20,0%)	9(60,0%)	
4	17(60,7%)	7(87,5%)	4(80,0%)	6(40,0%)	
5	1(3,6%)	1(12,5%)	0(0,0%)	0(0,0%)	
Nodules apparus après imagerie baseline					<i>p=0,1331</i>
Oui	3(10,7%)	0(0,0%)	2(40,0%)	1(6,7%)	
Non	25(89,3%)	8(100,0%)	3(60,0%)	14(93,3%)	
Nodules satellites					<i>p=0,2598</i>
Oui	4(14,3%)	0(0,0%)	0(0,0%)	4(26,7%)	
Non	24(85,7%)	8(100,0%)	5(100,0%)	11(73,3%)	
Emboles tumoraux portaux					<i>p=0,1786</i>
Oui	1(3,6%)	0(0,0%)	1(20,0%)	0(0,0%)	
Non	27(96,4%)	8(100,0%)	4(80,0%)	15(100,0%)	
Diamètre Imagerie pré-CEL					<i>p=0,3699</i>
Médian	18,5	22,0	18,0	18,0	
Écarts-types	11,0 ;61,0	11,0 ;61,0	13,0 ;41,0	11,0 ;55,0	
Diamètre Imagerie post-CEL					<i>p=0,4982</i>
Médian	17,0	20,0	17,0	16,0	
Écarts-types	0,0 ;42,0	10,0 ;42,0	0,0 ;31,0	0,0 ;34,0	
Diamètre sur CR anatomopathologique					<i>p=0,9624</i>
Médian	16,0	17,5	18,0	15,0	
Écarts-types	3,0 ;60,0	3,0 ;60,0	7,0 ;25,0	6,0 ;45,0	

*Missing : Données non retrouvées pour 2 nodules du groupe <50%

Tableau 5 : Analyse histologique

Réponse tumorale	≥90% N=24	<90% N=25	Dissociée N=21	Chi-score P value
Embols vasculaires portaux*				
Non	22(95,7%)	19(79,2%)	17(81,0%)	<i>p=0,2417</i>
Oui	1(4,3%)	5(20,8%)	4(19,0%)	
Envahissement VSH				
Non	23(95,8%)	25(100,0%)	21(100,0%)	<i>p=0,6429</i>
Oui	1(4,2%)	0(0,0%)	0(0,0%)	
Envahissement des voies biliaires				
Non	23(95,8%)	24(96,0%)	20(95,2%)	<i>p=1,0000</i>
Oui	1(4,2%)	1(4,08%)	1(4,8%)	
Envahissement des tissus extra-hépatiques				
Non	23(95,8%)	25(100,0%)	21(100,0%)	<i>p=0,6429</i>
Oui	1(4,2%)	0(0,0%)	0(0,0%)	
Envahissement de la capsule de Glisson				<i>p=0,3587</i>
Non	17(70,8%)	22(88,0%)	16(76,2%)	
Oui	7(29,2%)	3(12,0%)	5(23,8%)	
Nodule découvert sur CR anatomopathologique**				
Non	14(58,3%)	9(37,5%)	1(4,8%)	<i>p=0,0008</i>
Oui	10(41,7%)	15(62,5%)	20(95,2%)	

Tableau 6 : Nodules hypervasculaires Concordance mRECIST - nécrose

mRECIST	≥90%	50-89%	<50%	Total
RC	50	18	24	92
RP	4	4	4	12
SD/PD	3	0	15	18
Total	57	22	43	122

Taux de concordance [95%CI] : 56,56% [47,28 ; 65,50]

Tableau 6 : Nodules hypervasculaires Concordance EASL – nécrose

EASL	≥90%	50-89%	<50%	Total
RC	50	18	24	92
RP	4	4	3	11
SD/PD	3	0	16	19
Total	57	22	43	122

Taux de concordance [95%CI] : 57,38% [48,10 ; 66,28]

Tableau 6 : Nodules hypervasculaires Captation lipiodolée - nécrose

Captation lipiodolée	≥90%	50-89%	<50%	Total
100%	25	6	13	44
50-99%	16	11	6	33
<50%	16	5	24	45
Total	57	22	43	122

Taux de concordance [95%CI] : 49,18% [40,02 ; 58,38]

Tableau 6 : Nodules hypovasculaires : Concordance RECIST 1.1 - nécrose

RECIST 1.1	≥90%	50-89%	<50%	Total
RC	0	1	1	2
RP	2	2	1	5
SD/PD	6	2	13	21
Total	8	5	15	28

Taux de concordance [95%CI] : 53,57% [33,87 ; 72,49]

Tableau 6 : Nodules hypervasculaires : Concordance captation lipiodolée- nécrose

Captation lipiodolée	≥90%	50-89%	<50%	Total
100%	1	2	1	4
50-99%	4	0	1	5
<50%	3	3	13	19
Total	8	5	15	28

Taux de concordance [95%CI] : 50,00% [30,65 ; 69,35]

Tableau 7 : Analyse univariée de la réponse radiologique

	Total (N=70)	RC (n=22)	RP/SD/PD (n=48)	Chi-score P value
Etiologie : Alcool				<i>p=0,9764</i>
Oui	38(54,3%)	12(54,5%)	26(54,2%)	
Non	32(45,7%)	10(45,5%)	22(45,8%)	
Etiologie : HCV				<i>p=0,4232</i>
Oui	27(38,6%)	10(45,5%)	17(35,4%)	
Non	43(61,4%)	12(54,5%)	31(64,6%)	
Etiologie : HBV				<i>p=0,1727</i>
Oui	5(7,1%)	0(0,0%)	5(10,4%)	
Non	65(92,9%)	22(100,0%)	43(89,6%)	
Etiologie : NASH				<i>p=0,7415</i>
Oui	13(18,6%)	3(13,6%)	10(20,8%)	
Non	57(81,4%)	19(86,4%)	38(79,2%)	
Sexe				<i>p=1,0000</i>
Femme	3(4,3%)	1(4,5%)	2(4,2%)	
Homme	67(95,7%)	21(95,5%)	46(95,8%)	
CHILD				<i>p=1,0000</i>
A	55(78,6%)	18(81,8%)	37(77,1%)	
B	13(18,6%)	4(18,2%)	9(18,8%)	
C	2(2,9%)	0(0,0%)	2(4,2%)	
Imageries d'évaluation :				<i>p=0,5702</i>
TDM/TDM	45(64,3%)	14(63,6%)	31(64,6%)	
IRM/IRM	5(7,1%)	1(4,5%)	4(8,3%)	
TDM/IRM	7(10,0%)	1(4,5%)	6(12,5%)	
IRM/TDM	13(18,6%)	6(27,3%)	7(14,6%)	
Atteinte bi-lobaire :				<i>p=0,0037</i>
Oui	27(38,6%)	3(13,6%)	24(50,0%)	
Non	43(61,4%)	19(86,4%)	24(50,0%)	
Nombre de nodules radiologiques :				<i>p=0,2978</i>
1	20(28,6%)	9(40,9%)	11(22,9%)	
2	22(31,4%)	6(27,3%)	16(33,3%)	
≥3	28(40,0%)	7(31,8%)	21(43,8%)	
Nombre total de CEL :				<i>p=0,6105</i>
1	28(40,0%)	10(45,5%)	18(37,5%)	
2	24(34,3%)	8(36,4%)	16(33,3%)	
≥3	18(25,7%)	4(18,2%)	14(29,2%)	
Complications post- CEL :				<i>p=0,0502</i>
Oui	13(18,6%)	1(4,5%)	12(25,0%)	
Non	57(81,4%)	21(95,5%)	36(75,0%)	
Traitement pré-CEL				<i>p=0,6724</i>
Oui	23(32,9%)	8(36,4%)	15(31,3%)	
Non	47(67,1%)	14(63,6%)	33(68,8%)	
Traitement inter-CEL				<i>p=0,2307</i>
Oui	3(4,3%)	2(9,1%)	1(2,1%)	
Non	67(95,7%)	20(90,9%)	47(97,9%)	
Traitement post-CEL				<i>p=0,2553</i>
Oui	9(12,9%)	1(4,5%)	8(16,7%)	
Non	61(87,1%)	21(95,5%)	40(83,3%)	
Délai inscription – TH				<i>p=0,1175</i>
≤6Mois	18(25,7%)	3(13,6%)	15(31,3%)	
>6mois	52(74,3%)	19(86,4%)	33(68,8%)	
Dernière imagerie : Nvx nodules				<i>p=0,0133</i>
Oui	11(15,7%)	0(0,0%)	11(22,9%)	
Non	59(84,3%)	22(100,0%)	37(77,1%)	
Variation taux αFP : *				<i>p=0,2355</i>
Médian	- 27,1	-25,0	-27,1	
Écarts-types	-99,9 ; 4636,0	-99,9 ; 509,7	-93,8 ; 4636,0	
Variation taux αFP : **				<i>p=0,4301</i>
Diminution > -50%	19(27,9%)	8(36,4%)	11(23,9%)	
Stable [-50 ; +50%]	42(61,8%)	13(59,1%)	29(63,0%)	
Augmentation > +50%	7(10,3%)	1(4,5%)	6(13,0%)	

* , **Missing : Données manquantes pour 2 nodules du groupe RP/SD/PD.

Tableau 8 : Analyse univariée de la réponse anatomopathologique

	Total (N=49)	≥90% (n=24)	<90% (n=25)	Chi-score P value
Etiologie : Alcool				<i>p=0,8887</i>
Oui	24(49,0%)	12(50,0%)	12(48,0%)	
Non	25(51,0%)	12(50,0%)	13(52,0%)	
Etiologie : HCV				<i>p=0,8792</i>
Oui	23(46,9%)	11(45,8%)	12(48,0%)	
Non	26(53,1%)	13(54,2%)	13(52,0%)	
Etiologie :HBV				<i>p=0,6092</i>
Oui	4(8,2%)	1(4,2%)	3(12,0%)	
Non	45(91,8%)	23(95,8%)	22(88,0%)	
Etiologie : NASH				<i>p=0,7019</i>
Oui	7(14,3%)	4(16,7%)	3(12,0%)	
Non	42(85,7%)	20(83,3%)	22(88,0%)	
Sexe				<i>p=1,0000</i>
Femme	3(6,1%)	1(4,2%)	2(8,0%)	
Homme	46 (93,9%)	23(95,8%)	23(92,0%)	
CHILD				<i>p=1,0000</i>
A	39(79,6%)	19(79,2%)	20 (80,0%)	
B	8(16,3%)	4(16,7%)	4(16,0%)	
C	2(4,1%)	1(4,2%)	1(4,0%)	
Imageries d'évaluation :				<i>P=0,7771</i>
TDM/TDM	29(59,2%)	16(66,7%)	13(52,0%)	
IRM/IRM	5(10,2%)	2(8,3%)	3(12,0%)	
TDM/IRM	5(10,2%)	2(8,3%)	3(12,0%)	
IRM/TDM	10(20,4%)	4(16,7%)	6(24,0%)	
Atteinte bi-lobaire :				<i>p=0,5877</i>
Oui	14(28,6%)	6(25,0%)	8(32,0%)	
Non	35(71,4%)	18(75,0%)	17(68,0%)	
Nombre de nodules radiologiques :				<i>p=0,3697</i>
1	20(40,8%)	12(50,0%)	8(32,0%)	
2	14(28,6%)	5(20,8%)	9(36,0%)	
≥3	15(30,6%)	7(29,2%)	8(32,0%)	
Nombre total de CEL :				<i>p=0,4402</i>
1	22(44,9%)	13(54,2%)	9(36,0%)	
2	15(30,6%)	6(25,0%)	9(36,0%)	
≥3	12(24,5%)	5(20,8%)	7(28,0%)	
Complications post- CEL :				<i>P=1,0000</i>
Oui	9(18,4%)	4(16,7%)	5(20,0%)	
Non	40(81,6%)	20(83,3%)	20 (80,0%)	
Traitement pré-CEL				<i>p=0,1874</i>
Oui	16(32,7%)	10(41,7%)	6(24,0%)	
Non	33(67,3%)	14(58,3%)	19(76,0%)	
Traitement inter-CEL				<i>p=1,0000</i>
Oui	2(4,1%)	1(4,2%)	1(4,0%)	
Non	47(95,9%)	23(95,8%)	24(96,0%)	
Traitement post-CEL				<i>p=0,1895</i>
Oui	6(12,2%)	1(4,2%)	5(20,0%)	
Non	43(87,8%)	23(95,8%)	20(80,0%)	
Délai inscription – TH				<i>p=0,7906</i>
≤6Mois	11(22,4%)	5(20,8%)	6(24,0%)	
>6mois	38(77,6%)	19(79,2%)	19(76,0%)	
Dernière imagerie : Nvx nodules				<i>p=0,4174</i>
Oui	7(14,3%)	2(8,3%)	5 (20,0%)	
Non	42(85,7%)	22(91,7%)	20(80,0%)	
Variation taux αFP : *				<i>p=0,3697</i>
Diminution > -50%	15(31,3%)	9(37,5%)	6(25,0%)	
Stable [-50 ; +50%]	31(64,6%)	15(62,5%)	16(66,7%)	
Augmentation > +50%	2(4,2%)	0(0,0%)	3(8,3%)	
Variation αFP :**				<i>p=0,0281</i>
Médian	-29,9	-38,3	-7,8	
Écart-types	-99,9 ;390,8	-99,9 ;60,0	-94,8 ;390,8	

*,**Missing : Données manquantes pour 1 nodule du groupe <90%.

Tableau 9 : Analyse des nodules hypervasculaires selon la captation lipiodolée en quartiles

	Total n=122	Nécrose tumorale			Chi-score P value
		≥90% N=57	50-89% N=22	<50% N=43	
Captation lipiodolée					<i>p=0,0369</i>
0%	21(17,2%)	5(8,8%)	3(13,6%)	13(30,2%)	
1-25%	21(17,2%)	10(17,5%)	2(9,1%)	9(20,9%)	
25-50%	3(2,5%)	1(1,8%)	0(0,0%)	2(4,7%)	
50-75%	8(6,6%)	3(5,3%)	3(13,6%)	2(4,7%)	
75-99%	25(20,5%)	13(22,8%)	8(36,4%)	4(9,3%)	
100%	44(36,1%)	25(43,9%)	6(27,3%)	13(30,2%)	

Tableau 9 : Analyse des nodules hypovasculaires selon la captation lipiodolée en quartiles

	Total n=28	Nécrose tumorale			Chi-core P value
		≥90% N=8	50-89% N=5	<50% N=15	
Captation lipiodolée					<i>p=0,0043</i>
0%	11(39,3%)	2(25,0%)	1(20,0%)	8(53,3%)	
1-25%	5(17,9%)	0(0,0%)	0(0,0%)	5(33,3%)	
25-50%	3(10,7%)	1(12,5%)	2(40,0%)	0(0,0%)	
50-75%	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	
75-99%	5(17,9%)	4(50,0%)	0(0,0%)	1(6,7%)	
100%	4(14,3%)	1(12,5%)	2(40,0%)	1(6,7%)	

BIBLIOGRAPHIE

1. **Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, Schirmacher P, Vilgrain V.** EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2018;69(1):182–236.
2. **Rapport médical et scientifique de l'Agence de Biomédecine** https://rams.agence-biomedecine.fr/sites/default/files/pdf/2019-09/RAMS_2018%20Greffe%20Hepatique.pdf.
3. **Yang JD, Larson JJ, Watt KD, Allen AM, Wiesner RH, Gores GJ, Roberts LR, Heimbach JA, Leise MD.** Hepatocellular Carcinoma Is the Most Common Indication for Liver Transplantation and Placement on the Waitlist in the United States. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 2017;15(5):767-775.e3.
4. **Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, Francoz C, Compagnon P, Vanlemmens C, Dumortier J, Dharancy S, Gugenheim J, Bernard P-H, Adam R, Radenne S, Muscari F, Conti F, Hardwigsen J, Pageaux G-P, Chazouillères O, Salame E, Hilleret M-N, Lebray P, Abergel A, Debette-Gratien M, Kluger MD, Mallat A, Azoulay D, Cherqui D, Liver Transplantation French Study Group.** Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012;143(4):986-994.e3; quiz e14-15.
5. **Guillaud O, Dumortier J, Adham M, Bouffard Y, Boillot O.** P.129 Répartition des greffons pour transplantation hépatique selon le « score foie » : effets locaux d'un score national. *Gastroentérologie Clin. Biol.* 2009;33(3):A83.
6. **P. Houssel-Debry, M. Latournerie, M. Rayar, C. Jezequel, C. Camus, L. Sulpice, V. Desfourneaux, H. Jeddou, A. Merdrignac, K. Boudjema.** Transplantation hépatique chez l'adulte AKOS (Traité de médecine) Doi: 10.1016/S1634-6939(17)54659-1.
7. **Durand F, Antoine C, Soubrane O.** Liver Transplantation in France. *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* 2019;25(5):763–770.
8. **Patel MS, Kohn R, Kratz JR, Shah JA, Markmann JF, Vagefi PA.** The race to liver transplantation: a comparison of patients with and without hepatocellular carcinoma from listing to post-transplantation. *J. Am. Coll. Surg.* 2015;220(6):1001–1007.
9. **Maggs JRL, Suddle AR, Aluvihare V, Heneghan MA.** Systematic review: the role of liver transplantation in the management of hepatocellular carcinoma. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012;35(10):1113–1134.
10. **Maddala YK, Stadheim L, Andrews JC, Burgart LJ, Rosen CB, Kremers WK, Gores G.** Drop-out rates of patients with hepatocellular cancer listed for liver transplantation: outcome with chemoembolization. *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* 2004;10(3):449–455.
11. **Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, Zhu AX, Murad MH, Marrero JA.** AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatol. Baltim. Md* 2018;67(1):358–380.
12. **Tan CHN, Yu Y, Tan YRN, Lim BLK, Iyer SG, Madhavan K, Kow AWC.** Bridging therapies to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A bridge to nowhere? *Ann. Hepato-Biliary-Pancreat. Surg.* 2018;22(1):27–35.
13. **Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, Bernard P-H, Boillot O, Boudjema K, Calmus Y, Hardwigsen J, Ducerf C, Pageaux GP, Dharancy S, Chazouillères O, Dhumeaux D, Cherqui D, Duvoux C.** Impact of pretransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* 2005;11(7):767–775.
14. **Cescon M, Cucchetti A, Ravaioli M, Pinna AD.** Hepatocellular carcinoma locoregional therapies for patients in the waiting list. Impact on transplantability and recurrence rate. *J. Hepatol.* 2013;58(3):609–618.
15. **Park J-W, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen P-J, Kudo M, Johnson P, Wagner S, Orsini LS, Sherman M.** Global patterns of hepatocellular carcinoma

management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver* 2015;35(9):2155–2166.

16. **Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, Rossi S.** Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatol. Baltim. Md* 2008;47(1):82–89.
17. **Kollmann D, Selzner N, Selzner M.** Bridging to liver transplantation in HCC patients. *Langenbecks Arch. Surg.* 2017;402(6):863–871.
18. **Schwartz M, Roayaie S, Uva P.** Treatment of HCC in Patients Awaiting Liver Transplantation. *Am. J. Transplant.* 2007;7(8):1875–1881.
19. **Majno P, Lencioni R, Mornex F, Girard N, Poon RT, Cherqui D.** Is the treatment of hepatocellular carcinoma on the waiting list necessary? *Liver Transpl.* 2011;17(S2):S98–S108.
20. **Green TJ, Rochon PJ, Chang S, Ray CE, Winston H, Ruef R, Kreidler SM, Glueck DH, Shulman BC, Brown AC, Durham J.** Downstaging disease in patients with hepatocellular carcinoma outside of Milan criteria: strategies using drug-eluting bead chemoembolization. *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR* 2013;24(11):1613–1622.
21. **Sharr WW, Chan SC, Lo C-M.** Section 3. Current status of downstaging of hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Transplantation* 2014;97 Suppl 8:S10-17.
22. **Yao FY, Mehta N, Flemming J, Dodge J, Hameed B, Fix O, Hirose R, Fidelman N, Kerlan RK, Roberts JP.** Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatol. Baltim. Md* 2015;61(6):1968–1977.
23. **Bogaerts J, Ford R, Sargent D, Schwartz LH, Rubinstein L, Lacombe D, Eisenhauer E, Verweij J, Therasse P, RECIST Working Party.** Individual patient data analysis to assess modifications to the RECIST criteria. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 2009;45(2):248–260.
24. **Lencioni R.** New data supporting modified RECIST (mRECIST) for Hepatocellular Carcinoma. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2013;19(6):1312–1314.
25. **El-Gazzaz G, Sourianarayanan A, Menon KVN, Sanabria J, Hashimoto K, Quintini C, Kelly D, Egtesad B, Miller C, Fung J, Aucejo F.** Radiologic-histological correlation of hepatocellular carcinoma treated via pre-liver transplant locoregional therapies. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. HBPD INT* 2013;12(1):34–41.
26. **Riaz A, Lewandowski RJ, Kulik L, Ryu RK, Mulcahy MF, Baker T, Gates V, Nayar R, Wang E, Miller FH, Sato KT, Omary RA, Abecassis M, Salem R.** Radiologic-pathologic correlation of hepatocellular carcinoma treated with chemoembolization. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2010;33(6):1143–1152.
27. **Riaz A, Memon K, Miller FH, Nikolaidis P, Kulik LM, Lewandowski RJ, Ryu RK, Sato KT, Gates VL, Mulcahy MF, Baker T, Wang E, Gupta R, Nayar R, Benson AB, Abecassis M, Omary R, Salem R.** Role of the EASL, RECIST, and WHO response guidelines alone or in combination for hepatocellular carcinoma: radiologic-pathologic correlation. *J. Hepatol.* 2011;54(4):695–704.
28. **Shim JH, Han S, Shin YM, Yu E, Park W, Kim KM, Lim Y-S, Lee HC.** Optimal Measurement Modality and Method for Evaluation of Responses to Transarterial Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma Based on Enhancement Criteria. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2013;24(3):316–325.
29. **Bargellini I, Bozzi E, Campani D, Carrai P, De Simone P, Pollina L, Cioni R, Filipponi F, Bartolozzi C.** Modified RECIST to assess tumor response after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: CT-pathologic correlation in 178 liver explants. *Eur. J. Radiol.* 2013;82(5):e212-218.
30. **Vouche M, Kulik L, Atassi R, Memon K, Hickey R, Ganger D, Miller FH, Yaghmai V, Abecassis M, Baker T, Mulcahy M, Nayar R, Lewandowski RJ, Salem R.** Radiological-pathological analysis of WHO, RECIST, EASL, mRECIST and DWI: Imaging analysis from a prospective randomized trial of Y90 ± sorafenib. *Hepatol. Baltim. Md* 2013;58(5):1655–1666.

31. **Dioguardi Burgio M, Ronot M, Bruno O, Francoz C, Paradis V, Castera L, Durand F, Soubrane O, Vilgrain V.** Correlation of tumor response on computed tomography with pathological necrosis in hepatocellular carcinoma treated by chemoembolization before liver transplantation. *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* 2016;22(11):1491–1500.
32. **Nicolini D, Agostini A, Montalti R, Mocchegiani F, Mincarelli C, Mandolesi A, Robertson NL, Candelari R, Giovagnoni A, Vivarelli M.** Radiological response and inflammation scores predict tumour recurrence in patients treated with transarterial chemoembolization before liver transplantation. *World J. Gastroenterol.* 2017;23(20):3690–3701.
33. **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 2009;45(2):228–247.
34. **Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, Pagliaro L, Colombo M, Rodés J, EASL Panel of Experts on HCC.** Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J. Hepatol.* 2001;35(3):421–430.
35. **Charrière B, Maulat C, Suc B, Muscari F.** Contribution of alpha-fetoprotein in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *World J. Hepatol.* 2016;8(21):881–890.
36. **Muscari F, Foppa B, Kamar N, Peron JM, Selves J, Suc B.** Liberal selection criteria for liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Br. J. Surg.* 2009;96(7):785–791.
37. **Chan K-M, Yu M-C, Chou H-S, Wu T-J, Lee C-F, Lee W-C.** Significance of tumor necrosis for outcome of patients with hepatocellular carcinoma receiving locoregional therapy prior to liver transplantation. *Ann. Surg. Oncol.* 2011;18(9):2638–2646.
38. **Sapisochin G, Bruix J.** Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;14(4):203–217.
39. **Bhoori S, Mazzaferro V.** Current challenges in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2014;28(5):867–879.
40. **Cerban R, Ester C, Iacob S, Grasu M, Pâslaru L, Dumitru R, Lupescu I, Constantin G, Croitoru A, Gheorghe L.** Predictive Factors of Tumor Recurrence and Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma treated with Transarterial Chemoembolization. *J. Gastrointestin. Liver Dis.* 2018;27(4):409–417.
41. **Jeong SO, Kim EB, Jeong SW, Jang JY, Lee SH, Kim SG, Cha SW, Kim YS, Cho YD, Kim HS, Kim BS, Kim YJ, Goo DE, Park SY.** Predictive Factors for Complete Response and Recurrence after Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma. *Gut Liver* 2017;11(3):409–416.
42. **Zhang W, Xu A-H, Wang W, Wu Y-H, Sun Q-L, Shu C.** Radiological appearance of hepatocellular carcinoma predicts the response to trans-arterial chemoembolization in patients undergoing liver transplantation. *BMC Cancer* 2019;19(1):1041.
43. **Yao FY, Hirose R, LaBerge JM, Davern TJ, Bass NM, Kerlan RK, Merriman R, Feng S, Freise CE, Ascher NL, Roberts JP.** A prospective study on downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* 2005;11(12):1505–1514.
44. **Allard M-A, Sebahg M, Ruiz A, Guettier C, Paule B, Vibert E, Cunha AS, Cherqui D, Samuel D, Bismuth H, Castaing D, Adam R.** Does pathological response after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with cirrhosis predict outcome after liver resection or transplantation? *J. Hepatol.* 2015;63(1):83–92.
45. **Yamashita Y, Yoshimatsu S, Sumi M, Harada M, Takahashi M.** Dynamic MR imaging of hepatoma treated by transcatheter arterial embolization therapy. Assessment of treatment effect. *Acta Radiol. Stockh. Swed.* 1987 1993;34(3):303–308.
46. **Bargellini I, Bozzi E, Campani D, Carrai P, De Simone P, Pollina L, Cioni R, Filipponi F, Bartolozzi C.** Modified RECIST to assess tumor response after transarterial

chemoembolization of hepatocellular carcinoma: CT-pathologic correlation in 178 liver explants. *Eur. J. Radiol.* 2013;82(5):e212-218.

47. **Gordon-Weeks AN, Snaith A, Petrinic T, Friend PJ, Burls A, Silva MA.** Systematic review of outcome of downstaging hepatocellular cancer before liver transplantation in patients outside the Milan criteria. *Br. J. Surg.* 2011;98(9):1201–1208.
48. **Affonso BB, Galastri FL, da Motta Leal Filho JM, Nasser F, Falsarella PM, Cavalcante RN, de Almeida MD, Felga GEG, Valle LGM, Wolosker N.** Long-term outcomes of hepatocellular carcinoma that underwent chemoembolization for bridging or downstaging. *World J. Gastroenterol.* 2019;25(37):5687–5701.
49. **Otto G, Herber S, Heise M, Lohse AW, Mönch C, Bittinger F, Hoppe-Lotichius M, Schuchmann M, Victor A, Pitton M.** Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2006;12(8):1260–1267.
50. **Habibollahi P, Shamchi SP, Choi JM, Gade TP, Stavropoulos SW, Hunt SJ, Dagli M, Sudheendra D, Mondschein JI, Soulen MC, Nadolski GJ.** Association of Complete Radiologic and Pathologic Response following Locoregional Therapy before Liver Transplantation with Long-Term Outcomes of Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study. *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR* 2019;30(3):323–329.
51. **Ho M-H, Yu C-Y, Chung K-P, Chen T-W, Chu H-C, Lin C-K, Hsieh C-B.** Locoregional therapy-induced tumor necrosis as a predictor of recurrence after liver transplant in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2011;18(13):3632–3639.
52. **DiNorcia J, Florman SS, Haydel B, Tabrizian P, Ruiz RM, Klintmalm GB, Senguttuvan S, Lee DD, Taner CB, Verna EC, Halazun KJ, Hoteit M, Levine MH, Chapman WC, Vachharajani N, Aucejo F, Nguyen MH, Melcher ML, Tevar AD, Humar A, Mobley C, Ghobrial M, Nydam TL, Amundsen B, Markmann JF, Berumen J, Hemming AW, Langnas AN, Carney CA, Sudan DL, Hong JC, Kim J, Zimmerman MA, Rana A, Kueht ML, Jones CM, Fishbein TM, Markovic D, Busuttil RW, Agopian VG.** Pathologic Response to Pretransplant Locoregional Therapy is Predictive of Patient Outcome After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Analysis From the US Multicenter HCC Transplant Consortium. *Ann. Surg.* 2020;271(4):616–624.
53. **Ravaioli M, Grazi GL, Ercolani G, Fiorentino M, Cescon M, Golfieri R, Trevisani F, Grigioni WF, Bolondi L, Pinna AD.** Partial Necrosis on Hepatocellular Carcinoma Nodules Facilitates Tumor Recurrence after Liver Transplantation: *Transplantation* 2004;78(12):1780–1786.

Carcinome hépatocellulaire sur cirrhose traité par chimio-embolisation intra-artérielle sur liste d'attente de transplantation hépatique : Influence de la réponse radiologique sur la nécrose histologique et sur la survie

OBJECTIFS : Évaluer la corrélation radio-histologique de la réponse des CHC post-chimioembolisation selon les scores RECIST 1.1, mRECIST, EASL et la captation lipiodolée, les facteurs prédictifs de réponse radiologique et de nécrose tumorale post-CEL et leur influence sur la survie globale et sans récurrence des patients transplantés hépatiques.

PATIENTS ET METHODE : Tous les patients transplantés hépatiques avec CHC ayant reçu une chimioembolisation entre 01/05/2007 au 31/12/2018 ont été inclus. La réponse des nodules hypervasculaires a été évaluée sur les scores mRECIST, EASL et la captation lipiodolée et celle des nodules hypovasculaires selon les scores RECIST 1.1 et la captation lipiodolée.

RESULTATS : 70 patients avec 122 CHC hypervasculaires et 28 hypovasculaires ont été inclus. 34,3% patients ont eu une réponse radiologique complète (RC). Les taux de concordance de mRECIST et EASL avec la nécrose tumorale étaient respectivement de 56% et 57% ; celle de la captation lipiodolée était de 49% pour les nodules hypervasculaires. Les concordances pour les scores RECIST 1.1 et la captation lipiodolée étaient respectivement de 53% et de 50% pour les nodules hypovasculaires. Une atteinte bilobaire hépatique était prédictive de réponse radiologique incomplète. La nécrose tumorale majeure était significativement corrélée à la variation du taux d'αFP entre la première CEL et la transplantation hépatique. La survie globale à 5 ans était de 64% et la survie sans récurrence de 60% à 5 ans. Une réponse radiologique complète améliorerait de façon statistiquement non significative les survies globale et sans récurrence.

CONCLUSION : La réponse radiologique est significativement liée à la nécrose tumorale histologique, mais avec une corrélation faible : spécificité=35%, VPP=54%. En cas de réponse radiologique complète, la survie globale et sans récurrence semblent améliorées.

TITRE EN ANGLAIS: Hepatocellular carcinoma on cirrhosis treated by intra-arterial chemoembolization on liver transplant waiting list: influence of radiological response on histological necrosis and survival.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : CHC, transplantation hépatique, chimioembolisation artérielle, mRECIST, EASL, RECIST 1.1, Captation lipiodolée, corrélation radio-histologique.

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Fabrice MUSCARI