

Année 2022/2023

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Axel BOURGEOIS

Né le 16/02/1995 à Saint Martin les Boulogne (62)

TITRE

**QUEL EST LE DEVENIR DES PATIENTS SUIVIS POUR UN NODULE
DE CARCINOME HEPATOCELLULAIRE UNIQUE < 5 CM, AVEC
CIRRHOSE COMPENSEE, INSCRITS SUR LISTE DE GREFFE AU
CHU DE TOURS ?**

Présentée et soutenue publiquement le **12 septembre 2023** devant un jury
composé de :

Président du Jury : Professeur Ephrem SALAME, Chirurgie viscérale, Faculté de Médecine –
Tours

Membres du Jury :

Professeur Laure ELKRIEF, Hépatologie – Gastro Entérologie – Faculté de Médecine – Tours

Docteur Alice ARTUS, Chirurgie Viscérale, PH – CHU de Tours

Docteur Elena FERNANDEZ DE SEVILLA, Chirurgie Viscérale, PH – Institut Gustave
Roussy

Directeur de thèse : Docteur Petru BUCUR, Chirurgie Viscérale, PH – CHU de Tours

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOUREC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

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

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Gérard LORETTE
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique.....	Cardiologie
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne.....	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan.....	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie

LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François.....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess.....	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs
ROBERT Jean.....Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra.....Médecine interne
BISSON Arnaud.....Cardiologie (CHRO)
BRUNAULT Paul.....Psychiatrie d'adultes, addictologie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas.....Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie.....Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas.....Physiologie
GOUILLEUX Valérie.....Immunologie

HOARAU Cyrille	Immunologie
KERVERREC Thibault	Anatomie et cytologie pathologiques
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas	Médecine d'urgence
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
NICOGLU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GUEGUINO Maxime	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Éthique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

RESUME :

Introduction : le traitement d'attente du carcinome hépatocellulaire (CHC) pour les malades inscrit sur liste de transplantation hépatique peut comporter d'une part les techniques ablatives, (résection hépatique/thermo ablation), et d'autre part les techniques non ablatives (chimio embolisation/radiothérapie stéréotaxique/radio embolisation). L'objectif de ce traitement d'attente est double : en premier, limiter l'évolution du cancer dans l'attente d'un greffon, et dans certaines situations, permettre une réduction tumorale (*downstaging*) pour une maladie trop évoluée. Le but de ce travail est d'analyser les résultats de la prise en charge sur la survie globale d'un hépatocarcinome solitaire ≤ 5 cm inscrit sur liste de transplantation hépatique, en intention de traiter.

Matériel et méthode : tous les patients avec un CHC unique ≤ 5 cm sur cirrhose avec fonction hépatique préservée, inscrits sur liste entre 2010 et 2019, et traités avant la greffe (N = 120) ont été inclus de façon consécutive. Une analyse rétrospective de ces malades, répartis en 2 groupes (techniques ablatives versus techniques non ablatives) en fonction du traitement d'attente reçu a été réalisée. Le critère de jugement principal est la survie globale à 3 et 5 ans en intention de traiter.

Résultats : la survie globale à 3 et 5 ans en intention de traiter est de 87,3% et 79,5%, comparable entre les groupes. Après transplantation, elle est de 87,9% à 3 ans et 81,5% à 5 ans, et reste comparable entre les groupes. La survie sans récurrence à 3 et 5 ans ne diffère pas entre les groupes de patients traités après transplantation hépatique (respectivement 93,4% et 87,9%). La survie sans récurrence est significativement plus élevée dans le groupe « traitement ablatif », avec une médiane de 14 mois versus 5 mois en cas de traitement non ablatif. Le temps d'attente jusqu'à la greffe est significativement plus long pour les patients traités par technique ablatif par rapport aux autres (28 mois versus 18 mois), sans que le taux de sortie de liste soit plus élevé dans ce groupe.

Conclusion : dans cette étude, il n'y a pas de différence significative en termes de survie globale et de survie sans récurrence à 3 et 5 ans quelle que soit la modalité thérapeutique envisagée. Dans la population des patients qui ont eu un traitement ablatif, le temps d'attente était plus long. Le taux de sortie de liste pour évolution tumorale était similaire parmi les groupes. Les traitements ablatifs, pour les nodules uniques ≤ 5 cm, quand ils sont possibles, vont permettre d'attendre plus longtemps avant la greffe et donc de retarder la transplantation.

Outcomes of patients with a small solitary hepatocellular carcinoma on compensated cirrhosis, listed for liver transplant : a single center experience

ABSTRACT :

Introduction : Bridging therapy for hepatocellular carcinoma (HCC) in patients enlisted for liver transplant includes resection, transarterial chemoembolization, thermoablation, radiotherapy, and radioembolization. This treatment has two goals : first, to contain HCC evolution in transplantation criteria, and second, downstaging in advanced diseases. We aim to analyze our results in terms of overall survival (OS) in the situation of solitary HCC < 5 cm, enlisted for liver transplant, in intention to treat.

Materials and methods : all patients presenting with a solitary HCC < 5 cm with cirrhosis and preserved liver function, enlisted from 2010 to 2019 (N = 120), were consecutively included. Retrospective analysis of these patients, divided into 2 groups according to first treatment received (non ablative versus ablative) was made. Primary outcome was OS at 3 and 5 years in intention to treat.

Results : OS in ITT at 3 and 5 years was 87,3% and 79,5%, and after LT, 87,9% and 81,5%, comparable in both groups. Recurrence free survival (RFS) at 3 and 5 years is similar in both groups after LT (93,4% and 87,9%). RFS after first treatment and waiting time until liver transplant were significantly longer in ablative therapy group versus non ablative therapy group, with no difference between groups in terms of dropout for progression.

Conclusion : in this study population, there is no difference in terms of OS and RFS in ITT, whatever the modality of treatment is. In patients with ablative treatment, waiting time until LT was longer, with no more dropouts in this group. Ablative therapy for solitary nodules < 5 cm, when possible, can control disease for longer time, and delay liver transplant.

Key words : hepatocellular carcinoma, liver transplant, bridging therapy, resection, TACE, thermoablation, radioembolization

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

Remerciements :

Monsieur le Professeur Ephrem Salamé

Je vous remercie de l'accueil que vous m'avez fait dans votre service, dès mon premier semestre.

Je vous remercie pour tout ce que j'ai appris à vos côtés, au bloc opératoire, mais aussi en dehors, en particulier dans le domaine de la chirurgie hépato biliaire : votre passion est contagieuse.

Votre engagement auprès de vos patients, et de votre service force l'admiration, et sera pour moi un exemple.

Je vous remercie également pour votre disponibilité, votre bienveillance, vos encouragements, et vos conseils toujours bien avisés.

Vous m'avez soutenu dans chacun des projets que j'ai entrepris au cours de mon internat, veuillez trouver ici l'expression de ma plus sincère reconnaissance.

Merci de vous être rendu à ce point disponible pour encadrer ce travail, et pour tous les échanges enrichissants que nous avons pu avoir sur ce sujet passionnant.

J'espère que le résultat est à la hauteur de vos espérances.

Madame le Professeur Laure Elkrief

Je vous remercie pour votre disponibilité, et pour avoir accepté de juger cette thèse.

Votre regard d'hépatologue est pour moi indispensable pour évaluer notre travail.

L'intrication de nos deux spécialités pour traiter au mieux nos patients est indispensable, et votre présence dans ce jury illustre l'importance attachée à la relation avec les hépatologues, et plus largement, avec les hépato gastro entérologues, dans tous les pans de nos spécialités.

J'attends avec beaucoup d'impatience votre avis, vos remarques, et votre expertise sur nos résultats.

Monsieur le Docteur Petru Bucur

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Je te remercie pour ta bienveillance, dès le début de mon internat, et pour toutes ces fois où tu m'as impressionné au bloc opératoire.

Ton savoir faire chirurgical et tes connaissances en chirurgie hépato biliaire sont impressionnants, et resteront une source d'inspiration pour moi.

Je suis certain que tu trouveras un intérêt pour ce travail, et j'attends tes remarques et impressions avec impatience !

Madame le Docteur Elena Fernandez de Sevilla

Je te remercie d'avoir accepté de venir juger ce travail à Tours.

Je te remercie pour tout ce que tu m'as appris lors de mon semestre à Paris, pour toutes ces belles premières fois au bloc, pour ta disponibilité permanente, tes conseils toujours bien avisés et ta gentillesse en toutes circonstances.

Ton parcours, et le chirurgien digestif que tu es désormais, sont pour moi un modèle.

J'espère que nos parcours professionnels se croiseront de nouveau.

Je sais que tu trouveras un intérêt à ce travail, j'ai hâte de pouvoir en discuter avec toi.

Madame le Docteur Alice Artus

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail, même s'il est plutôt éloigné de ce que tu as l'habitude de faire.

Tu m'as accompagné et conseillé depuis le début de mon internat, et tu as toujours su trouver les mots justes quelles que soient les circonstances.

Merci de m'avoir conforté dans mon choix de spécialité.

Le chirurgien que tu es devenu est pour moi un modèle, que ce soit avant, pendant, ou après le bloc opératoire.

Professeur Sylvaine Durand – Fontanier :

Je ne serais probablement pas devenu chirurgien digestif si vous n'aviez pas mis tant de passion dans votre enseignement, depuis les bancs de la P1 jusqu'au bloc opératoire.

Je n'oublierai pas votre disponibilité au moment de choisir qui allait m'apprendre la chirurgie.

Vos conseils m'ont suivi tout au long de mon internat, et vous resterez pour moi un modèle.

Docteur Louise Barbier :

Votre accompagnement, votre soutien, et votre enseignement ont été primordiaux à mes débuts d'internat.

Je n'oublierai pas les mots d'encouragement que vous avez eus pour moi, je n'oublierai pas non plus les nuits de greffe, toujours très agréables à vos côtés.

Docteur Céline Bourbao – Tournois :

Je vous remercie pour le semestre passé dans votre unité.

Je crois que je n'oublierai jamais ma première appendicite avec vous, merci encore !

Vous m'avez appris l'importance de la prise en charge péri opératoire des malades, et le dévouement avec lequel vous vous occupez de vos malades sera un exemple pour moi.

Votre expérience en chirurgie coelioscopique force l'admiration, je vous remercie de m'en avoir fait bénéficier.

Professeur Mehdi Ouaisi :

Je vous remercie pour le semestre passé dans votre unité.

J'y ai appris l'importance de l'accompagnement des patients avant, et après la chirurgie.

Vous m'avez également montré qu'il n'y avait pas de situations désespérées en chirurgie, seulement des solutions, et votre investissement auprès de vos malades force le respect.

Votre savoir en chirurgie digestive, et en particulier colorectale, est un exemple pour moi, et j'espère un jour attendre un tel niveau de connaissance.

Docteur Nicolas Tabchouri :

Je te remercie pour ta gentillesse, et pour les deux semestres passés en hépatobiliaire. Tu m'as beaucoup appris, toujours dans la bonne humeur.

Merci beaucoup pour ton aide précieuse pour les statistiques de ce travail.

A l'équipe chirurgicale du CHU de Tours : Docteur Aurore Kraemer – Bucur, Docteur Nicolas Michot, Docteur Pascal Bourlier, Docteur Frederic Marques, Docteur Julien Thiéry, Docteur Théo Lombart, Docteur Lise Courtot, Docteur Michel Gabriel, Docteur Lucas Verdu, Docteur Elias Karam, Docteur Pierre – Olivier Juppe, Docteur Emmanuele Felli.

Vous m'avez tous appris énormément, vous m'avez tous impressionné un jour au bloc opératoire, vous m'avez tous laissé opérer un, ou plusieurs de vos malades : je vous en suis très reconnaissant, et je vous remercie d'avoir façonné le jeune chirurgien que je m'apprête à devenir. Je suis fier et honoré d'avoir été, et d'être encore, votre élève.

A l'équipe chirurgicale du Centre Hospitalier de Blois : Docteur Giovanni Giretti, Docteur Kevin Kraft, Docteur Zeynal Anil, Docteur Luc Dalmaso :

Je vous remercie pour le semestre passé dans votre service, j'y ai énormément appris, et j'ai pris un très grand plaisir à venir travailler et apprendre à Blois. Je n'oublierai jamais le soutien et l'attention que vous m'avez témoignés dans la période difficile que j'ai traversé.

A l'équipe chirurgicale du CHU de Nantes : Professeur Eric Mirallié, Docteur Emilie Duchalais, Docteur Juliette Podevin, Docteur Cécile Caillard, Docteur Arnaud Girardot – Miglierna, Docteur Louise Lallemand, Docteur Maxime Gerard, Professeur Claire Blanchard, Docteur Sylvie Métairie, Docteur Nicolas Regenet, Docteur Marie de Montrichard, Docteur Romain Lesourd, Docteur Farouk Drissi :

Je vous remercie pour le semestre passé au CHU de Nantes, pour m'avoir initié à vos spécialités respectives, que vous exercez et enseignez avec passion. La confiance que vous m'avez témoigné au bloc opératoire m'a permis de prendre une assurance que je n'avais pas jusqu'alors, et je vous en suis très reconnaissant. Je suis honoré de pouvoir travailler avec vous une année supplémentaire.

A l'équipe de l'Institut Gustave Roussy : Docteur Charles Honoré, Docteur Isabelle Sourouille, Docteur Mathieu Faron, Docteur Maximiliano Gelli, Docteur Léonor Benhaim, Docteur Elena Fernandez de Sevilla, Docteur Maud Neuberg, Docteur Meredith Flacs :

Le semestre passé à voir (et faire) de la chirurgie cancérologique a été passionnant, et beaucoup trop court, je ne pensais pas qu'il était possible de tant apprendre en seulement 6 mois ! Chacun d'entre vous est une source d'enseignement intarissable, et l'enthousiasme avec lequel vous le partagez est admirable. Grâce à ce semestre, je n'oublierai jamais que seule la connaissance parfaite des pathologies opérées et permet d'être un bon médecin et un bon chirurgien.

A l'ensemble des équipes soignantes dont j'ai pu croiser le chemin, dans les services, en consultation, et au Bloc Opératoire :

En particulier à l'équipe de l'unité de Chirurgie Hépato Biliaire du CHU de Tours qui m'a si bien accueilli à mes débuts et fin d'internat.

J'ai pris un très grand plaisir à travailler avec vous, je n'oublierai pas le soutien que j'ai reçu de votre part quand ce n'était pas facile, les petites attentions pendant, ou après une grosse garde, et votre bonne humeur permanente. J'ai appris une grande partie de mon métier à vos côtés, et je sais avoir encore beaucoup à apprendre de votre part.

A Agnès, Béatrice, Sandra, Sophie, infirmières de coordination de greffe, ainsi qu'au Docteur Hélène Barraud :

Je ne vous remercie pas spécialement pour les voyages en avion, mais pour tout le reste, vous avez toute mon admiration, et mon respect, ce travail n'aurait pas été possible sans le vôtre.

A toutes les secrétaires du service de Chirurgie Digestive du CHU de Tours, et en particulier à Mesdames Nadège Peschet – Coute et Christelle Robichon :

Merci de nous faciliter la vie à ce point, et de toujours répondre présentes quand nous en avons besoin, merci pour votre gentillesse constante.

A tous les co internes et amis rencontrés au cours de l'internat :

Abdallah : merci pour ta bonne humeur permanente, mes deux semestres avec toi ont été un vrai plaisir !

Antoine J : merci d'avoir comblé l'espace sonore laissé vacant avec autant d'énergie, j'ai pris beaucoup de plaisir à te retrouver chaque jour pour ces deux semestres !

Alexandra VH : merci pour les petits cidres à l'internat de Blois, qui m'ont quand même bien manqué quand c'était fini !

Alexandra T : merci pour les Balthazar, pour ta visite guidée de l'Hotel Dieu que je n'oublierai pas, et pour ce semestre de crevures ! Très hâte de tester la collocation avec toi ☺

Arthur : merci pour ce semestre de tracasserie, pour les petits repas à GR, et pour toutes les petites soirées parisiennes !

Camille G, Laurine, Lola : merci pour ce dernier semestre en votre compagnie, pour votre gentillesse et pour me supporter, je n'aurais pas pu espérer meilleures co internes ☺

Clémence : merci d'avoir accepté de relire ma thèse et surtout, merci pour ce semestre, et pour ta compagnie toujours très agréable qui va bien me manquer !

Elisa : je ne pensais pas qu'une RCP pouvait être aussi drôle, merci d'avoir participé à rendre ce semestre à Paris aussi génial malgré notre petite série d'AVC !

Erica : maintenant qu'on est thésés tous les deux on va peut être enfin pouvoir s'intéresser à nos vrais projets professionnels, loin de l'hôpital ! Merci pour tout ce que tu as fait pour moi, sauf pour la chasse aux crevures dans ton appartement ..

Enora et Paol : merci pour votre bonne humeur, je suis très honoré d'avoir assisté à vos débuts d'internat ☺

Fabien : heureusement que tu étais là, ce début d'internat aurait été compliqué sans toi ! Merci pour tout, et n'oubliez surtout pas dans quel but nous faisons tout cela ☺

JE : très content d'avoir enfin trouvé quelqu'un du même avis que moi, fais bien attention à ton diplôme !

Mathieu : merci de m'avoir appris la chirurgie ...

Michel : ensemble depuis nos débuts à Tours, tu as été comme un grand frère en chirurgie pour moi, je te remercie pour tout ce que tu m'as apporté, tout ce que tu m'as appris, et pour tes conseils toujours avisés dans tous les domaines, et tous les moments passés ☺

Natacha : je n'aurais pas imaginé débiter une de mes plus belles amitiés à Tours à regarder des scanners de péritonite au milieu de la nuit, heureusement qu'on a trouvé des trucs plus sympas à faire ! Je n'oublierai jamais à quel point tu as été présente quand il le fallait.

Noémie & Thomas : merci pour avoir rendu l'été 2021 au CHU un peu plus agréable, pour votre bonne humeur, même pour râler, et pour les moments passés, et surtout à venir, à Nantes ☺

Olivier : je suis très content d'avoir assisté à tes débuts comme chef, et d'avoir opéré ma première, et je l'espère dernière, hydrocèle avec toi, j'aurais regretté de ne pas avoir croisé ton chemin !

Clémentine : tu mérites bien mieux qu'un paragraphe de remerciements sur une thèse, on le sait tous les deux, mais je pense t'avoir citée à la bonne page -1, et si tu viens m'écouter, l'heure devrait aussi te convenir !

Pierre Alexandre : merci pour ce semestre à Nantes, et pour avoir amené un peu de Limoges à mon internat !

William : profite bien de ces deux lignes de respect, je pense que ce sera la seule fois que tu liras ça de ma part, mais en tout cas tu es plutôt sympa, merci hein

Samy, Romain Q, Lucas V, Mounia, Mélanie L, JE, Paol, Enora, Mélanie C, Tatiana, Amaury, Charles, Nicodème, Elias, Pierre, Marilou, Aurélie, Rémy, Laura D, Timothée, Maxime, Emilien, Malek, Tu, Camille P, Thomas F, Domitille, Chloé F.

A mes amis :

Marie : merci pour ces plus de 10 années, quasiment inséparables, témoin de 90% de mes accidents (et on sait que c'est beaucoup), pour notre passion commune à repasser le permis, pour nos 2 vols transatlantiques, pour les trajets Tours Limoges bien trop flashés, mais au moins ça réveille, et vraiment, pour tout en fait, je sais pas comment je ferais sans toi !

Mathilde : une des mes plus belles rencontres à Limoges, j'ai adoré suivre tes histoires mouvementées, me disputer avec toi, me réconcilier avec toi, me plourder avec toi, et puis on a du se quitter et tu as quand même laissé un petit vide, mais je pense toujours bien à toi quand je vois ton petit maneki noko ☺

Jason : encore une très belle découverte de l'internat, mais par contre, surement le seul à avoir un DU de contacto maintenant ! Merci pour tout ce que tu m'as apporté depuis notre rencontre, et même si on ne se voit plus tous les jours, je suis très fier de te compter parmi mes amis, et très content pour toi de ce que tu es devenu.

Thomas : très fier d'avoir parmi mes amis quelqu'un d'aussi brillant, ça m'aurait fait plaisir de t'avoir comme radiologue à Tours ! Merci pour tous les bons moments passés ensemble, à Limoges comme à Montréal ☺

Ophélie : à quelques mois près, on sera tous les deux diplômés, et au delà du fait que je suis toujours impressionné et admiratif de ton parcours, je suis aussi soulagé de connaître une avocate pour me sortir des mes mésaventures ☺. Je te remercie d'être une de mes plus proches amies, et d'être toujours aussi présente et disponible en toutes circonstances.

A ma famille :

A mes grands parents.

Tata Brigitte : merci de ta présence, infaillible, et toujours réconfortante à nos côtés, depuis toujours. J'espère pouvoir un jour m'intéresser à autant de choses que toi, savoir autant de choses que toi, tu es un modèle pour moi !

Tristan et Célia : merci d'être là, un vrai réconfort pour moi, surtout pendant ces 6 mois orléanais. Je ne suis pas toujours le frère le plus facile, mais tu m'es indispensable.

A mes parents : je vous dois bien plus que tout ce que pourrait contenir une thèse entière de remerciements. J'espère vous avoir rendus fiers, je suis moi même très fier de ce que vous êtes pour moi, et très reconnaissant de ce que je suis devenu grâce à vous.

A mon Papa, beaucoup trop loin.

TABLE DES MATIERES :

INTRODUCTION	20
LISTE DES ABREVIATIONS	21
I INTRODUCTION : MISE AU POINT SUR LA PRISE EN CHARGE CURATIVE DU CARCINOME HEPATO CELLULAIRE SUR FOIE DE CIRRHOSE AVEC FONCTION HEPATIQUE PRESERVEE	22
I.1 GENERALITES SUR LE CARCINOME HEPATOCELLULAIRE	22
I.1.1 Histologie	22
I.1.2. Facteurs de risque et carcinogenèse	22
I.1.3. Epidémiologie	23
I.1.4 Modalités du dépistage organisé et du diagnostic en France	23
I.1.5 Définition des critères autorisant l'accès à une prise en charge curative	25
I.2 STRATEGIE GLOBALE DE PRISE EN CHARGE CURATIVE DES CHC	26
I.2.1. Patients éligibles à une prise en charge curative	26
I.2.2. Transplantation hépatique	26
I.2.2.1. Modalités techniques et prise en charge péri opératoire	
I.2.2.2. Modalités d'attribution des greffons en France	
I.2.2.3. Données sur la Transplantation Hépatique en 2020	
I.3 MODALITES DE PRISE EN CHARGE CURATIVE DES CHC CHEZ LES PATIENTS CIRRHOTIQUES DONT LA FONCTION HEPATIQUE EST PRESERVEE, EN ATTENTE DE TRANSPLANTATION HEPATIQUE	33
I.3.1 Résection	33
I.3.1.1 Rappels d'anatomie chirurgicale du foie	
I.3.1.2 Principes de la chirurgie hépatique sur foie sain et sur foie pathologique	
I.3.1.3 Apport de la laparoscopie	
I.3.1.4 Quelles résections pour quelles lésions ?	
I.3.1.5 Résultats oncologiques	
I.3.2. Traitements ablatifs percutanés thermiques	43
I.3.2.1 Indications	
I.3.2.2 Techniques	
I.3.2.3 Procédure	
I.3.2.4 Résultats oncologiques	
I.3.3 Radiothérapie	44
I.3.2.1 Indications	
I.3.2.2 Techniques	
I.3.2.3 Procédure	

1.3.2.4 Résultats oncologiques	
I.3.4 Chimio embolisation comme traitement d'attente	46
I.3.4.1. Indications	
I.3.4.2. Techniques	
I.3.4.3. Procédure	
I.3.4.4. Résultats oncologiques	
1.3.5 Stratégie globale	47
I.4 DISCUSSION : RESECTION CHIRURGICALE DES CHC CHEZ LES PATIENTS CIRRHOTIQUES AVEC FONCTION HEPATIQUE PRESERVEE	48
I.4.1. Patients éligibles	48
I.4.1.1. En termes de fonction hépatique	
I.4.1.2. En termes d'hypertension portale	
I.4.1.3. En termes d'âge	
I.4.2. Tumeurs éligibles	49
I.4.2.1. Taille	
I.4.2.2. Nombre	
I.4.2.3. Niveau d'AFP	
I.4.2.4. Histologie	
I.4.2.5. Envahissement vasculaire	
I.4.2.6. Conclusion	
I.4.3. Modalités de résection hépatique	52
I.4.3.1. Résection anatomique versus non anatomique	
I.4.3.2. Marges	
I.4.3.3. Coelioscopie	
I.4.3.4. Conclusion	
I.4.4. Suivi post opératoire	53
I.4.4.1. Facteurs de risque de récurrence	
I.4.4.2. Prise en charge des récurrences	
II. ARTICLE ORIGINAL	57
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	78
ANNEXES	83
Annexe 1 : Classification TNM du CHC	
Annexe 2 : Critères up to seven	
Annexe 3 : Critères de San Francisco	
Annexe 4 : Classification de Maastricht 2013	

Quel est le devenir des patients suivis pour un nodule de Carcinome Hépatocellulaire (CHC) unique < 5 cm, avec cirrhose compensée, inscrits sur liste de greffe au CHU de Tours ?

Introduction :

Le CHC est le 5^{ème} cancer le plus fréquent dans le monde, et la 3^{ème} cause de décès par cancer, associé dans plus de 90% des cas à une cirrhose, et avec une incidence croissante [1].

La transplantation hépatique est le traitement curatif de référence des CHC. Chez les patients dont la fonction hépatique est conservée (Child Pugh A), la greffe s'adresse aux patients dont le score Alpha Foeto Protéine, basé sur le diamètre et le nombre des nodules, et le taux d'AFP est inférieur à 2 [8].

Dans l'attente de la transplantation, des traitements sont proposés pour limiter l'évolution de l'hépatocarcinome. Ces mêmes traitements sont parfois proposés à des malades avec un score AFP supérieur à 2, avec comme objectif de pouvoir les ramener dans les critères de transplantation (*downstaging*).

Ces traitements comprennent les traitements ablatifs, induisant une destruction physique de la tumeur, qui sont la chirurgie et la thermoablation, et les traitements non ablatifs, comprenant la chimio embolisation, et la radiothérapie, utilisant des agents cytotoxiques pour détruire les tumeurs.

Le choix de l'un ou l'autre des traitements est actuellement formalisé dans les recommandations européennes de l'EASL [5], et dépend essentiellement du nombre, et de la taille des nodules.

Nous nous sommes intéressés aux nodules uniques, dont on sait que le pronostic est déterminé en partie par le diamètre tumoral, ainsi qu'à des caractéristiques histologiques, essentiellement le degré de différenciation cellulaire et la présence d'embolies veineux [2]. Il a été démontré que le diamètre tumoral était corrélé à la présence de facteurs histo pronostics, et notamment, la présence d'embolies : ainsi, plus un nodule de CHC est gros, plus il est à risque de présenter des facteurs histologiques de mauvais pronostic.

Plusieurs auteurs [50, 51, 52, 54] ont démontré que la présence de facteurs de mauvais pronostic influait le risque de récurrence, et devait faire modifier la prise en charge : ainsi, un CHC de bon pronostic pourrait bénéficier d'un traitement d'attente, et en cas de récurrence, d'une transplantation hépatique de sauvetage, alors qu'un CHC de mauvais pronostic doit faire envisager la TH de principe. La caractérisation histo pronostique passe nécessairement par une résection chirurgicale.

Nous avons donc cherché à comparer l'efficacité des différents traitements d'attente chez les patients avec une cirrhose compensée (Child A), présentant un nodule de CHC unique, de moins de 5 cm, et inscrits sur liste d'attente de TH au CHU de Tours. Les techniques ablatives, et non ablatives ont été comparées. Le critère de jugement principal était la survie globale en intention de traiter

LISTE DES ABBREVIATIONS :

CHC = Carcinome Hépatocellulaire
AFP = Alpha Foetal Protéine
CP = Child Pugh
TDM = Tomodensitométrie
IRM = Imagerie par Résonance Magnétique
TH = Transplantation Hépatique
HTP = Hypertension Portale
ABM = Agence de la Biomédecine
CE = Chimio Embolisation
APC = Anastomose Porto Cave
VCI = Veine Cave Inférieure
IHPO = Insuffisance Hépatique Post Opératoire
VSH = Veine Sus Hépatique
RF - Radiofréquence
MO = Micro Ondes
HR = Hazard Ratio
OR = Odds Ratio
OS = Overall Survival
RFS = Recurrence free survival

I INTRODUCTION : MISE AU POINT SUR LA PRISE EN CHARGE CURATIVE DU CARCINOME HEPATO CELLULAIRE SUR FOIE DE CIRRHOSE AVEC FONCTION HEPATIQUE PRESERVEE

I.1 GENERALITES SUR LE CARCINOME HEPATOCELLULAIRE

I.1.1 Histologie

Le Carcinome Hépatocellulaire (CHC) est une tumeur épithéliale maligne de différenciation hépatocytaire, dont le développement est initialement intra hépatique, le plus souvent sous forme nodulaire. Il en existe plusieurs types histologiques, actuellement sans implication thérapeutique [3]. Il survient le plus souvent sur foie pathologique (cirrhose ou fibrose de stade avancé), en suivant la séquence macronodule, puis dysplasie de bas grade, dysplasie de haut grade et CHC. Son histoire naturelle est caractérisée par l'apparition de nodules « filles » correspondant à des métastases intra hépatiques développées par dissémination portale, et parfois par l'invasion de gros troncs veineux intra hépatiques (veine porte en particulier), et enfin, par l'apparition de métastases extra hépatiques par dissémination essentiellement hématogène, intéressant les poumons, le péritoine, et les os [3].

L'analyse anatomopathologique des CHC permet de définir des facteurs pronostiques, qui sont principalement la taille, le nombre de tumeurs, le degré de différenciation cellulaire (bien/moyennement/peu), la présence d'embolies vasculaires, et en cas d'exérèse chirurgicale, l'analyse des tranches de section [3].

I.1.2. Facteurs de risque et carcinogénèse

Le CHC survient le plus souvent sur foie de cirrhose (1 à 5% d'incidence annuelle sur les foies cirrhotiques). Toutes les causes d'hépatopathie menant à la cirrhose sont donc facteurs de risque de cirrhose, et en particulier l'hépatite B, l'hépatite C, l'intoxication éthylique chronique et le syndrome métabolique [3].

Chez le sujet cirrhotique, des facteurs de risques de CHC ont été identifiés : sexe masculin, âge > 50 ans, tabac, sévérité de la cirrhose (hypertension portale, insuffisance hépatique, activité de la cirrhose), durée d'évolution de l'hépatopathie, association de plusieurs causes d'hépatopathie, syndrome métabolique, non contrôle de l'hépatopathie [3].

Ces différents facteurs vont induire une agression de l'hépatocyte, sous formes d'inflammation, de nécroses répétées, et de prolifération compensatoire (régénération des hépatocytes), qui conduisent, à terme, à la dysplasie et au CHC.

Indépendamment de la cirrhose, l'hépatite chronique B est un facteur de risque de CHC par modification directe du génome cellulaire, de même que l'exposition à certaines toxines (Aflatoxine

B1). Certains adénomes hépatocellulaires (présentant une mutation de la β – Caténine sur l'exon 3) peuvent également dégénérer en CHC [3].

I.1.3. Epidémiologie :

En 2018, en France, 10580 cas de CHC ont été répertoriés, dont 77% chez l'homme. Cela représente 13% des cancers digestifs, et 90% des tumeurs malignes du foie. Dans la même année, 8697 décès reliés à un CHC ont été recensés, dont 72% d'hommes, ce qui en fait la 4^{ème} cause de mortalité par cancer chez l'homme, et la 7^{ème} chez la femme [1 ; 4].

De 1990 à 2018 a été notée une augmentation croissante et constante de l'incidence annuelle des CHC, avec 3675 cas en 1990 contre 10580 cas en 2018, pouvant s'expliquer par l'augmentation d'incidence des maladies chroniques du foie, et en particulier, en Occident, de la stéatopathie métabolique, mais aussi l'amélioration de la prise en charge de la cirrhose qui augmente la durée de vie des patients cirrhotiques, favorisant le développement de CHC chez ces patients [1].

En 2018, la survie au diagnostic était de 47% à 1 an et 16% à 5 ans, tous sexes confondus, et d'autant plus faible que le patient est âgé au diagnostic. Entre 1990 et 2005, l'émergence de nouveaux traitements, chirurgicaux ou non chirurgicaux, l'instauration d'un dépistage chez les patients cirrhotiques et les progrès de l'imagerie hépatique ont permis à la fois de diagnostiquer le CHC à des stades très précoces, mais aussi de proposer une prise en charge curative efficace à ces stades. Il en a résulté, au cours de cette période, un triplement du taux de survivants à 5 ans, avec, depuis 2005, une stagnation des taux de survie [1 ; 4].

I.1.4 Modalités du dépistage organisé et du diagnostic en France

Il a été démontré que la surveillance des populations à risque de CHC (patients cirrhotiques), par une échographie hépatique semestrielle réalisée par un opérateur entraîné, sans dosage de l'Alpha Foeto Protéine (AFP) permet le diagnostic précoce du CHC, à un stade accessible à un traitement curatif dans 70% des cas [5; 6]. En France, en 2020, il a été estimé que 86,4% des patients éligibles au dépistage avaient un suivi insuffisant [7]. Cette insuffisance de dépistage aboutit au diagnostic à un stade non accessible à un traitement curatif pour 75% à 90% des patients [8].

Le diagnostic du CHC concerne les patients ayant bénéficié d'un dépistage, ainsi que tous les autres modes de découverte (fortuite, décompensation de cirrhose, manifestation clinique d'une lésion extra hépatique ...). Il se décompose en 3 axes, qui sont la caractérisation du ou des nodules hépatiques, permettant le diagnostic de certitude, l'évaluation du foie sous jacent et de la fonction hépatique, et la réalisation d'un bilan d'extension.

En 2022, les recommandations en France [6] concernant la caractérisation du nodule sont l'analyse histologique d'un fragment tumoral, ou, en cas de nodule chez le cirrhotique, l'utilisation de critères non invasifs, nécessitant la certitude du diagnostic de cirrhose, et la caractérisation d'un nodule par

exploration en 4 phases d'acquisition par tomodensitométrie (TDM) ou Imagerie par Résonnance Magnétique (IRM). Le diagnostic est retenu pour les nodules de taille > 1 cm, hypervascularisés au temps artériel, et présentant un lavage (« wash out ») au temps portal ou tardif. Ce diagnostic doit être validé en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire spécialisée. L'imagerie hépatique en coupes permet également la recherche de métastases intra hépatiques, l'envahissement des axes vasculaires du foie, et le calcul du volume hépatique du foie résiduel si une résection est envisagée.

L'évaluation du parenchyme sous jacent repose sur la biopsie hépatique, et de plus en plus sur la réalisation des tests non invasifs basés sur la biologie et l'élastométrie impulsométrique, mais qui ne sont pas encore validés pour toutes les causes de cirrhose. La fonction hépatique est explorée par les données cliniques et biologiques, permettant le calcul du Score de Child Pugh (Tableau 1). La recherche d'hypertension portale (HTP) par fibroscopie est également recommandée, de même que la recherche de l'étiologie de la cirrhose [9].

Tableau 1 – Score de Child Pugh (CP) pour l'évaluation de la fonction hépatique

CP A 5/6 – CP B 7/9 – CP C 10/15

	1	2	3
Ascite	Aucune	Modérée	Tendue/réfractaire
Encéphalopathie	Aucune	Stade I – II	Stade III – IV
Taux de Prothrombine (%)	> 50	40 – 50	< 40
Albuminémie (g/L)	> 35	28 – 35	< 28
Bilirubinémie totale (μmol/L)	< 35	35 – 50	> 50

Le bilan d'extension s'attache à la recherche de localisations extra hépatiques du CHC, et repose sur la réalisation d'une TDM thoraco abdomino pelvienne injectée [6]. L'AFP est dosée dans le sang à visée pronostique.

A noter qu'il existe une classification TNM pour le CHC, non utilisée en pratique courante (Cf. Annexe).

Enfin, l'état général du patient est évalué (Performance statut de l'OMS, recherche des cancers liés au terrain), si une chirurgie ou une transplantation hépatique (TH) sont envisagées, un bilan pré opératoire ou pré greffe est réalisé.

C'est sur l'ensemble de ces éléments que l'on s'appuiera pour déterminer à quel type de prise en charge, palliative, ou curative, le patient est éligible.

I.1.5 Définition des critères autorisant l'accès à une prise en charge curative

Chez les patients atteints de CHC, deux situations se présentent, indépendamment de la fonction hépatique sous jacente :

- Situation dans laquelle le patient peut bénéficier d'un traitement curatif : cela correspond aux CHC de localisation strictement intra hépatique, sans thrombose portale ou hépatique [6]. Concernant l'accès à la transplantation, qui demeure le traitement curatif de référence, s'ajoute à ces critères un critère de masse tumorale, que divers scores permettent d'évaluer :
 - Score de Milan : autorise l'accès à la TH en cas de nodule unique < 5 cm, ou au maximum, de 3 nodules < 3 cm, en usage dans la majorité des pays.
 - Score up to seven (somme des diamètres des nodules ≤ 7 cm), critères de San Francisco (1 CHC $\leq 6,5$ cm, ou 3 CHC $\leq 4,5$ cm, dont la somme n'excède pas 8 cm) : non utilisés en France (Cf. Annexe).
 - Score AFP (Tableau 2) : il prend en compte le nombre de nodules, la taille du plus gros nodule, et le taux sanguin d'AFP. Il est compris entre 0 et 9, et un score ≤ 2 autorise l'accès à la TH. Il est moins restrictif que les critères de Milan, permettant l'accès à la TH pour des nodules jusqu'à 6 cm de diamètre, et parfois avec plus de 3 nodules. Il est en usage en France depuis 2013 après adoption par l'Agence de la Bio Médecine (ABM), et permet un accès plus large à la transplantation en donnant les mêmes résultats que lorsque les critères de Milan étaient utilisés [10].

Tableau 2 – Déterminants du Score AFP

Nombre de nodules	≤ 3	0
	> 4	1
Taille du plus gros nodule	< 3 cm	0
	3 – 6 cm	1
	> 6 cm	4
Taux sanguin d'AFP (ng/mL)	≤ 100	0
	100 – 1000	2
	> 1000	3

Ainsi, certains patients présentant un CHC strictement intra hépatique sans extension vasculaire, du fait d'une masse tumorale élevée caractérisée par un score AFP > 2 peuvent ne pas avoir accès à la TH : ces patients peuvent, parfois, bénéficier de traitements curatifs ou non, qui les rendent de nouveau éligibles à la TH (« downstaging ») avec des survies identiques aux patients d'emblée transplantables [11].

- Situation dans laquelle le patient ne peut pas bénéficier d'un traitement à visée curative : ce sont les patients présentant une ou plusieurs localisations extra hépatiques, présentant un envahissement vasculaire et/ou une masse tumorale excédant les critères d'accès à la TH, sans possibilité de « downstaging » ou après échec du downstaging. Ces patients là ne sont pas concernés par notre étude, aussi nous contenterons nous d'un bref rappel concernant leur prise en charge [3; 4], qui dépend de la fonction hépatique et de l'état général.
 - Chez les patients ayant une fonction hépatique conservée (Score de Child Pugh A), une chimio embolisation (CE) artérielle à visée palliative est proposée en première intention en absence de contre indication (obstruction portale, métastase), et en cas d'échec ou de contre indication à la CE, le patient reçoit une thérapie systémique.
 - Chez les patients ayant une fonction hépatique altérée (Score de Child Pugh B ou C), sans possibilité de restaurer une bonne fonction hépatique, il est d'usage de proposer une prise en charge symptomatique axée sur le confort et la qualité de vie.

I.2 STRATEGIE GLOBALE DE PRISE EN CHARGE CURATIVE DES CHC

I.2.1. Patients éligibles à une prise en charge curative

En France, les patients éligibles à un traitement curatif sont les patients chez lesquels un CHC strictement intra hépatique, sans extension vasculaire portale ou hépatique, ayant un score AFP ≤ 2 [6 ;10] est découvert sur foie de cirrhose, quelle que soit la fonction hépatique.

La TH est le traitement curatif de référence chez ces patients, qui permet à la fois une résection oncologique, de par l'hépatectomie totale qu'elle impose, et une prise en charge de la cirrhose qui est le lit de la genèse des hépatocarcinomes. Chez ces patients, la survie après TH est de 70% à 5 ans [12], et le taux de récurrence à 5 ans de 14,4% [10], constituant le traitement avec les meilleurs résultats.

Sur l'ensemble des diagnostics de CHC établis chaque année, et selon les séries étudiées cela correspond à 10 à 25% des patients [13 ;14], qui pourraient théoriquement accéder à une TH, mais on estime qu'au final, seuls 4% [6] des patients accèdent à la TH pour diverses raisons : contre indication à la TH, état général trop altéré, sortie de liste pour progression faute de greffon disponible.

A l'inverse, certains patients, dont la fonction hépatique est préservée, et présentant un score AFP d'emblée > 2 peuvent bénéficier de traitements locaux (chimioembolisation, radioembolisation, radiofréquence, radiothérapie stéréotaxique, chirurgie), permettant un contrôle, voire une régression suffisante du volume tumoral pour satisfaire aux critères du score AFP et accéder à la TH à visée curative, avec des résultats similaires à ceux observés chez les patients d'emblée transplantables (survie à 5 ans de 77%) [15].

I.2.2. Transplantation hépatique

I.2.2.1. Modalités techniques et prise en charge péri opératoire

Le patient a bénéficié en pré opératoire d'une évaluation conjointe par l'anesthésiste, l'hépatologue et le chirurgien transplantateur, à la recherche de contre – indications à la TH qui sont principalement les pathologies cardiovasculaires et pulmonaires sévères non traitables, le sepsis non contrôlé, les néoplasies extrahépatiques évolutives ou dans les 5 années précédentes, la non compliance prévisible au traitement postopératoire, l'intoxication éthylique ou toxicomanie actives, sans qu'un délai clair d'abstinence soit établi.

La technique décrite est celle de la transplantation orthotopique d'un foie total, avec anastomose cholédoco cholédocienne, anastomoses vasculaires modales et conservation de la veine cave inférieure, utilisée dans les centres de greffes hépatiques français [16].

Le greffon implanté est dans la majorité des cas un greffon entier, prélevé sur donneur en état de mort cérébrale (Catégorie 4 de Maastricht), présentant des pédicules vasculaires de bons calibres, et longs, propices à la réimplantation. Plus rarement, le greffon est issu de la bipartition ex vivo ou in vivo, d'un greffon prélevé sur donneur en état de mort encéphalique, ou exceptionnellement en France un donneur vivant. *Cette technique de bipartition ne sera pas développée ici.*

Le patient est sous anesthésie générale administrée par voie intra veineuse, avec 2 voies veineuses périphériques de bon calibre, dont une est dédiée au remplissage vasculaire, une voie veineuse centrale répondant à la nécessité fréquente d'administration de catécholamines, et un cathéter artériel du fait de la très fréquente instabilité hémodynamique au cours de cette procédure. Il bénéficie tout au long de la procédure d'un monitoring cardiovasculaire, de sa température, de la glycémie, des électrolytes (dépistage d'un syndrome de reperfusion à risque d'hyperkaliémie sévère). Il est recommandé de limiter au maximum les pertes sanguines, et de limiter les transfusions de culots globulaires et de plaquettes, qui sont associées à une majoration de la morbidité. L'équipe d'anesthésie doit être informée à chacune des phases de clampage et de déclampage vasculaire afin d'en prévenir les conséquences hémodynamiques et électrolytiques [17].

Le patient est installé en décubitus dorsal, en double équipe, opérateur à droite du malade, premier aide en face, et instrumentiste à gauche du premier aide. L'incision est une incision sous costale droite avec refend médian remontant jusqu'à la xyphoïde, selon Makuuchi, suivie de la libération des adhérences et de la section du ligament rond permettant l'introduction d'un écarteur autostatique. Il est classique de distinguer 3 phases lors d'une transplantation hépatique :

- Phase I : exérèse du foie natif : dans le cadre des CHC sur foie de cirrhose, elle est souvent compliquée par la présence d'une hypertension portale et de troubles de l'hémostase, et d'autant plus difficile qu'il existe des antécédents chirurgicaux de l'hypochondre droit. Le risque est essentiellement hémorragique. Elle n'obéit à aucune technique standardisée, la règle principale étant de limiter les pertes sanguines. Le pédicule hépatique est individualisé dans un premier temps, et ses éléments seront conservés suffisamment longs pour la réalisation des

anastomoses. Le cholédoque est sectionné en premier, entre 2 ligatures, à 2 cm du bord supérieur du duodénum. La dissection intéresse ensuite l'artère hépatique propre, libérée de bas en haut, jusqu'à ses branches de division qui sont liées et sectionnées. On se porte enfin sur la dissection de la veine porte, de bas en haut, qui est clampée à son origine, et sectionnée au niveau de ses branches droite et gauche. Une anastomose porto cave (APC) peut être réalisée à ce stade, dans la majorité des cas, en particulier si on estime que la libération du foie et l'anastomose cave seront longues et difficiles. Ainsi dévascularisé, le foie est libéré de ses attaches pariétales et diaphragmatiques, jusqu'à l'individualisation des veines sus hépatiques après libération prudente de la VCI, et section ligatures des petites branches de provenance du foie afin d'en réaliser une hémostase parfaite. Les veines hépatiques droites, puis gauches, sont sectionnées à l'agrafeuse linéaire vasculaire, et le foie est explanté.

- Phase II : absence anatomique et fonctionnelle du foie = anhépatie : elle débute à l'extraction du foie natif, et se termine à la revascularisation du greffon, principalement marquée par un temps d'hémostase du lit d'hépatectomie et par la confection de l'anastomose cave, puis porte. Cette phase est marquée par la chute du débit cardiaque, et d'une stase veineuse splanchnique à risque de pullulation microbienne et largage d'endotoxines à la reperfusion, ainsi que d'une majoration de l'hypertension portale, dont la prévention est possible par la confection d'une APC temporaire, permettant la dérivation provisoire du flux veineux porte directement dans le système cave. Une fois l'hémostase du lit d'hépatectomie obtenue, le greffon est transféré sur le champ opératoire, et son implantation peut débuter après lavage à l'albumine diluée. Classiquement, l'anastomose cave est réalisée en premier. Plusieurs techniques sont possibles, selon les équipes. L'équipe Tourangelles opte pour la réalisation d'une anastomose termino latérale avec conservation de la veine cave du greffon qui est fermée en haut et en bas, avant que l'anastomose ne soit réalisée entre la face antérieure de la VCI receveur et la face postérieure de la VCI donneur par 3 surjets. L'anastomose porte est ensuite réalisée, après suppression de l'APC si elle a été réalisée. Elle est de type termino terminale, et comporte un sujet postérieur et un antérieur qui sont noués lâchement, sur un « growth factor » afin d'autoriser l'expansion de la veine au déclampage. Le déclampage cave est réalisé, et une fois contrôlé le surjet cave, la veine porte est déclampée. On contrôle alors la bonne recoloration du greffon, et l'absence de fuites sur les anastomoses, ou sur le greffon et on passe à la phase suivante une fois que l'hémostase est parfaite.
- Phase III : reconstruction artérielle et biliaire : le greffon n'est plus en état d'ischémie, du fait de la restauration du flux porte. C'est le temps de la réalisation, minutieuse, de l'anastomose artérielle, puis biliaire, sièges de la majorité des complications post opératoires. L'anastomose artérielle ne répond pas à une technique standardisée, mais doit cependant tenir compte du caractère utilisable, ou non, des artères hépatiques du receveur (thrombose, hématome intramural). Si l'artère hépatique est utilisable, l'anastomose est réalisée en regard de l'ostium

de l'artère gastro duodénale du receveur, après ajustement de la longueur de l'artère du greffon. Le flux artériel est contrôlé en fin d'anastomose, et celle ci sera refaite au moindre doute sur sa qualité. Si les artères hépatiques du receveur sont inutilisables, l'anastomose se fera entre l'artère splénique du receveur et l'artère hépatique du greffon, ou sur la face antérieure de l'aorte coeliaque.

L'anastomose biliaire cholédoco cholédocienne termino terminale est la reconstruction la plus fréquemment utilisée, par un surjet postérieur et des points séparés antérieurs, et sera protégée par un drain en T si son calibre semble insuffisant. D'autres techniques sont décrites, en cas de difficultés techniques ; anastomose cholédoco cholédocienne latéro latérale, anastomose bilio digestive.

Un dernier tour d'hémostase est réalisé, le champ opératoire est lavé au sérum chaud, la loge hépatique est drainée, et la paroi est refermée plan par plan [16].

Les suites se font en réanimation, ou le patient est extubé, sevré des amines. La surveillance immédiate s'attache à surveiller la survenue de complications précoces : dysfonction du greffon, complications vasculaires (thrombose artérielle essentiellement avec surveillance Doppler systématique), infectieuses, et rénales (insuffisance rénale aiguë post TH fréquente, 20% de patients nécessitent une dialyse dans la période post opératoire) et introduction de l'immunosuppression.

I.2.2.2. Modalités d'attribution des greffons en France

En France, l'attribution des greffons hépatiques est sous la responsabilité de l'Agence de la Bio Médecine, en charge de la gestion de la liste nationale d'attente, et de la proposition des greffons aux receveurs potentiels, selon leur ordre d'attente sur la liste, établi selon le score Foie. C'est à l'équipe de transplantation contactée que revient la décision finale d'accepter ou non le greffon. L'Agence de la Biomédecine a édité le Guide du Score Foie [18], qui régit l'attribution des greffons. Trois grandes modalités permettent l'attribution des greffons, et sont, par ordre de priorité : la super urgence (hépatites fulminantes, non fonction primaire du greffon nécessitant une retransplantation), le score Foie, et les greffons hors tours (refusés par 5 équipes, et proposés à une équipe pour le malade de leur choix).

En absence de malade prioritaire, tout greffon prélevé en France est proposé au patient ayant le Score Foie le plus élevé en France. Les déterminants de ce score sont :

- L'indication de la greffe : elle est représentée par l'activation de composantes, dont certaines ont plus de poids que d'autres pour le calcul du score foie. Dans certains cas, pour donner plus de poids à une indication, ou pour prendre en compte l'évolution défavorable de l'hépatopathie, il est possible d'activer des composantes spécifiques, appelées composantes expert, qui s'additionnent à la composante reliée à l'inscription initiale sur liste.

Certaines composantes sont spécifiques au CHC :

- Découverte d'un CHC de petite taille (tumeur unique < 2 cm) : composante CHCTNM1.
Dans ce cas, le Score de MELD et la durée d'attente sont prise en charge, mais pas les données liées à la tumeur, comme pour une cirrhose.
- Découverte d'un CHC soit sous forme de tumeurs multiples, sans considération de taille, soit d'une tumeur unique > 2 cm : composante CHCTNM2.
Dans ce cas, le score de MELD, la durée d'attente, et les données liées à la tumeur sont prises en compte (taille, nombre de lésions typiques > 1 cm, niveau d'AFP), avec amélioration du Score foie d'autant que la tumeur est grosse, mais sortie de liste si le Score AFP est > 2.
- Récidive d'un CHC traité localement, plus de 6 mois après le dernier traitement avec un score AFP < 2, et dans le cadre d'une primo inscription sur liste : composante CHCTNM2RC.
Les données prises en compte sont les mêmes données que la composante CHCTNM2 avec en plus la donnée de la récidive, qui donne un poids plus important dans le calcul du Score Foie.
- Rémission d'un CHC après traitement local : la composante CHCTNM2RM est activée.
Cela permet au patient de rester inscrit sur liste d'attente, comme une cirrhose, et en cas de récidive, de réactiver la Composante CHCTNM2 afin de conserver l'ancienneté liée à l'inscription sur liste initiale.
- Dans le cas où le patient présente une contre indication à recevoir un traitement d'attente, il est possible de prendre en compte cette donnée pour améliorer son score Foie, en activant une Composante spécifique, la composante expert XPFCHC-CI.

A titre indicatif, les composantes non spécifiques du CHC sont listées dans le tableau 3.

Tableau 3 – Composantes non spécifique du CHC permettant le calcul du score Foie

Situation	Composante	Prise en compte dans le score Foie
Cirrhose isolée	CIRRH	Du MELD et de la durée d'attente.
Replantation	ReTH	Du MELD et de la durée d'attente.
Tumeur hépatique non CHC	THNCHC	Du MELD et de la durée d'attente.
Maladie hépatique sur foie non cirrhotique	MHNC	Du MELD et de la durée d'attente.
Composantes additionnelles		
Composante Expert à 800 points	XPF800	Hémorragies digestives récurrentes, Syndrome Hépatopulmonaire Hypertension porto pulmonaire Prurit réfractaire Angiocholites récurrentes Maladie de Rendu Osler Polykystose hépatique Neuropathie Amyloïde Cholangiocarcinome hilaire Métastase des tumeurs neuro endocrines Hémangioendothéliome épithéliale Cirrhose biliaire primitive Cholangite sclérosante primitive.
Composante Expert à 650 points	XPF650	Encéphalopathie chronique Ascite réfractaire CHC avec CI d'un traitement d'attente (CHC-CI)

- Le Score MELD (Model Endstage Liver Disease) : ce score est calculé à partir de variables biologiques, la Créatininémie (mg/dL), la Bilirubine (mg/dl), et l'INR selon la formule suivante :

$$\text{MELD} = 10 \times [0,957 \times \log(\text{Créatininémie}) + 0,378 \times \log(\text{Bilirubinémie}) + 1,120 \times \log(\text{INR}) + 0,6431]$$

Ses valeurs sont comprises entre 6 et 40, et il doit être actualisé tous les 3 mois.

Il estime le risque de décès lié à la cirrhose, et sa prise en compte dans le calcul du Score Foie permet aux patients ayant une cirrhose décompensée d'accéder en priorité à la TH.

- La durée d'attente : en mois, correspond à la durée entre la date d'inscription médicale et la date du jour où une proposition d'attribution est faite. Elle est utilisée pour les situations ne relevant pas de l'urgence, et permet de départager les ex æquo.
- En cas de CHC : le score AFP, qui permet d'exclure les malades à un stade trop élevé (si AFP > 2).

Le calcul final du Score Foie prend en compte tous ces paramètres et il apparaît que l'accès à la greffe est facilité chez les patients ayant un MELD haut, par rapport à ceux ayant un MELD bas, et ce indépendamment de l'extension tumorale.

1.2.2.3. Données sur la Transplantation Hépatique en 2020 en France :

Les données issues du Rapport Annuel Médical et Scientifique 2020 relatives à la TH [19] révèlent que l'indication de TH pour CHC est majoritaire, avec, au 1^{er} Janvier 2020, 49,9% des malades en attente concernés, et au cours de l'année 2020, 32,8% des nouveaux inscrits porteurs de CHC. En parallèle, 27,6% des décès chez les patients en attente sont liés à un CHC en 2020, et parmi les sorties de liste pour aggravation, 71,8% sont sortis pour aggravation de leur CHC.

Sur la cohorte des patients inscrits pour CHC, cela correspond à 21% de patients sortis de liste pour aggravation de leur maladie (progression au delà des critères AFP + décès), alors que 36% ont été greffés. Le temps d'attente médian est de 9 mois dans cette indication.

En comparaison, 15% des patients inscrits pour cirrhose sont sortis de liste pour aggravation ou décès, et 46% d'entre eux ont été greffés, avec un temps médian d'attente de 2,7 mois.

Ce déséquilibre entre les deux cohortes peut s'expliquer principalement par 3 facteurs :

- Le premier correspond à la répartition des MELD parmi ces populations : parmi les patients inscrits pour CHC, 75,4% ont un score de MELD < 15 et 90,7% < 20, correspondant à des MELD faibles, associés à des cirrhoses bien compensées, de faible CHILD (A/B7). Parmi les patients inscrits pour cirrhose, seuls 38,5% ont un MELD faible, et 61,5% ont un MELD qui leur attribue, d'emblée, un Score Foie élevé. Ainsi, il apparaît que le nombre de patients en attente de greffe pour cirrhose à MELD élevé dépasse le nombre de patients en attente pour CHC à MELD élevé, et que, comme cette indication est prioritaire, cela restreint l'accès aux patients porteurs de CHC, avec pour conséquence un temps d'attente multiplié par 3 chez les patients avec un CHC.
- Le deuxième correspond au temps de doublement de la masse tumorale des CHC, qui explique les sorties de liste et les décès : celui ci est estimé à 4,6 mois dans une méta analyse par Nathani et al. parue en 2020 [20], incluant 20 études : on peut donc considérer qu'avec un délai d'accès médian à la greffe de 9 mois, chez plus de 50% des patients, la masse tumorale est vouée à doubler. Cela est à nuancer par la notion qu'un tiers des patients auront une croissance tumorale rapide (petites tumeurs mal différenciées, sur cirrhose virale B essentiellement), et un tiers une croissance tumorale lente
- Le troisième correspond à la pénurie de greffons disponibles : pour 1647 malades en attente en France au 1^{er} Janvier 2021, 1112 greffes ont été réalisées.

Dans les modalités d'accès à la TH en France, les malades à MELD élevé (fonction hépatique décompensée) sont privilégiés, au détriment des malades à MELD faible (fonction hépatique compensée), et en particulier ceux atteints de CHC. Cela a comme conséquence de nombreuses sorties de liste pour aggravation pendant la période d'attente. Il est possible d'agir à deux niveaux :

- Par l'augmentation du nombre de greffons disponibles, qui passe par l'optimisation de l'information du public sur le don d'organe, et l'élargissement des indications de prélèvement

d'organe à 2 nouvelles catégories de donneurs (Classification de Maastricht : confère Annexe):

- Les patients hospitalisés, pour lesquels une décision d'arrêt des traitements a été prise (Maastricht 3)
 - Plus récemment, et de façon encore marginale, aux patients victimes d'arrêt cardiaque en présence de secours qualifiés, ayant bénéficié d'un massage cardiaque et d'une ventilation efficace mais sans récupération hémodynamique (Maastricht 2).
- Par l'optimisation de la prise en charge des CHC dans l'attente de la TH, en proposant à chaque patient le traitement local à visée curative le mieux adapté à sa pathologie, afin d'éviter une progression de la maladie en dehors des critères AFP.

I.3 MODALITES DE PRISE EN CHARGE CURATIVE DES CHC CHEZ LES PATIENTS CIRRHOTIQUES DONT LA FONCTION HEPATIQUE EST PRESERVEE, EN ATTENTE DE TRANSPLANTATION HEPATIQUE

Plusieurs stratégies sont possibles pour traiter les CHC, ou au minimum contenir leur évolution à un score AFP < 2. L'indication préférentielle de l'une ou de l'autre est à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée, pour s'adapter au mieux à l'extension et à la localisation tumorale pour chaque malade, en respectant les contre indications propres à chaque technique. La combinaison de plusieurs traitements est possible, de même que la répétition de la même procédure.

Nous présentons ici les différentes stratégies à disposition, telles qu'elles sont pratiquées et appliquées en 2023, essentiellement en Europe et en France, et nous recentrerons ensuite la discussion sur l'évolution des pratiques en cours, notamment concernant les indications chirurgicales.

I.3.1 Résection

I.3.1.1 Rappels d'anatomie chirurgicale du foie

Le foie est localisé en hypochondre droit, en rapport, par sa face supérieure, avec la coupole diaphragmatique droite, et avec la partie interne de la coupole gauche. Sa fixation au diaphragme est assurée par le ligament falciforme, qui divise un lobe gauche et un lobe droit, et par les ligaments triangulaires droit et gauche, tous deux dans le prolongement du ligament coronaire (Figure 1).



Sa face inférieure est en rapport avec l'angle colique droit, le bulbe duodénal, et l'estomac auquel il est relié par le petit épiploon, qui contient à sa partie la plus à droite les éléments du pédicule hépatique. La vésicule biliaire se loge à la partie droite de la face inférieure du foie (*Figure 2*)



34

La face postérieure du foie est en rapport intime avec la veine cave inférieure, à laquelle s'abouchent les veines sus hépatiques [21].

La chirurgie hépatique impose une connaissance parfaite de l'anatomie hépatique, décrite par Couinaud en 1957, qui repose sur la division du foie en unités fonctionnelles indépendantes les unes des autres, définies par la vascularisation porte et le drainage biliaire dont la topographie intra hépatique est superposable, et qui réalisent la segmentation hépatique (*Figure 3*). Le foie est ainsi divisé en un foie droit, et un foie gauche, dépendant respectivement de la branche portale droite et de la voie biliaire droite, et de la branche portale gauche et de la voie biliaire gauche [22], et séparés par la scissure porte médiane, représentée par le plan sagittal passant par la veine sus hépatique médiane.

Le foie gauche est lui même divisé en 2 secteurs, situés de part et d'autre de la scissure porte gauche, correspondant au plan sagittal passant par la veine sus hépatique gauche :

- Le secteur latéral gauche (ou postérieur gauche) : il correspond au segment II, situé à gauche de la scissure porte gauche.
- Le secteur paramédian gauche (ou antérieur gauche) : il correspond à l'association du segment III et du segment IV, situés entre la scissure porte gauche et la scissure porte médiane, et séparés par l'insertion du ligament falciforme.

Le foie droit est également divisé en 2 secteurs, situés de part et d'autre de la scissure porte droite, correspondant au plan sagittal passant par la veine sus hépatique droite

- Le secteur latéral droit (postérieur droit) : il correspond au segment VI, inférieur, et au segment VII, supérieur, localisés à droite de la scissure porte droite. Il dépend de la branche portale sectorielle postérieure droite, qui va se diviser en branches segmentaires pour chaque segment.
- Le secteur paramédian droit (antérieur droit) : il correspond au segment V, inférieur, et au segment VIII, supérieur, localisés entre la scissure porte droite et la scissure porte médiane. Il dépend de la branche portale sectorielle antérieure droite, qui va se diviser en branches segmentaires pour chaque segment.

On considère classiquement que c'est le plan horizontal passant par la bifurcation porte qui sépare les segments supérieurs des segments inférieurs.

Enfin, il existe un segment indépendant, dépendant à la fois des branches portales et des canaux biliaires droits et gauches, et se drainant directement dans la VCI : le segment I ou lobe de Spiegel.

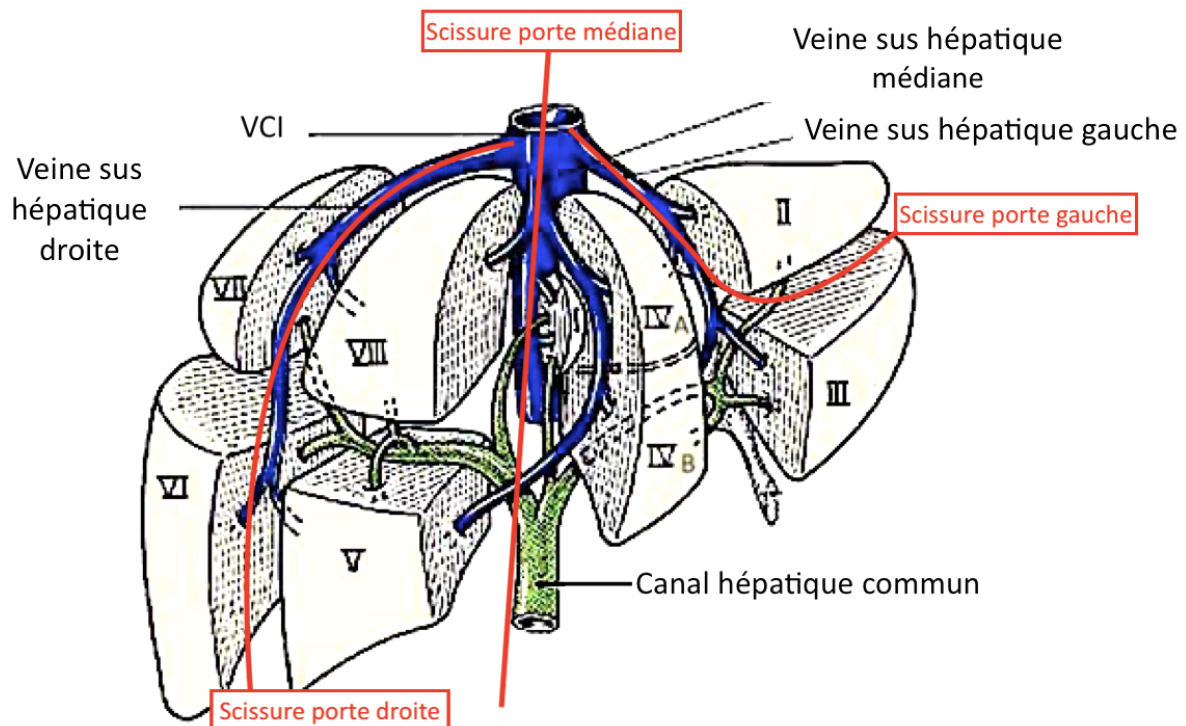


Figure 3 – Anatomie fonctionnelle : segmentation du foie selon Couinaud (Source : site web AFPPE, adaptation Axel Bourgeois)

Les résections hépatiques dites anatomiques devront s'attacher à respecter cette anatomie, en réalisant l'ablation du ou des segments contenant la lésion.

I.3.1.2 Principes de la chirurgie hépatique sur foie sain et sur foie pathologique

- Sur foie sain : outre la connaissance de l'anatomie hépatique, qui permet de réaliser la bonne résection pour la bonne lésion, la chirurgie hépatique répond à de grands principes, qui sont l'épargne du parenchyme hépatique fonctionnel et la limitation des complications techniques (hémorragie, fuite biliaire, nécrose du parenchyme restant) [23]. Le respect de ces principes nécessite une préparation rigoureuse de l'intervention :
 - La préservation d'au moins 30% de parenchyme hépatique sain impose, en particulier avant les hépatectomies majeures (> 5 segments), le calcul des volumes hépatiques sur les imageries en coupe. En parallèle, il convient de s'assurer de la qualité de la fonction hépatique. Ces données peuvent parfois amener à contre indiquer un geste chirurgical, ou à le conditionner à une augmentation artificielle des volumes hépatiques, en utilisant les propriétés de régénération du foie, le plus souvent par embolisation de la branche portale controlatérale au foie restant après chirurgie, un mois avant l'hépatectomie. On considère que le volume de foie fonctionnel restant après hépatectomie doit correspondre à 1% environ du poids du malade.
 - L'analyse pré opératoire des imageries en coupe, associée à l'échographie hépatique peropératoire permettent de planifier et réaliser l'hépatectomie la plus anatomique

possible, en respectant au mieux la segmentation hépatique et les variations anatomiques de chaque patient, de façon adaptée à la lésion.

- La limitation des pertes sanguines est garantie par l'obtention d'un contrôle vasculaire optimal, consistant à clamper, de façon sélective ou non, les éléments vascularisant le foie (vaisseaux portaux et artériels), au prix d'une ischémie qu'il conviendra de limiter au maximum. Plusieurs types de clampages existent, selon l'état du foie sous-jacent, le geste réalisé, sa durée prévisible, ...

La conduite de l'hépatectomie est par ailleurs relativement superposable d'un patient à l'autre quelle que soit la résection envisagée : une incision sous costale droite est le plus souvent réalisée, la cavité péritonéale est explorée à la recherche de lésions pouvant contre indiquer la résection, l'échographie per opératoire est réalisée. Les attaches pariéto – phréniques du foie sont ensuite libérées. Les limites de résections sont marquées à la surface du foie sous contrôle échographique, et la transsection parenchymateuse est réalisée, au dissecteur ultrasonique ou au scalpel harmonique. Les petits vaisseaux et canalicules biliaires rencontrés au long de la dissection sont ligaturés, et les plus gros vaisseaux ou canaux biliaires sont soit ligaturés par un surjet, soit par un agrafage mécanique. L'hémostase et la biliostase sont soigneusement contrôlées en fin de procédure, la mise en place d'un drain ne fait pas l'objet de recommandations, mais est possible et le plus souvent réalisée. La paroi est ensuite refermée plan par plan. Les suites opératoires immédiates se font, au minimum, en unité de soins intensifs.

- Sur foie pathologique : alors que la résection des CHC sur foie sain est leur traitement de référence, les indications de résection d'un CHC sur foie pathologique doivent être mesurées et portées avec prudence, devant le risque d'insuffisance hépatique post opératoire (IHPO) qu'elle fait courir, dont la mortalité est supérieure à 50%, mais aussi de majoration de l'hypertension portale [23]. Aujourd'hui encore, la mortalité post opératoire dans cette situation est estimée entre 3 et 14% [24]. Il apparaît ainsi que la chirurgie est une option uniquement chez les patients ayant un score de Child Pugh A5 ou A6, correspondant à une fonction hépatique bien compensée, ayant une hypertension portale de faible degré, et seulement si le volume de foie restant représente 40% au moins du foie total [6]. Plusieurs modèles ont été établis, permettant la prédiction du risque de décès, et de décompensation hépatique. Parmi ces modèles, on retiendra celui de l'EASL [5], basé sur le score de MELD, le nombre de segments à réséquer, et la présence ou non d'une hypertension portale, qui définit 3 niveaux de risque (*Tableau 4*).

Tableau 4 – Stratification du risque d’IHPO et de mortalité post hépatectomie chez les patients cirrhotiques selon l’EASL en 2018 [5]

	Définition	Hypertension portale	Type d’hépatectomie	MELD
<i>Bas risque</i>	< 5% d’IHPO 0,5% de décès	NON	< 3 segments	< 9
<i>Risque intermédiaire</i>	< 30% IHPO 9% de décès	NON	< 3 segments	> 9
		NON	≥ 3 segments	Tout MELD
		OUI	< 3 segments	Tout MELD
<i>Haut risque</i>	> 30% d’IHPO 25% de décès	OUI	≥ 3 segments	Tout MELD

Il apparaît donc, chez le patient cirrhotique, que la résection est possible dès lors qu’elle n’intéresse pas plus de 3 segments, chez un patient sans hypertension portale et dont la fonction hépatique est préservée. Le candidat idéal à la résection semble donc être le patient cirrhotique CHILD A, de faible MELD, avec une hypertension portale modérée, chez lequel on pourra épargner un volume acceptable de foie fonctionnel.

1.3.1.3 Apport de la laparoscopie

Le développement de la chirurgie hépatique par abord laparoscopique est récent, la première résection anatomique ayant été réalisée en 1996. Les principaux freins à l'utilisation de cette technique ont été le risque d'embolie gazeuse liée au pneumopéritoine, la difficulté de localisation des lésions intraparenchymateuses, et les difficultés techniques rencontrées, notamment en cas d'hémorragie. Le développement de nouveaux instruments (échographie per opératoire, optique de 30°, ..) et de nouvelles techniques a permis l'émergence de nouvelles procédures en chirurgie hépatique, réalisables par un opérateur expérimenté, au prix d'une courbe d'apprentissage correspondant à environ 60 procédures selon Vigano et al [25]. Dans le contexte du CHC, il a été démontré que les résultats oncologiques en termes de survie, et de survie sans récurrence étaient identiques en laparoscopie et en laparotomie. Outre le bénéfice en terme d'épargne pariétale, le bénéfice esthétique, la réduction des douleurs post opératoires, et la diminution des complications respiratoires, des bénéfices propres à la chirurgie hépatique pour CHC ont été démontrés en laparoscopie : ces résections présentent un taux de complications per opératoires (pertes sanguines) et post opératoires plus faible, en particulier, il a été démontré que 7,1% des patients opérés par laparoscopie avaient présenté une décompensation oedémato ascitique, versus 26,1% des patients opérés par laparotomie [26]. Il a également été démontré qu'en cas de transplantation ultérieure, le taux de saignement et la durée d'hépatectomie étaient significativement diminués si le patient avait été opéré par laparoscopie plutôt que par laparotomie [27].

Ces données doivent donc faire considérer l'abord laparoscopique comme une approche de choix chez les patients cirrhotiques bien compensés (Child Pugh A), lorsqu'une résection est envisagée en attendant une transplantation, car elle en limite les complications, la durée de séjour, sans modifier la

survie globale [28 ;29]. Ces éléments concernent essentiellement la réalisation d'hépatectomies mineures, la proportion d'hépatectomie majeures étant faible, sans différence entre les groupes laparoscopie et laparotomie, car rarement indiquée sur foie pathologique [29]. Le bénéfice de l'abord laparoscopique a également été démontré dans le cadre des hépatectomies répétées, de par la formation réduite d'adhérences liée à cette voie d'abord, qui facilite les réinterventions, et dans les résections non anatomiques des petites lésions de surface dans les cirrhoses graves (Child B et C) [30].

I.3.1.4 Quelles résections pour quelles lésions ?

Deux types de résections sont à distinguer : les résections anatomiques, et les résections non anatomiques, ou atypiques.

Les résections anatomiques consistent en l'ablation d'un ou plusieurs segments du foie tel que décrits par Couinaud, et réalisent au maximum une hépatectomie (ablation du foie droit, ou du foie gauche). Leur plan de section passe par une scissure anatomique. Les différents types de résection anatomique sont référencés dans le Tableau 5 [31 ;32], et les plus fréquemment pratiquées, schématisés dans la figure 4. Ces résections nécessitent le recours à l'échographie peropératoire, pour repérage des pédicules glissoniens et des veines sus hépatiques, définissant les plans de section parenchymateuse. Des injections sélectives de colorants ou des épreuves de clampage pédiculaire sélectives peuvent, par coloration ou décoloration du parenchyme, aider à définir les plans de section.

Tableau 5 - Résections anatomiques (1)

	Limite de section	Pédicule à sectionner	Spécificités
I	Pas de scissure nette entre le segment I et le segment IV, plan circonférentiel autour de la VCI.	Ligature des veines spiegelienues. Pas de pédicule portal.	Rarement réalisée isolément, et sous exclusion vasculaire du foie
II	En arrière du tronc de la VSH gauche	Glissonien du segment II	Très rarement indiquées, lobectomie gauche privilégiée pour les cancers
III	En avant du tronc de la VSH gauche, jusqu'en avant de la pointe du foie	Glissonniens du segment III (souvent 2)	
IV	<u>A gauche</u> : scissure du ligament rond <u>A droite</u> : plan de la scissure principale Section à l'aplomb du hile, passant par le bord antérieur du hile → Sous segmentectomie IVa	Les 2 pédicules glissonniens du IVa Branche gauche de la VSH médiane	Le plus souvent sous segmentectomie antérieure . Cholécystectomie associée
	Segmentectomie IV complète (<i>limites de section identiques, mais prolongée en arrière jusqu'à la veine cave inférieure</i>)	+ Pédicule glissonien postérieur Tenter au maximum la conservation de la VSH médiane	
V	<u>A gauche</u> , scissure principale <u>A droite</u> : plan de la scissure droite <u>En haut</u> : plan de la bifurcation entre les branches du V et du VIII	Pédicule du segment V	Cholécystectomie associée
VI	<u>A gauche</u> : scissure porte droite <u>En haut</u> : section transverse dans le plan du hile.	Pédicule du segment VI	Souvent associée à résection segment V ou VII
VII	<u>En bas</u> : plan du hile, jusqu'au bord droit de la VSH droite <u>A gauche</u> : scissure porte droite	Pédicule du segment VII	
VIII	<u>A droite</u> : scissure porte droite <u>A gauche</u> : scissure principale <u>En bas</u> : section transverse dans le plan du hile	Pédicule du segment VIII Préservation VSH droite et moyenne, et ligature élective des branches du VIII à leur destination	Résection complexe du fait des rapports avec le segment I
Sous segmentectomie : ablation d'une partie d'un segment, applicable surtout aux segments les plus volumineux : segment IV et segment VIII.			

Tableau 5 - Résections anatomiques (2)

Bisegmentectomie			
	Limite de section	Pédicule à sectionner	Spécificités
<i>IV – V</i>	Association segmentectomie V et sous segmentectomie IV a	Ligature des pédicules glissoniens IVa/V Ligature de la VSH médiane à son origine	Surtout pour les cancers de la vésicule biliaire, rarement indiquée dans les CHC
<i>V – VI</i>	<i>A gauche</i> : le long de la scissure principale <i>En arrière</i> ; le long de la VCI en respectant le segment I <i>En haut</i> : section entre le V et le VIII se poursuivant en arrière dans le plan du hile en respectant le segment VII	Ligature des pédicules glissoniens du V et du VI. Ligature de la VSH droite à son origine	Indication rare Cholécystectomie
<i>VI – VII</i>	« Latérale droite » Section le long du bord de la VSH droite (<i>scissure porte droite</i>), jusqu’à la face inférieure du foie, et vers la partie postérieure et droite du hile.	Section du pédicule sectoriel droit Ligature de la VSH droite à 1 cm de la VCI	
<i>V – VIII</i>	« Antérieure droite » Entre les plans de la VSH droite et médiane, qui sont respectées	Section du pédicule antérieur droit	Cholécystectomie
<i>VII – VIII</i>	<i>A gauche</i> : le long de la scissure principale <i>En bas</i> : entre les segments V/VI et VII/VIII, dans le plan du hile Section postéro gauche le long de la VCI	Section des pédicules glissoniens et de la VSH droite.	Impose la résection de la VSH droite : résection possible seulement si présence d’une VSH inférieure droite pour drainer les segment V et VI, ou si reconstruction vasculaire
Trisegmentectomie : les possibilités sont : - Segmentectomie IV- V – VI - Segmentectomie IV – V – VIII = hépatectomie centrale - Segmentectomie I – IV VIII - Segmentectomie V – VII – VIII - Segmentectomie VI – VII - VIII			
Hépatectomie			
<i>Droite</i>	1. Cholécystectomie. 2. Dissection du pédicule portal et artériel droit. 3. Section du ligament triangulaire droit 4. Hépatotomie suivant la scissure principale (du lit vésiculaire au bord droit de la VCI). 5. Ligature du pédicule artério porte droit. 6. Ligature de la VSH droite.		
<i>Gauche</i>	1. Cholécystectomie. 2. Section du ligament triangulaire gauche 3. Clampage des éléments du pédicule gauche 4. Hépatotomie allant du milieu du lit vésiculaire, d’abord dans l’axe de la scissure principale, en frontalissant le plan de section à l’aplomb du bord droit du hile 5. Ligature de la VSH commune.		
Lobectomie			
<i>Gauche</i>	1. Section ligament triangulaire gauche, ligament suspenseur, et du pont parenchymateux entre le segment III et le segment IV 2. Dissection des pédicules glissoniens segmentaires du II et du III. 3. Hépatotomie allant de la ligne tracée par le ligament suspenseur (à 0,5 cm à gauche de cette ligne) au bord gauche de la VCI, se terminant par la ligature de la veine sus hépatique gauche. 4. Ligature du pédicule glissonien gauche.		

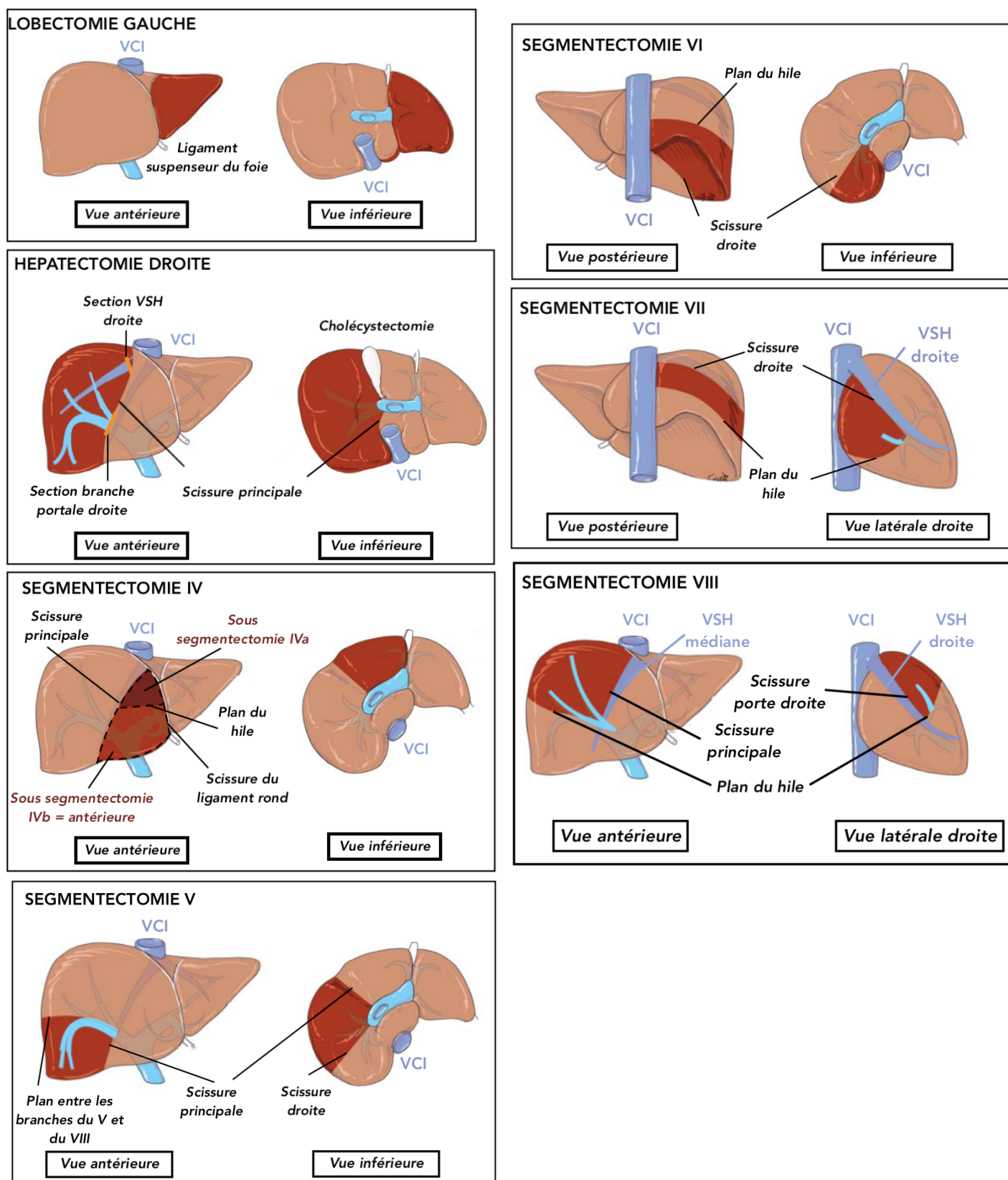


Figure 4 – Résections anatomiques les plus fréquemment réalisées (source : EMC – Techniques chirurgicales[29], adaptation : Axel Bourgeois)

Les résections non anatomiques, ou atypiques, réalisent l'exérèse d'une portion de parenchyme ne correspondant pas à une unité anatomique du foie, et dont le plan de section ne passe pas par une scissure. Elles comprennent les tumorectomies, qui réalisent l'ablation du tissu tumoral uniquement. Leur intérêt est la préservation de parenchyme fonctionnel.

I.3.1.5 Résultats oncologiques

Ils sont caractérisés essentiellement par la survie sans récurrence, et la survie globale. Une méta analyse incluant 27 séries rétrospectives et 2 essais randomisés concernant des patients rencontrant les critères de Milan avec une bonne fonction hépatique, entre 2000 et 2010 retrouve une survie globale à 5 ans de 67%, et une survie sans récurrence à 5 ans de 37% [33].

Une méta analyse plus récente (2022) estime la guérison (= survie sans récurrence à 5 ans) des CHC sur cirrhose à 14,1% après hépatectomie partielle [34], avec toutefois des faiblesses puisque tous les stades du score de Child Pugh étaient inclus dans cette étude.

Concernant les lésions de taille importante (> 8 cm), une étude ancienne, datant de 1999, avait mis en évidence une morbidité, une survie à long terme, et une survie sans récurrence comparables par rapport aux petits CHC de taille < 5 cm [35].

I.3.2. Traitements ablatifs percutanés thermiques

I.3.2.1 Indications

La destruction percutanée est une alternative à la chirurgie, permettant la préservation du parenchyme non tumoral et qui a montré une efficacité équivalente à la chirurgie pour les petites tumeurs (< 3 cm), sous réserve d'une localisation à distance du hile et des voies biliaires dilatées, en absence d'anastomose bilio – digestive ou d'ascite importante [6].

I.3.2.2 Techniques

Les deux principales techniques validées dans le traitement des tumeurs hépatiques sont la radiofréquence et les micro ondes [36]. L'énergie thermique est délivrée au moyen d'une aiguille implantée dans le parenchyme sous contrôle radiologique, soit, le plus souvent, de façon centrifuge (aiguille implantée au centre de la lésion), soit de façon centripète (plusieurs aiguilles en périphérie de la lésion, correspond aux lésions de taille > 3 cm, et permet pour de petites lésions de ne pas toucher la lésion pour limiter la dissémination).

La thermoablation par radiofréquence correspond à l'administration d'un courant sinusoïdal de 400 à 500 KHz qui induit un échauffement tissulaire au contact des tissus, la température cible étant supérieure à 60°C pour induire une dénaturation cellulaire irréversible. Cette énergie est sensible à la déperdition thermique par convection, en particulier au contact des vaisseaux, ce qui contre indique son utilisation aux tumeurs périsvasculaires, le risque de récurrence étant alors trop important. La plupart des aiguilles de radiofréquence fonctionnent sur un mode monopolaire, rendant l'utilisation de plusieurs aiguilles impossible.

La thermoablation par micro onde (MO) correspond à l'administration d'un courant de 915 MHz ou 2450 MHz, et induit, au contact des tissus, un échauffement tissulaire de 160 à 180°C au contact

de l'aiguille (100°C à 5 mm de l'aiguille contre 70°C pour la radiofréquence), avec un phénomène de refroidissement par convection moindre que pour la radiofréquence, et donc, un taux de récurrence locale moindre concernant les tumeurs proches des vaisseaux. L'utilisation de plusieurs aiguilles en simultané est possible, permettant des volumes d'ablation supérieurs à ceux obtenus en radiofréquence.

1.3.2.3 Procédure

Elle se déroule sous anesthésie générale, après vérification de l'hémostase et de la fonction hépatique.

Il n'existe pas de protocole standardisé concernant l'application de la source de chaleur (site intratumoral d'application, durée, nombre d'aiguilles, modalités d'imagerie). C'est en général l'expérience de chaque opérateur, les indications du fabricant ainsi que les caractéristiques anatomiques du patient, et de sa lésion, qui sont prises en considération.

Il est à noter que les techniques de thermoablation peuvent également faire l'objet d'une utilisation chirurgicale sûre et efficace [37], en particulier quand la résection chirurgicale est impossible, par abord laparoscopique ou ouvert, sous contrôle échographique per opératoire, associé ou non à une résection chirurgicale si une autre lésion est présente.

1.3.2.4 Résultats oncologiques

En 2014, Lee et al [38] ont démontré dans une étude rétrospective que chez les patients cirrhotiques Child A et B répondant aux critères de Milan, une survie à 5 ans de 67,9% et une survie sans récurrence de 25,9%. Cette survie est diminuée si on considère uniquement les patients classés Child B.

Il a été démontré un risque de récurrence plus élevé à 5 ans pour la radiofréquence (39,4% de survie sans récurrence) par rapport à la résection chirurgicale (60,6%) [39], mais avec des survies globales à 5 ans équivalentes. Ainsi, la radiofréquence est à privilégier chez les patients non accessibles à la résection chirurgicale.

1.3.3 Radiothérapie

1.3.2.1 Indications

En France, la radiothérapie est réservée aux patients avec un nodule de CHC unique, ou paucifoculaire, inaccessible à la résection, la transplantation ou la radiofréquence [6], essentiellement pour des nodules uniques de moins de 4 cm de diamètre.

La Société Française de Radiothérapie Oncologique précise, en 2022 [40], que l'indication de choix de la radiothérapie dans le CHC est à privilégier pour les CHC uniques sur cirrhose, de moins de 4 cm, avec une contre indication à la résection chirurgicale et aux techniques thermo ablatives.

Il est précisé que pour les tumeurs < 5 cm, on privilégiera la radiothérapie stéréotaxique, et pour les tumeurs plus volumineuses, ou celles compliquées de thrombose portale, la radiothérapie conformationnelle focalisée, dont l'association avec la chimioembolisation est actuellement à l'étude.

Enfin, il est important de préciser qu'au delà d'un score de Child Pugh B8, la radiothérapie est contre indiquée.

I.3.2.2 Techniques

Le but de la radiothérapie est la destruction des cellules tumorales grâce à des rayonnements ionisants, produits dans des accélérateurs de particule, tout en préservant le parenchyme adjacent. Toute irradiation se définit par trois paramètres, qui sont le fractionnement (nombre de séances), l'étalement (durée du traitement), et la dose totale, en Grays (Gy). Chaque organe est caractérisé par sa radiosensibilité, qui peut être modifiée, le plus souvent par l'administration de chimiothérapie en concomitance.

Deux techniques principales ont été développées et testées dans le CHC :

- La radiothérapie stéréotaxique ou radiochirurgie : elle consiste en une irradiation hypofractionnée (peu de séances), avec de fortes doses (6 à 20 Gy/séance), utilisant des microfaisceaux convergents [41]. Il n'y a pas de recommandation claire sur les protocoles à appliquer, mais il est communément admis, dans le CHC, d'administrer 12 à 15 Gy en 3 à 4 séances [42], avec un étalement de 3 à 4 jours. Cette technique nécessite des accélérateurs de particule spécifiques, qui ne sont disponibles que dans certains centres en France.
- La radiothérapie conformationnelle focalisée à haute dose : c'est l'administration de 45 à 60 Gy au total, en 5 fractions par semaines, chacune délivrant 3 Gy, donc avec un étalement de 3 à 4 semaines.

I.3.2.3 Procédure

Avant le traitement, le patient bénéficie d'un scanner de repérage (ou d'une IRM si elle n'a pas déjà été faite, ou si la lésion ne prend pas le contraste sur le TDM injecté) permettant le calcul des volumes à irradier, correspondant dans le cadre du CHC à la prise de contraste au temps artériel. Ce volume est à adapter aux mouvements respiratoires, plusieurs techniques correctrices existent.

En prévision d'une radiothérapie stéréotaxique, l'implantation de marqueurs fiduciaires (grains d'or) est utile pour permettre l'adaptation de l'irradiation aux mouvements respiratoires et la localisation tridimensionnelle des lésions. Elle se fait 8 à 10 jours avant le début de l'irradiation, par voie transpariétale.

Les séances de radiothérapie sont indolores, et ne nécessitent donc ni analgésie, ni anesthésie.

Le patient est positionné, et la dose est délivrée en quelques minutes selon le protocole pré établi.

I.3.2.4 Résultats oncologiques

Une méta analyse de 2021 ayant inclus 2846 patients est en faveur d'un contrôle local à 3 ans de 84,2%, d'une survie globale à 48,3% à 3 ans [42]. D'autres auteurs évoquent des survies allant jusqu'à 70% à 2 ans [6].

I.3.4 Chimio embolisation comme traitement d'attente

I.3.4.1. Indications

La chimio embolisation, contrairement aux traitements sus décrits, n'est pas un traitement curatif du CHC, et sa prescription ne peut donc s'envisager dans cette perspective. Il est toutefois possible de l'envisager dans l'attente d'une TH chez des patients présentant une contre indication à la chirurgie, aux techniques thermo ablatives ou à la radiothérapie.

Parfois, une bonne réponse à la chimio embolisation permet de proposer un traitement curatif, à des patients initialement considérés comme palliatifs avec une maladie strictement intrahépatique, dans le cadre des stratégies de downstaging.

Des essais sont en cours, étudiant l'effet synergique de la chimio embolisation et de la radiothérapie

La CE est contre indiquée chez les patients présentant une cirrhose décompensée (CP > B7) une insuffisance rénale, ou un état général altéré. Les anomalies du flux portal sont une contre indication, à l'exception des thromboses non tronculaires.

I.3.4.2. Technique

Il s'agit de la combinaison d'une chimiothérapie locale (anthracycline le plus souvent), et d'une embolisation par le largage de particules embolisantes, le plus souvent une huile iodée (le lipiodol), avec récemment le développement d'une nouvelle technique par administration de billes chargées de chimiothérapie [43].

Cette technique exerce un effet nécrosant sur la tumeur, et retarde la survenue d'une invasion vasculaire.

Elle peut intéresser la totalité du foie, un héli foie (CE sélective), ou bien être hyper sélective, avec un effet uniquement sur la lésion.

En cas de bonne réponse ou de bonne tolérance, les séances peuvent être répétées.

I.3.4.3. Procédure

C'est un acte de radiologie interventionnelle, réalisable sous anesthésie locale, après contrôle de l'hémostase. Un cathéter artériel est introduit, le plus souvent par abord fémoral, ascensionné jusqu'à l'artère hépatique, et positionné soit au niveau de l'artère hépatique commune, soit au niveau de

l'artère hépatique droite ou gauche, soit de façon hyper sélective, en occluant les vaisseaux à destination de la lésion.

Une hospitalisation de 3 à 5 jours est nécessaire, pour contrôler la survenue d'un syndrome post embolisation, correspondant à une insuffisance hépato cellulaire.

I.3.4.4. Résultats oncologiques

Il a été démontré, chez les patients présentant une cirrhose compensée, avec une maladie non résécable et non métastatiques, une amélioration de la survie par rapport à l'absence de traitement, de 63% à 2 ans contre 27% en absence de traitement [44].

Dans le cadre des stratégies de downstaging, les patients ramenés dans les critères de Milan ayant reçu une CE ont une survie post transplantation comparable à celle des patients satisfaisant aux critères de Milan, mais non accessibles à une résection ou une ablation, ayant reçu une CE dans l'attente de la TH [45].

I.3.5. Stratégie globale

Les modalités d'attribution de l'une ou l'autre des modalités thérapeutiques en fonction de l'extension de la maladie, et de la fonction hépatique sous jacente sont formalisées dans les Recommandations de l'EASL, réactualisées en 2022 [46], définissant 5 groupes pronostics (classification BLCC – Tableau 6), chacun étant associé à une ou plusieurs modalités thérapeutiques.

Tableau 6 – Classification pronostique BLCC 2022 [44]

BLCC		Définition
0	Stade très précoce	Lésion < 2 cm, fonction hépatique préservée, PS OMS 0
A	Stade précoce	Moins de 3 nodules de diamètre maximal 3 cm, fonction hépatique préservée, PS OMS 0
B	Stade intermédiaire	Maladie multinodulaire, fonction hépatique préservée, PS OMS 0
C	Stade avancé	Envahissement portal ou lésions à distance, fonction hépatique préservée, PS OMS max 2
D	Stade terminal	Quelle que soit la masse tumorale, insuffisance hépatique, PS OMS 3/4

PS OMS = Performance Status de l'OMS

Les patients accessibles à une prise en charge curative sont les patients BLCC 0 et A, et certains patients BLCC B, soit d'emblée, soit après downstaging. Les modalités sont représentées dans la figure 5. Les malades non accessibles à une prise en charge curative bénéficieront d'une prise en charge palliative, ou de soins de confort selon leur état général.

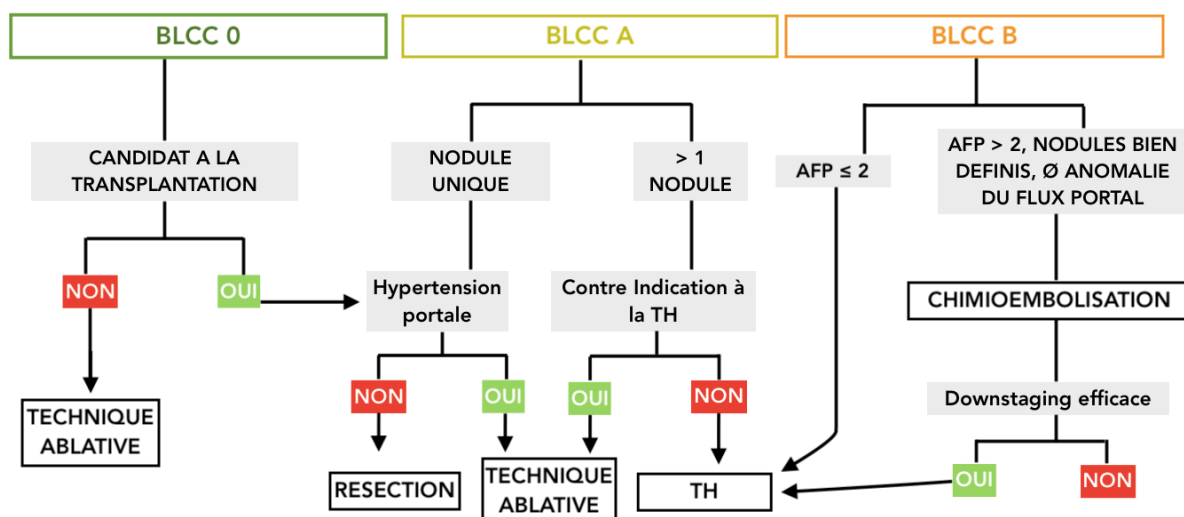


Figure 5 – Indications thérapeutiques des traitements curatifs du CHC (Source : *Recommandations EASL 2022 [46] – Adaptation : Axel Bourgeois*)

I.4 DISCUSSION : RESECTION CHIRURGICALE DES CHC CHEZ LES PATIENTS CIRRHOTIQUES AVEC FONCTION HEPATIQUE PRESERVEE

L'objectif de ce travail est d'identifier une ou plusieurs catégories de patients et de tumeurs chez lesquels la résection chirurgicale semble le traitement le plus approprié, dans la population des patients transplantables.

I.4.1. Patients éligibles

Il apparaît que les meilleurs candidats à la résection, en termes de morbi mortalité et de survie globale, sans considération des critères tumoraux sont les patients présentant les caractéristiques suivantes :

I.4.1.1. En termes de fonction hépatique

Les résultats sont meilleurs si le score de Child Pugh est estimé à A, avec un score de MELD < 10. La fonction hépatique peut être connue avec précision, et mesurée par la clairance du vert d'Indocyane à 15 min, qui contre indique les hépatectomies majeures si elle est inférieure à 10%, et mineures si inférieure à 40% [47].

I.4.1.2. En termes d'hypertension portale

Les résultats sont meilleurs chez les patients ne présentant pas d'hypertension portale [45]. Une méta analyse de 2015 portant sur 1572 patients retrouve une association entre l'hypertension portale (définie par la présence de varices, la thrombopénie < 100 000, la splénomégalie > 12 cm ou par mesure directe du gradient de pression) et le décès à 5 ans (HR 2,07), et la décompensation de cirrhose post opératoire, y compris en cas de score de Child Pugh A (HR 3,04) [48].

I.4.1.3. En termes d'âge

Il ne semble pas exister de limitation d'âge au delà de laquelle la résection ne semble pas bénéfique, c'est l'état général du malade qui aidera à la décision. La survie à long terme (10 ans), semble supérieure chez les patients les plus jeunes au moment de la chirurgie [49].

Toutefois, chez les patients de plus de 65 ans bénéficiant d'une résection pour un CHC transplantable, il faut garder à l'esprit que le patient peut être privé de TH si la récurrence, même si le score AFP est < 2 , survient au delà de 70 ans [50].

I.4.2. Tumeurs éligibles

Chez les patients classés Child Pugh A et accessibles à une TH, les critères liés à la tumeur guideront le plus souvent le choix de la modalité thérapeutique.

I.4.2.1. Taille

Alors que la taille des nodules de CHC est un facteur décisionnel de transplantabilité, inclus dans le score de Milan et le score AFP, il apparaît également qu'au sein de la population des patients transplantables, ce critère puisse être utilisé pour orienter ou non le patient vers une résection.

Ainsi, il semble que le bénéfice de la résection soit d'autant plus important que la lésion traitée est de petite taille :

- En cas de lésion unique de diamètre < 5 cm, la survie globale après résection s'établit à 82,4% à 5 ans et n'est pas différente de la survie globale après transplantation (HR 2,1), avec toutefois une survie sans récurrence qui est inférieure [51]. Une étude rétrospective de 2017 [47] a également montré qu'une lésion < 5 cm était un facteur indépendant de survie à 10 ans (OR 2,3) chez les patients réséqués.
- Ce bénéfice se précise en cas de lésion < 3 cm : l'équipe d'Adam et al [52] a démontré une équivalence en termes de survie globale à 3 ans chez les patients réséqués par rapports aux transplantés d'emblée. Cette équivalence n'est pas retrouvée pour les lésions comprises entre 3 et 5 cm, avec alors une supériorité de la TH, et le bénéfice n'existe pas en termes de survie sans récurrence, quelle que soit la taille de la lésion. Il est à noter, en cas de résection, que la survie sans récurrence est meilleure pour les lésions < 3 cm (32% à 5 ans), que pour les lésions > 3 cm (8% à 5 ans). Une autre étude [53] confirme l'équivalence en termes de survie globale à 5 ans entre les deux stratégies, qui disparaît à 10 ans au bénéfice de la TH.
- C'est pour les lésions < 2 cm de diamètre que le bénéfice de la résection apparaît le plus grand : pour ces lésions, la survie globale à 1, 5 et 10 ans est comparable à celle suivant une TH. La survie sans récurrence est inférieure à celle observée après une TH première, et similaire à celle des lésions > 2 cm. Si l'on considère ces patients dans une stratégie de résection suivie

de TH de sauvetage, alors la survie sans récurrence à 10 ans est de 100% versus 60% chez les patients avec un CHC > 2 cm [54].

Il apparaît ainsi, dans un contexte de pénurie de greffons, que la résection hépatique soit une stratégie d'attente acceptable pour les lésions de moins de 5 cm, et, à fortiori, de moins de 3 cm avec une survie globale similaire à celle suivant une TH. Pour les lésions < 2 cm, ce bénéfice semble se prolonger à 10 ans, et existe même pour la survie sans récurrence par rapport à de plus grosses lésions si l'on considère une stratégie de TH de sauvetage.

I.4.2.2. Nombre

Le nombre de nodules, tout comme la taille, impacte les résultats de la résection hépatique.

La survie et la survie sans récurrence à 5 ans sont associées favorablement à la présence d'un nodule unique par rapport à une maladie oligonodulaire (≥ 2 nodules), avec, respectivement, un Hazard Ratio de 1,7 et 1,9 en cas de nodules multiples [51].

La présence d'un nodule unique a également été associée à une survie longue (OR 3,15).

En 2002, Poon et al [55] mettent en évidence une survie à 5 ans similaire en cas de résection, quel que soit le nombre de nodules réséqués. A 10 ans, le bénéfice de la résection est significativement plus important en termes de survie globale pour les nodules uniques. La survie sans récurrence à 5 ans est nulle pour les nodules multiples, et estimée à 40% pour un nodule unique.

Si ces résultats plaident en faveur de la résection des nodules uniques, il est à noter que la résection de nodules multiples conserve un intérêt : une méta-analyse de 2019 [56] retrouve une survie à 5 ans de 60% à 5 ans pour la résection d'un CHC multinodulaire versus 41% en cas de chimio embolisation.

Ainsi, bien que les résultats de la résection semblent meilleurs en cas de nodule unique, il apparaît opportun de considérer la résection y compris en cas de maladie multinodulaire si celle-ci est réalisable.

I.4.2.3. Niveau d'AFP

La concentration sérique d'AFP, également constitutive du score AFP permettant l'inscription des patients sur liste d'attente, semble influencer sur la survie et la survie sans récurrence suivant la résection hépatique.

Ainsi, il a été démontré que pour un niveau d'AFP > 400 ng/mL, la médiane de survie sans récurrence après résection était de 8,4 mois, contre 55 mois pour un niveau d'AFP < 20 ng/mL, et la survie globale, respectivement de 38,4 mois versus 133 mois [57].

Adam et al [52] ont également retrouvé une meilleure survie sans récurrence à 5 ans pour un seuil d'AFP < 30 ng/mL.

Ces données doivent donc faire considérer la résection, en particulier quand le seuil d'AFP est < 30 ng/mL.

I.4.2.4. Histologie

Les données histologiques sont issues de la pièce opératoire en cas de résection, ou de l'explant en cas de greffe, et plus rarement, d'une biopsie pré opératoire.

Elles constituent un facteur pronostic majeur, qui n'est pas utilisé en pratique courante pour décider de la modalité du traitement d'un CHC inscrit sur liste d'attente, la biopsie n'étant pas réalisée systématiquement au diagnostic. Ces données peuvent toutefois avoir un impact pour décider, après résection hépatique, de la meilleure stratégie thérapeutique.

En 2015, Scatton et al (51) ont identifié un groupe de patient « de bon pronostic », excluant les patients présentant des embolies vasculaires et un faible degré de différenciation tumorale, ces facteurs étant négativement associés à la survie globale (respectivement, HR 3,4 et 3,0) et sans récurrence (respectivement, HR 1,7 et 2,7) : ces patients présentent des récurrences essentiellement intra hépatiques, et pourraient éviter la TH première, au bénéfice d'un traitement chirurgical et, en cas de récurrence, bénéficier d'une résection, ou d'une destruction percutanée. Les patients présentant des critères de mauvais pronostic identifiés après résection première pourraient, au contraire, bénéficier d'une TH plus rapide.

Ces données sont retrouvées par Adam et al [52], qui ont également établi que les facteurs histologiques (embolies veineux/faible degré de différenciation tumorale) altèrent le pronostic en termes de survie globale et sans récurrence, de façon plus significative chez les patients réséqués que chez les patients transplantés, et ce d'autant plus que la lésion est volumineuse (> 3 cm).

Parmi les patients réséqués, l'absence d'envahissement vasculaire et une tumeur bien différenciée sont des facteurs de survie à long terme (> 10 ans) [49].

L'ensemble de ces données montre l'importance de l'utilisation de facteurs histopathologiques, à visée pronostique, mais également théranostique : une lésion de petite taille, bien différenciée, sans embolies veineux, doit être réséquée alors qu'une lésion présentant des facteurs de mauvais pronostic, à savoir la présence d'embolies veineux et un faible degré de différenciation tumorale devrait pouvoir être traitée par TH d'emblée plutôt que par résection. Actuellement, en pratique courante, la biopsie d'un CHC est rarement réalisée, puisque rarement nécessaire au diagnostic, et ces données ne sont donc pas utilisées pour décider du meilleur traitement en première ligne.

I.4.2.5 Envahissement vasculaire

Les thromboses portes tumorales sont un facteur pronostic majeur, avec une médiane de survie de 2,7 à 4 mois en absence de traitement. Ces patients peuvent parfois avoir un traitement chirurgical curatif avec un bénéfice sur la survie d'autant plus important que la thrombose est distale, et des survies pouvant atteindre jusqu'à 25% à 3 ans pour les thromboses segmentaires.

Ces données ne sont toutefois pas applicables aux patients inscrits sur liste d'attente, l'envahissement du système porte par la tumeur étant une contre indication à la transplantation hépatique [58].

I.4.2.6. Conclusion

La combinaison de l'ensemble des données anatomiques, biologiques et histologiques permet d'envisager un groupe de patients de bon pronostic, candidats à une résection hépatique première sans altération de survie globale, restant accessibles à une prise en charge curative en cas de récurrence.

Ces patients semblent être ceux présentant une lésion unique, de petite taille, avec un faible taux sérique d'AFP, et dépourvus de facteurs histopronostiques défavorables.

Les autres patients devraient idéalement pouvoir bénéficier d'une transplantation d'emblée, mais dans un contexte de pénurie d'organes, la résection reste un traitement acceptable lorsqu'elle est possible, au moins en termes de survie globale.

L'identification de facteurs histopronostiques défavorables devrait, dans certains cas sélectionnés (lésions uniques de petite taille), faire discuter d'une biopsie de la tumeur d'emblée pour proposer le meilleur traitement.

I.4.3. Modalités de résection hépatique

I.4.3.1. Résection anatomique versus non anatomique

Les résections anatomiques présentent l'avantage théorique de réséquer, outre la lésion, le territoire portal de drainage de cette lésion, et donc les potentielles métastases intrahépatiques, détectables ou non, disséminées dans le territoire porte, siège de récurrences locales. [59]. Elles présentent toutefois l'inconvénient de réséquer du parenchyme fonctionnel autour de la tumeur, sur un foie le plus souvent pathologique, avec comme enjeu la préservation du maximum de parenchyme fonctionnel, pour ne pas limiter le traitement ultérieur des récurrences.

En 2020, une métaanalyse colligeant 38 études compare les résections anatomiques versus non anatomiques [60], et retrouvent une meilleure survie et une meilleure survie sans récurrence pour les résections anatomiques, avec une survie à 5 ans de 61,7% versus 59,7%, et une survie sans récurrence à 5 ans de 37,7% versus 27,5%. Ces résultats sont toutefois à interpréter avec précaution, dans la mesure où les critères d'inclusion diffèrent entre les études, certaines études incluant notamment des CHC sur foie sain. Le seul essai randomisé contrôlé sur cette question [61] ne montrait aucune différence significative entre les deux groupes.

Le type de résection à privilégier sur foie cirrhotique ne fait pas l'objet de recommandations formelles au niveau français et européen. Le groupe de travail français sur le CHC du Thésaurus National de Cancérologie Digestive incite toutefois à privilégier une résection anatomique dès lors que celle-ci est possible [6].

I.4.3.2. Marges

La question des marges à respecter dans le cadre des résections de CHC unique a fait l'objet d'un essai randomisé contrôlé en 2007 [62], comparant la survie et la survie sans récurrence, chez des malades cirrhotiques Child A, divisés en deux groupes : marges de 1 cm et marges de 2 cm : cette étude a montré une survie à 5 ans à 75% dans le groupe marges 2 cm versus 49% dans le groupe marges à 1 cm, sans différence de morbidité et de mortalité post opératoires : cet effet est encore plus marqué pour les tumeurs < 2 cm, avec une survie à 5 ans de 100% pour des marges de 2 cm, et 60% pour des marges de 1 cm.

Il apparaît donc que la résection d'un CHC doit emporter 2 cm de marges autour de la tumeur, quel que soit le type de résection envisagé.

I.4.3.3. Coelioscopie

Les bénéfices et apports de la coelioscopie sont exposés paragraphe **I.3.1.3 Apport de la laparoscopie**, et intéressent essentiellement la période post opératoire, avec un moindre taux de complications, permettant d'élargir l'accès à la résection pour quelques patients sélectionnés Child B ou C [47]. Les survies globale et sans récurrence sont équivalentes.

Ces données ont conduit le groupe européen d'étude du foie (EASL) à recommander l'abord laparoscopique dans les centres experts, au moins pour les lésions superficielles et antéro latérales [4].

I.4.3.4. Conclusion

Une fois sélectionné le bon patient, et la bonne tumeur, il apparaît que la meilleure intervention à proposer soit une résection anatomique avec des marges de 2 cm, au mieux, par coelioscopie. L'impératif de préservation de parenchyme hépatique fonctionnel n'est pas toujours compatible avec le respect de ces critères.

I.4.4. Suivi post opératoire

I.4.4.1. Facteurs de risque de récurrence

Après résection d'un CHC transplantable, le taux de récurrence à 5 ans est estimé autour de 60 à 65% [55 ;63], avec une médiane de survenue autour de 16 mois [55 ; 64]. 79% des récurrences après résection sont accessibles à une transplantation [55]. La non accessibilité à la transplantation repose alors le plus souvent sur des critères morphologiques (envahissement vasculaire, score AFP > 2), ou sur la survenue d'une dissémination extrahépatique.

Parmi les patients réséqués, différents groupes ont été identifiés, en fonction de facteurs pronostiques histologiques, morphologiques, et biologiques. Ces groupes sont référencés dans le Tableau 7.

Tableau 7 – Stratification du risque de récurrence après résection d'un CHC sur foie de cirrhose [65] :

	Facteurs de risques identifiés	Survie à 5 ans	Commentaire
Haut risque (Récurrence <u>précoce</u> < 1 an)	Taille > 5 cm, ≥ 2 nodules, nodules satellites, résection non anatomique, embolies veineux, faible différenciation	4,5 à 15%	Correspond à une récurrence métastatique intrahépatique du CHC réséqué
Risque modéré (Récurrence tardive > 1 an)	Nombre de nodules, niveau d'AFP, sexe masculin, sujet âgé	27 à 36%	Correspond au développement d'un autre CHC

La présence d'embolies veineux, un pTNM > 2, et un faible niveau de différenciation tumorale sur la pièce réséquée ont été identifiés comme facteur de risque de récurrence non transplantable [55 ;64].

A noter également l'existence d'un groupe de bon pronostic après résection, défini par Scatton et al [51] par les patients avec un nodule unique, bien différencié sans embolie veineuse, < 50 mm, présentant des survies équivalentes à celles des patients transplantés (78,8% à 5 ans), et des récurrences essentiellement intrahépatiques et accessibles à un traitement curatif.

Ces éléments permettent de distinguer 2 groupes de malades, parmi les réséqués :

- Malades à haut risque de récurrence non transplantable : qui sont aussi ceux qui récidiveront le plus tôt, chez lesquels un suivi rapproché est à discuter [65]
- Malades à faible risque de récurrence non transplantable : qui récidiveront plus tardivement, et resteront accessibles à une prise en charge curative, chez lesquels le suivi peut être plus espacé [65]. Parmi ces malades, se dessine un sous groupe à faible risque de récurrence, chez lequel l'indication de transplantation doit être discutée, voire mise en attente.

L'appartenance à chacun de ces groupes est donc susceptible de modifier la suite de la prise en charge thérapeutique.

I.4.4.2. Prise en charge des récurrences

L'enjeu de l'identification de groupes pronostiques après résection présente l'intérêt de sélectionner les stratégies thérapeutiques les plus adaptées, dans un contexte de pénurie de greffons.

Parmi les stratégies possibles, on retiendra :

- Résection puis TH de principe : cette séquence a été comparée à la TH de sauvetage, et a montré une meilleure survie à 5 ans (84,6% versus 74,8%) et survie sans récurrence à 5 ans (76,5% versus 66,2%), avec, dans chaque groupe, une répartition équivalente des facteurs de mauvais pronostic (diamètre, nodules multiples, embolies vasculaires, faible différenciation) [66]. Cette stratégie présente l'inconvénient de greffer des patients qui n'auraient pas forcément récidivé, ou récidivé sur un mode intrahépatique, accessibles à des traitements curatifs (résection, radiofréquence). Fuks et al [64] ont identifié une catégorie de patients

réséqués à risque de récurrence non transplantables, qui devraient bénéficier d'une TH de principe après résection. Les facteurs de risques identifiés sont l'existence d'embolies vasculaires, d'une faible différenciation, d'une taille > 3 cm, la présence de nodules satellites, et la présence d'une cirrhose : la présence de 3 facteurs de risques doit conduire à proposer une TH de principe. Cet algorithme, s'il est intéressant, n'est pas parfaitement transposable à la population des patients cirrhotiques de faible Child, car il a été établi à partir d'une population incluant des patients non cirrhotiques. Les autres facteurs de risques identifiés sont toutefois les mêmes que ceux identifiés chez les malades cirrhotiques [65], et on peut donc considérer, chez la population cirrhotique, que la présence de 2 facteurs de risque doit faire discuter une TH d'emblée.

- Résection puis surveillance, et TH de sauvetage : cette séquence thérapeutique est validée par de nombreux auteurs, chez des malades sélectionnés ne présentant pas de facteurs de risque de récurrence non transplantable. Elle consiste à surveiller les malades à faible risque après résection, en suspendant l'indication de TH, qui sera rediscutée en cas de récurrence. Cherqui et al ont estimé que cette stratégie était associée à une survie à 5 ans de 72% [50], et parmi les patients de bon pronostic identifiés par Scatton [51], l'adoption de la stratégie de surveillance et TH de sauvetage ou traitement curatif présente une survie équivalente à celle des patients greffés d'emblée.

Il apparaît que le choix de la meilleure séquence thérapeutique dépend de la présence ou non de facteurs de risque de récurrence non transplantable : les patients à haut risque devraient être proposés d'emblée à la transplantation hépatique, et les patients à faible risque devraient être surveillés, et traités en cas de récurrence, soit par un traitement curatif conservateur, soit par TH de sauvetage. Cette stratégie, résumée dans la figure 6, optimise l'attribution des greffons, priorisant les malades les plus à risque, sans priver les autres malades de l'accès à la greffe en cas de récurrence. Elle permet également d'éviter la TH à des malades qui n'auraient pas récidivé.

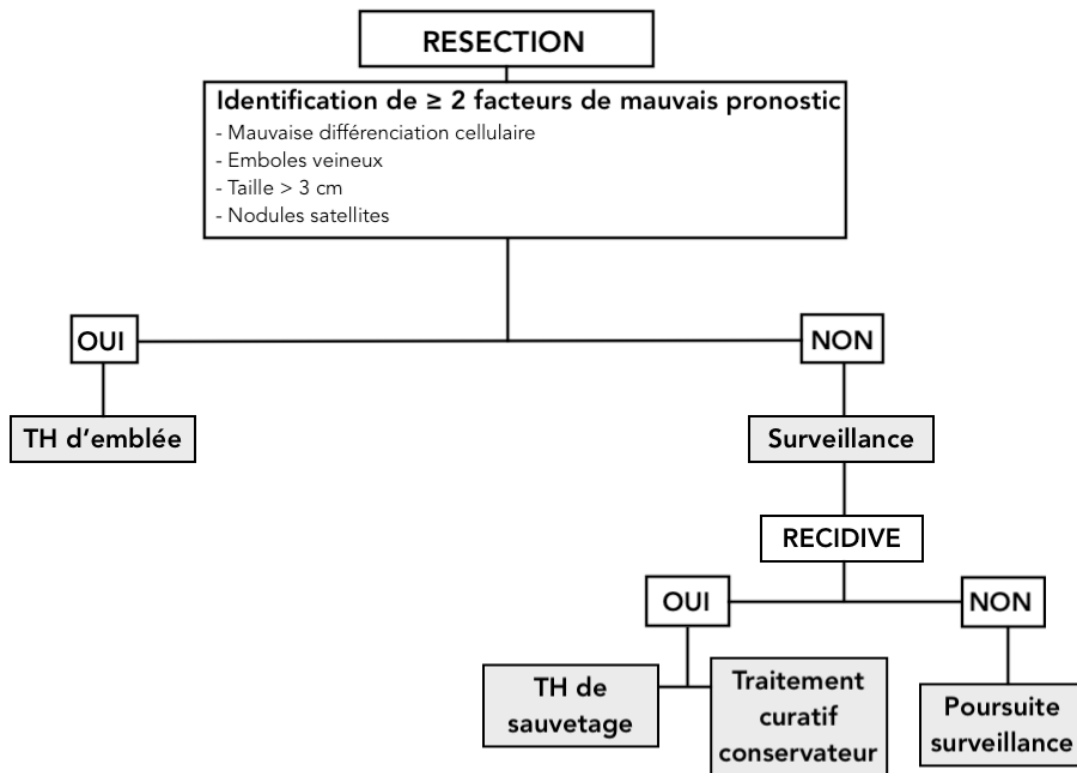


Figure 6 – Proposition de stratégie de prise en charge des récidives de CHC après résection (Axel Bourgeois)

II ARTICLE ORIGINAL

Outcomes of patients with a small solitary hepatocellular carcinoma on compensated cirrhosis, listed for liver transplant : a single center experience

Key words : HCC, liver transplant, liver resection, bridging therapies

Introduction :

In France, Hepatocellular Carcinoma (HCC) is the 4th cause of death related cancer¹ with a 5 years survival of 16% at diagnosis⁴. It is diagnosed at a non curative stage in 75 - 90% of patients⁶. Curative stage is defined by a strictly intrahepatic disease, without portal or hepatic thrombosis. In France, Alpha Foeto Protein score (AFP), which includes number and size of nodules and AFP serum level, is used to classify patients since 2013¹⁰. A curative strategy is possible for patients with AFP score ≤ 2 . In these patients, the gold standard for curative treatment is liver transplant (LT), allowing a 5 years survival of 70%¹², and a recurrence rate at 5 years around 15%⁶.

Access to liver transplant is conditioned by the numbers of available grafts, and, due to graft shortage, it is considered that only 4% of HCC patients can access liver transplant although 10 to 25% of them were in curative strategy at diagnosis^{13,15}. This can be explained by the fact that priority is given to patients with non compensated cirrhosis ahead those with HCC and preserved liver function. According to the latest Medical and Scientific Annual Report¹⁹ in 2020, 36% of the patients enlisted for HCC had access to LT, with a median waiting time of 9 month, versus 46% of the patients enlisted for cirrhosis with a median waiting time of 2,7 months. In 2020, Nathani and al²⁰ found that HCC doubling time was about 4,6 months : considering waiting time before liver transplant, there is a risk that tumor burden will double, and the patient will be dropped out from list if AFP criteria are exceeded.

In this context, bridging therapies were developed to contain HCC progression, and sometimes, bring back patients in AFP criteria. Liver resection (LR), transarterial chemo embolization (TACE), thermo ablation (TA), radio embolization and cyberknife (CK) can be proposed. Allocation of one or other of the treatments is formalized in EASL recommandations^{5,46}.

In patients with preserved liver function, corresponding to Child Pugh Score A, resection is recommended for solitary nodule less than 3 cm, without portal hypertension. Thermoablation

is restricted to small nodules < 3 cm. If nodule size is between 3 and 5 cm, or if there is more than one nodule, cyberknife or TACE can be performed. Management of a solitary nodule, between 3 and 5 cm, remains unclear.

Some authors found that liver resection can offer survival rates equivalent to liver transplant in solitary nodules < 3 cm⁵². However, recurrence rate was higher in LR than LT. For solitary nodules < 2 cm⁵⁴, a benefit was found for resection followed by LT at 10 years with a survival rate of 100%. Moreover, some authors showed that laparoscopy in HCC offers better post operative outcome, and is equivalent to open surgery for oncological outcomes^{28,29}. In the current situation of graft shortage, liver resection seems an acceptable option if followed by transplantation.

Our center is a high volume LT center where all HCC treatment are available, and allocated to patient after discussion in multidisciplinary board, according to their liver function, and tumor burden. We aim to show the evolution of a solitary HCC nodule <5 cm, in a patient with cirrhosis but preserved liver function enlisted for liver transplant. Our goal is to study the effect of HCC treatment, before, and after liver transplant.

Materials and methods

Study population :

All patients diagnosed with HCC and enlisted for liver transplant from January 1st 2010 to January 1st 2019 were reviewed retrospectively (n = 524).

Patients were recruited from University Hospital Center of Tours, but were sometimes previously treated in Limoges, Poitiers and Caen.

In this population, patients presenting a Child Pugh Score of A5 or A6 were selected, and included only if the Child Pugh Score remained A5 or A6 at the day of the last treatment received (n = 235).

In this study, only patient presenting a solitary nodule $\leq$ 50 mm of diameter at diagnosis were analyzed.

Patients were divided into 2 groups, according to the first modality of treatment received : ablative therapy (n = 76), including surgery (n = 54) and thermoablation (n = 22) and non ablative therapy (n = 45), including chemo embolization (n = 33), and cyberknife (n = 12).

Patients who did not receive treatment before LT (N = 7) were excluded (Fig.7). Finally, 120 patients were included.

Initial comparability between groups was assessed for general characteristics (age, ASA score, diabetis, HBP, cardiovascular history, dyslipidemia, pulmonary history, tabagism, ethylism, metabolic syndrome, history of abdominal surgery), underlying liver characteristics (etiology of cirrhosis, MELD Score, Child Pugh A5 or A6, portal hypertension), tumoral characteristics at baseline (size of nodule, AFP serum level, intrahepatic localization, anatomic segment involved) and on explanted liver in transplanted patients (number and size of nodule, active nodule, degree of differentiation, microvascular invasion).

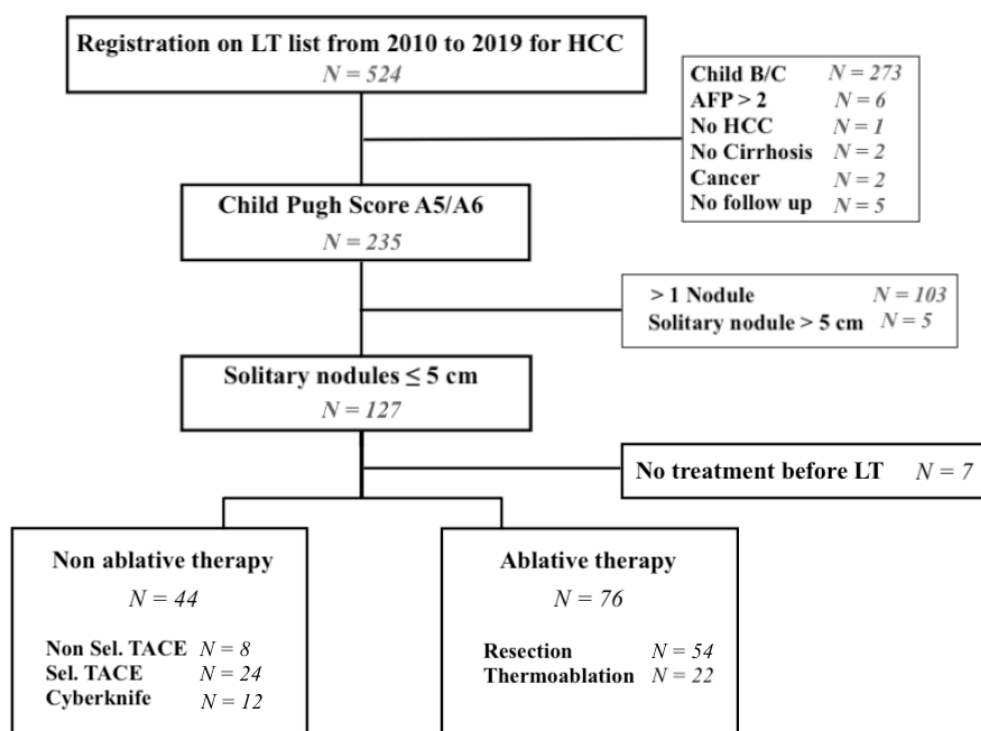


Figure 7 – Flow chart

Initial evaluation and follow up before LT :

Diagnosis of HCC was made radiologically, with injected Abdominal CT Scan and precised with a liver MRI. Extra hepatic extension was evaluated with thoracic CT Scan. AFP serum level was measured at baseline.

In our center, and more widely in France, a patient is eligible to LT if AFP Score (extended Milan criteria) was 0, 1 or 2.

Liver function assessment was performed at diagnosis, if not performed previously, with evaluation of Child Pugh Score (ascite, encephalopathy, bilirubin serum level, albumin serum level, Prothrombin) and MELD Score (bilirubine serum level, INR, creatinine serum level).

Pre transplant assessment was organized if no contraindication was found, including psychiatric and addictologic evaluation, cardiological evaluation, and pneumological evaluation.

Using all of these data, patient was evaluated by Liver Transplant Committee, and enlisted.

Before LT, follow up consisted of trimestral assessment including biology and MRI or CT Scan alternatively.

Local treatment was proposed to contain HCC evolution, with AFP score ≤ 2 , or to downstage a strictly intra hepatic, but non transplantable HCC.

Choice of treatment modality :

All decisions concerning treatment were discussed and validated in a specific multidisciplinary board, including HBP surgeon, hepatologist, oncologist, radiologist and radiotherapist.

In our center, all HCC treatment, including surgery, thermoablation, cyberknife, and chemoembolization are available. Radioembolization was not accessible in 2019.

In small solitary HCC with preserved liver function, there is no specific recommendation regarding the best treatment. All patients parameters, especially portal hypertension, number and size of nodules were discussed.

Thermoablation is restricted to nodules < 3 cm, and surgery is usually performed in patient without portal hypertension with a proven benefice in tumor < 3 cm. Cyberknife is considered in patients who are not eligible for resection or thermoablation, and can be performed in HCC up to 4 cm. For solitary nodules between 3 and 5 cm, there is no clear consensus, and surgery is performed if possible.

Among all these modalities, chemoembolization is the only one considered as palliative, but it can be used in situations where surgery, thermoablation, and radiotherapy, are contraindicated

Treatments :

Ablative therapies :

Surgery : 4 HBP surgeons with expertise in laparoscopy performed anatomical resections with margins around 10 mm when possible, under laparoscopy in most patients. Intraoperative ultrasound was used in every procedure to determinate limits of resections, and parenchymotomy was achieved using a cavitron ultrasonic surgical aspirator, adapted to laparoscopy. If required, intermittent clamping of the hepatic pedicle was performed.

Thermoablation : in our center, thermoablation is performed percutaneously by radiologist, or more often, surgically, under laparoscopy. Both Micro Wave or Radiofrequency can be proposed to the patient. Imaging control is planned one month after to assess efficacy.

Non ablative therapies :

Radiotherapy : stereotactic radiotherapy consists in administration of high dose of irradiation in 3 to 4 sessions. In our protocol, 45 to 60 grays are delivered in 3 or 4 sessions after fiducial markers placement. Imaging control is performed between 1 and 2 months after treatment, and then repeated each 3 months.

Chemoembolisation : it can be a non selective treatment, meaning that chemotherapy is administered in both right and left hepatic artery, or selective, with administration of chemotherapy only in tumor vessels. There was no specific indication for selective or non selective TACE, but some patients were treated in centers where only non selective TACE was available. All patients received an Anthracycline (Doxorubicin) emulsioned with Lipiodol. Radiologic response is assessed one month after session.

Liver transplant :

4 HBP surgeons are qualified to transplant. All procedures are performed using a graft from cadaveric donor. Immediate post operative course takes place in Intensive Care Unit, liver function is monitored daily for 10 days, and flow through arterial anastomosis is controlled at day 1, 3 and 5 by US Doppler. Immunosuppressive drugs are introduced at day 1 and level of immunosuppression is controlled daily in the first days, then every 2 days.

Follow up after LT :

In the first 3 months, patients are controlled every week, then every 2 weeks in order to detect liver dysfunction.

Oncological follow up after LT consists in biological monitoring of AFP every 3 months, coupled with CT Scan or MRI of the liver in alternance, and at least a thoracic control every 6 month. Follow up is adapted to individual risk of recurrence, based on the number and size of nodules in explanted liver, microvascular invasion, and poor level of differentiation.

Outcomes :

Primary outcome was overall survival at 3 and 5 years in intention to treat, after diagnosis.

Secondary outcomes were recurrence free survival after first treatment, overall survival and recurrence free survival at 3 and 5 years after LT, regarding modality of the first treatment, complications, waiting time on list and dropout for non transplantable recurrence, delay from first treatment to transplantation.

Statistical analyses :

Two groups were considered, depending on the first treatment performed. Effective size in each group allowed using parametric tests.

Quantitative variables were compared using T Student test.

Qualitative variables were compared using Chi Square test..

Survival analysis was performed using Kaplan Meier method, and comparison between groups was made using log-rank test.

Difference was considered statistically significant when p was found $< 0,05$.

All tests were performed using software “SPSS” by IBM.

Patients consent for the use of his data for scientific purposes is obtained when he is registered on the transplant list.

Results :

Population characteristics

Groups were comparable, while comparing usual characteristics.

Portal hypertension was most frequent in “non ablative therapy” group than in “ablative therapy” group.

Etiology of cirrhosis has homogenous distribution in both groups, and liver function parameters such as MELD score and Child Pugh Score were comparable (Table 8).

Table 8 – Baseline characteristics

		Non ablative therapy (N = 44)	Ablative therapy (N = 76)	Total (N = 120)	p
Age (y)		59,3	58,2	58,6	0,385
BMI		28,3	28,1	28,1	0,704
ASA (1 – 3)	1	11,4%	7,9%	8,3%	0,591
	2	38,6%	32,9%	35%	
	3	50%	59,2%	51,7%	
Diabete (%)		39%	45%	43%	0,557
HBP (%)		43%	53%	49%	0,322
Cardio vascular history (%)		36%	26%	30%	0,251
Dyslipidemia (%)		20%	32%	28%	0,192
Pulmonary History (%)		16%	22%	24%	0,110
Tabagism (%)		32%	37%	35%	0,592
Chronic Renal Failure (%)		0%	4%	3%	0,185
Ethylism (%)		82%	74%	77%	0,314
Metabolic Syndrom (%)		34%	32%	32%	0,779
History of Abdominal surgery (%)		43%	39%	41%	0,693
Child Pugh Score	A5	77%	82%	80%	0,514
	A6	23%	18%	20%	
Portal Hypertension (%)		75%	49%	58%	0,005
MELD		9,6	9,3	9,6	0,5
Etiology of cirrhosis	Alcohol	75%	68%	71%	0,449
	NASH	18%	18%	18%	0,974
	HVC	34%	26%	29%	0,371
	HVB	14%	17%	16%	0,434
	Hemochromatosis	2%	5%	4%	0,619

BMI = Body Mass Index ; **ASA** = American Society of Anesthesiology Score; **HBP** = High Blood Pressure; **Metabolic syndrome** : association of 3 parameters among : diabetis, HBP, hypertriglyceridemia, high waist size, low HDL serum level, **MELD** = Model for End stage Liver Disease; **NASH** = non alcoholic steatosis hepatitis; **HVC** = hepatitis C virus; **HBC** = hepatitis B virus;

p was calculated using ANOVA test for nominal qualitative variables

p was calculated using Pearson Khi 2 Test for continuous quantitative variables.

Tumor characteristics were reviewed, and analyzed. All parameters were comparable in both groups, except tumor distance from capsula : there were more superficial nodules in “ablative therapy” group (59%) than in “non ablative therapy” group (30%) (Table 9). Cut off for superficial nodule is 3 cm, because if a nodule is distant of more than 3 cm from capsula, anatomical resection is required, and if it's less than 3 cm, non anatomical resection is possible.

Table 9 – Tumor characteristics

		Non ablative therapy (N = 44)	Ablative therapy (N = 76)	All (N = 120)	p
Nodule Diameter (mm)		25,3	28	27	0,171
Nodule > 3 cm - < 5 cm (%)		36%	41%	39%	0,226
Nodule < 3 cm (%)		64%	59%	61%	0,226
AFP serum level (ng/ml)		56,7	57,7	57,3	0,983
Intrahepatic localisation	Superficial	30%	59%	48%	0,002
	Deep	70%	41%	52%	
Liver lobe	Right	75%	74%	68%	0,236
	Left	25%	36%	32%	

A nodule was considered superficial if located < 3 cm from capsula, and deep if > 3 cm

Localization of nodules in anatomical segments was analyzed. Lesions located in left lobe and in antero median segments (II, III and V, VI respectively) were more often referred to ablative therapies, and especially resection, and to thermo ablation if location was deep (Fig. 8).

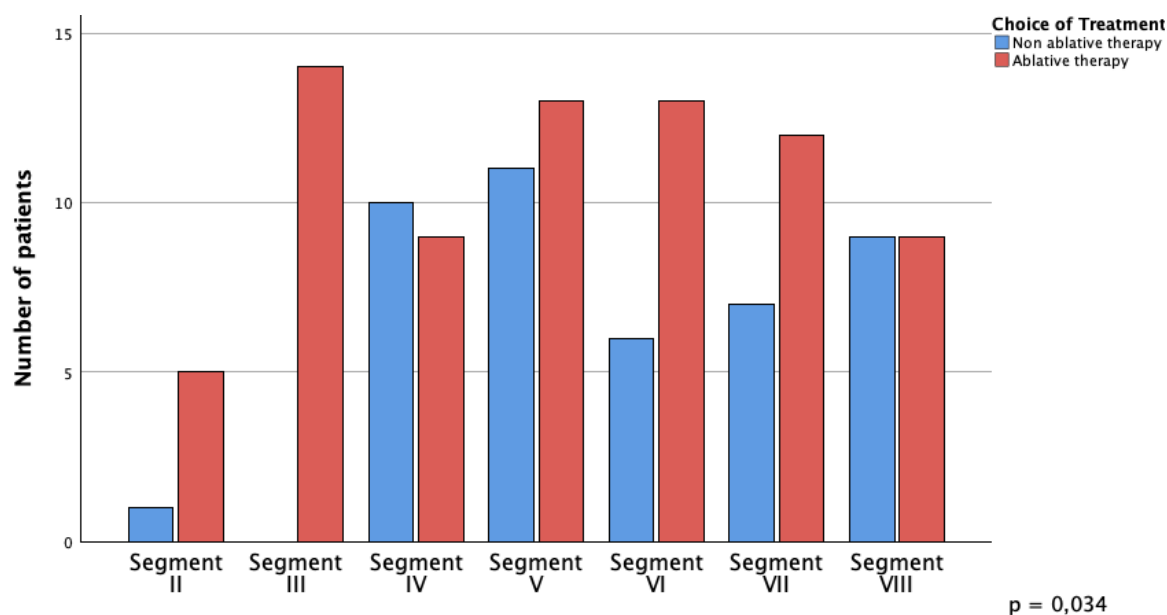


Figure 8 – Distribution of treatment modality regarding nodule location in liver segments

When patients were transplanted, pathological findings on explanted liver were analyzed. No difference was found between groups regarding proportion of active nodules, number of nodules, size of biggest nodule, degree of differentiation and microvascular invasion (Table 10). A nodule was considered active when it wasn't necrosed. In non ablative therapy group, an active nodule corresponds to a recurrence of previously treated nodule, or a recurrence *de novo*. In ablative therapy group, an active nodule is necessary a recurrence *de novo*.

Table 10 – Pathological findings on explanted liver

		Non ablative therapy (N = 33)	Ablative therapy (N = 53)	p
Active nodule		79%	63%	0,138
Mean of largest nodule size (mm)		23,7	23	0,831
Microvascular invasion (%)		19%	11%	0,285
Mean number of nodules		2,4	2,3	0,797
Degree of differentiation	Well	48,1%	33,3%	0,196
	Medium	48,1%	66,7%	
	Poor	3,8%	0%	

Primary outcome :

Mean follow up of the cohort was 79,4 months since diagnosis. At this time, overall survival (OS) was 72,8%. At 3 years, 5 years, and 10 years, OS was respectively 87,4%, 78,8% and 60,3% (Fig. 9).

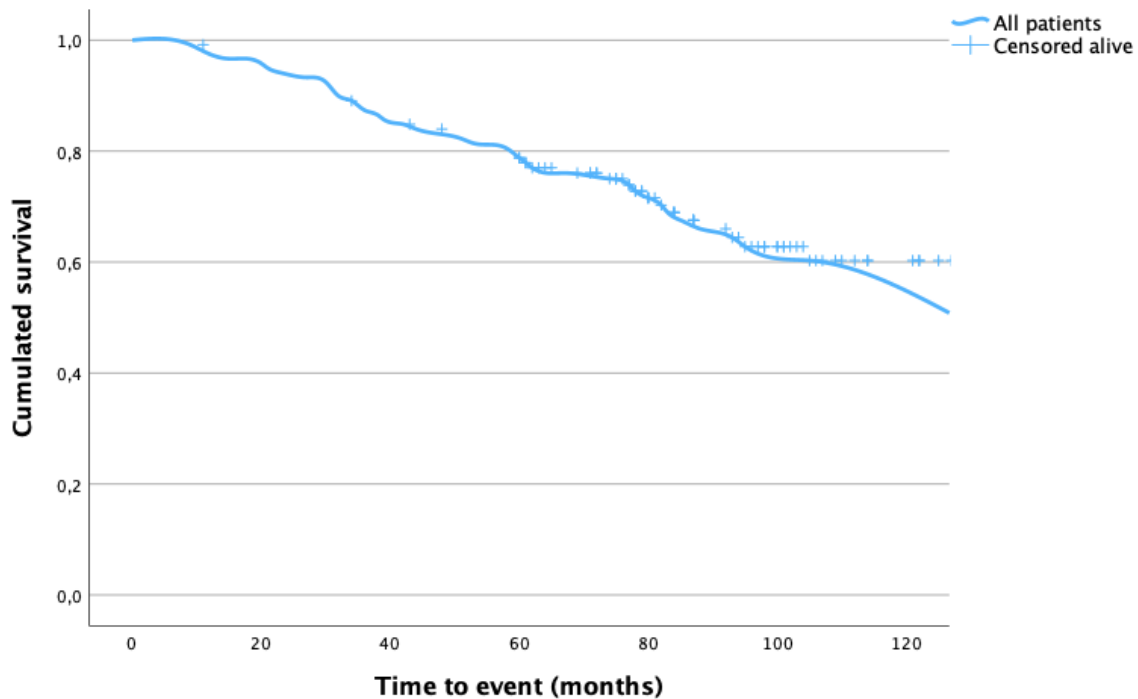


Figure 9 – Overall survival of the cohort

Overall survival since diagnosis:

Overall survival since diagnosis was analyzed according to treatment modality at 3 and 5 years. It was comparable in both groups, evaluated at 87,3% at 3 years and 79,5% at 5 years (Figure 10, Table 11)

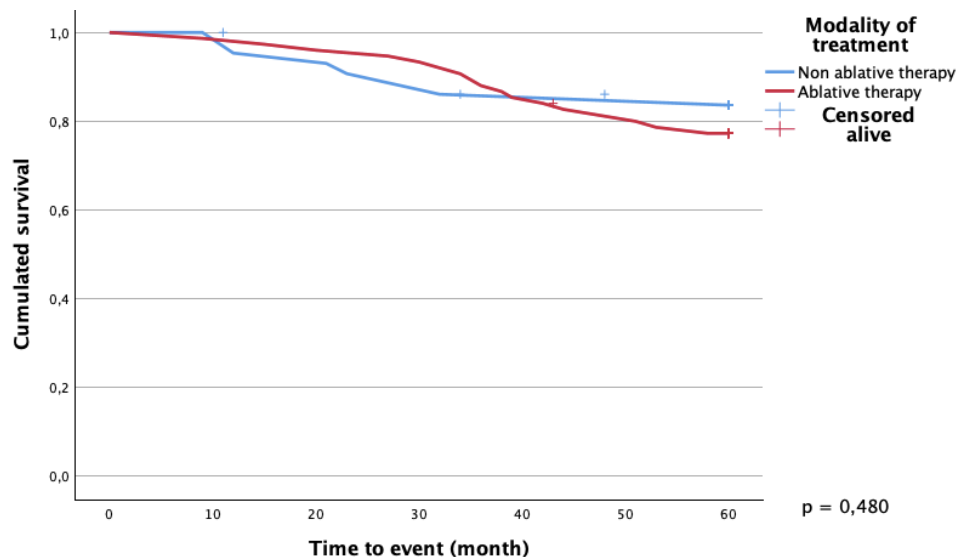


Figure 10 – Overall survival regarding modality of treatment since diagnosis at 5 years

Table 11 – Overall survival at 3 and 5 years after diagnosis

<i>% of living patients</i>	12 months	24 months	36 months	48 months	60 months	Number of patients censored alive	Mean survival (months) at 5 years
Non ablative therapy	95,3	90,7	86	86	83,6	3	54,7
Ablative therapy	98,7	96	88	82,6	77,2	1	54,6
Global			87,3		79,5		54,6

p was found 0,480 using log rank test at 3 and 5 years

Overall survival since LT :

86 patients were transplanted, corresponding to 71,7% of the patients.

Overall survival after liver transplant was analyzed according to treatment modality at 3 years and 5 years, and was comparable in both groups (Table 12, Figure 11) with a mean survival of 56,4 months for non ablative therapies and 52,3 months for ablative therapies after a follow up of 5 years.

Table 12 – Overall survival at 3 and 5 years after LT

<i>% of living patients</i>	12 months	24 months	36 months	48 months	60 months	Number of patients censored alive	Mean survival (months) at 5 years
Non ablative therapy	100	97	97	86,6	86,6	9	56,4
Ablative therapy	96,2	92,3	82,5	79,2	79,2	13	52,3
Global			87,9		81,5		53,9

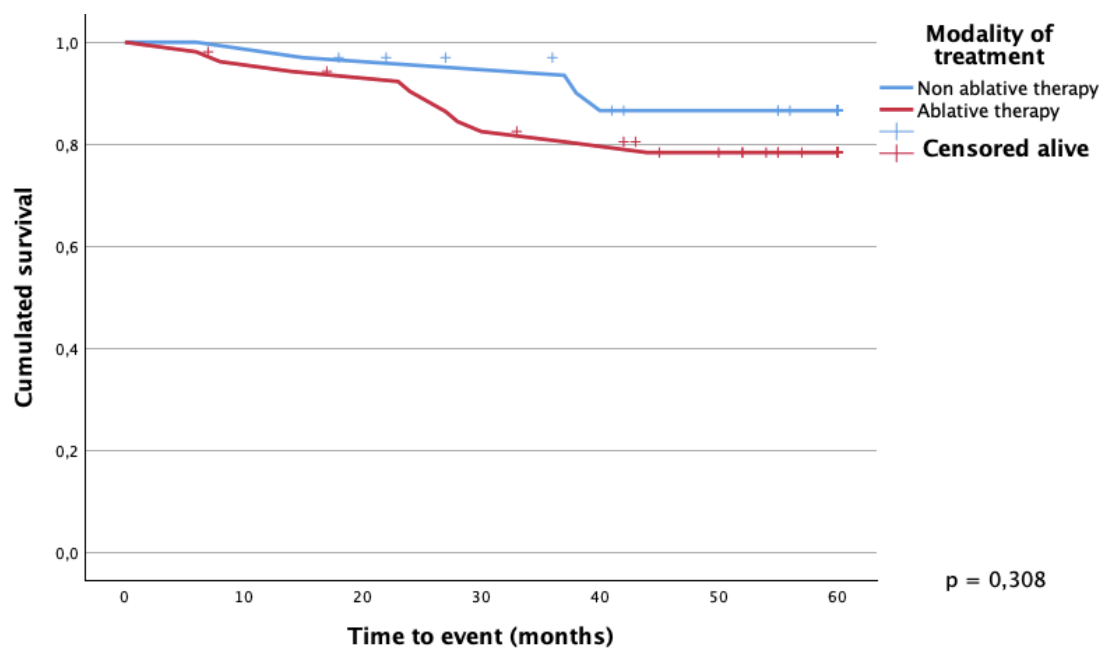


Figure 11 – Overall survival following LT, regarding modality of treatment at 5 years

Causes of deaths are listed in Table 13. Most of death following LT in group “ablative therapy” were not reliable to HCC evolution.

Table 13 - Causes of death following liver transplantation

Non ablative therapy (N = 5)	Extrahepatic HCC recurrence (1) Hepatic HCC recurrence (1) Pancreatic cancer (1) Neuroendocrine high grade tumor (1) Unknown, without recurrence (1)
Ablative therapy (N = 14)	Extrahepatic HCC recurrence (4) Myocardial infarction (2) Heart failure (1) Cholangitis (1) Inhalative Pneumonia following stroke (1) Chronic rejection (lack of observance) (1) Septic shock (1) Lung cancer (1) Unknown, without recurrence (2)

Secondary outcomes:

Recurrence free survival :

A recurrence is defined using radiological characteristics, corresponding to arterial wash in and portal wash out in a nodule detected during follow up.

In patients with no recurrence regarding radiological follow up, if a recurrence is found in explanted liver, delay from first treatment to LT is considered as delay of recurrence.

Recurrence free survival was calculated after first treatment, and was significantly higher for ablative techniques (Mean RFS 10,4 months) than non ablative techniques (Mean RFS 17,6 months)(Fig.12, Table 14).

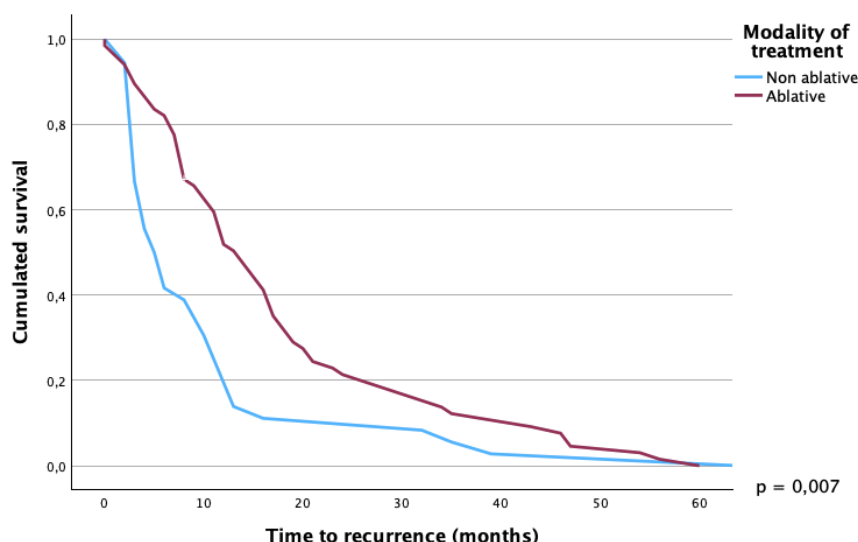


Figure 12 – Recurrence free survival after first treatment

Table 14 – Mean and median RFS after first treatment

	Mean RFS (months)	Median RFS (months)
Non ablative therapy	10,4	5
Ablative therapy	17,6	14
Global	15,1	11

p was found 0,007 using log rank test

After liver transplant, RFS was comparable in both groups, evaluated at 55,9 months. After a follow up of 5 years, RFS was 93,4% in patients first treated by non ablative therapies, and 87,9% in patients treated with ablative therapies (Fig. 13).

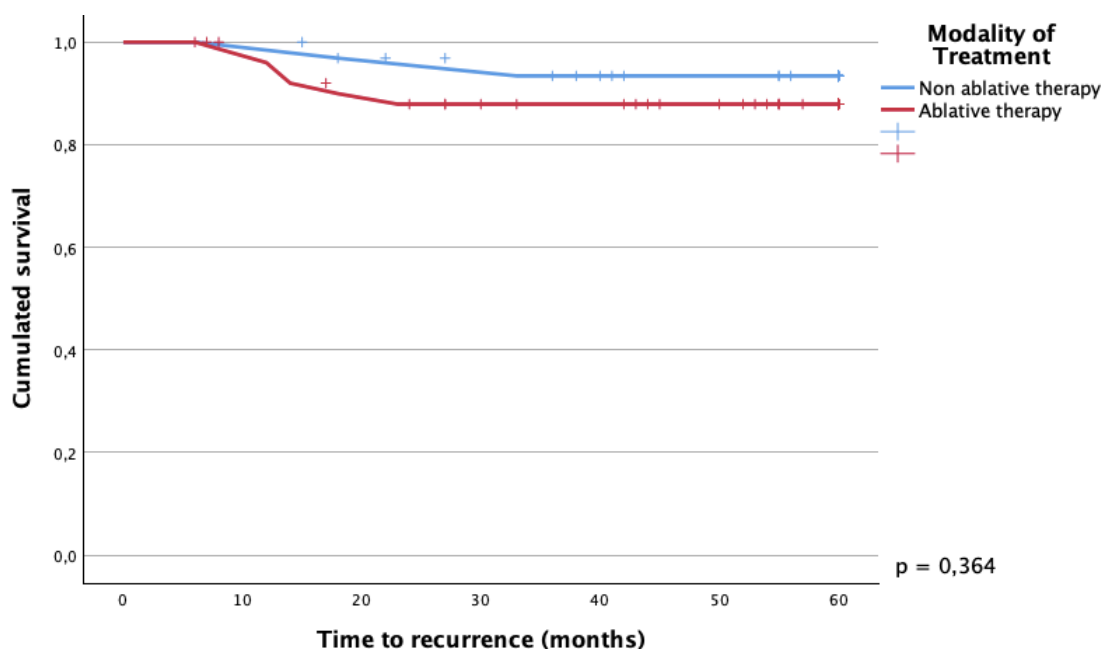


Figure 13 – Recurrence free survival after liver transplant regarding modality of treatment.

Two patients presented with recurrence in the non ablative therapy group, and six in the ablative therapy group. For each patient, pathological findings on explanted liver or resected nodule (if resection was performed prior to LT), treatment of recurrence, and recurrence related death, are listed in table 15.

Table 15 – Recurrences after liver transplant

	Patient	Pathological findings	Time to recurrence since LT (months)	Treatment	Death
Non ablative therapy	1	Explanted liver : 2 nodules, 30 mm, No MVI, WD	33	Nexavar, radiotherapy	Yes, related to HCC
	2	Explanted liver : 2 nodules, 33 mm, MVI, PD	18	Chemotherapy, radioembolisation	Yes, related to HCC
Ablative therapy	1	Resected nodule : MVI, PD Explanted liver : no nodule	23	Nexavar	Yes, related to HCC
	2	Resected nodule : No MVI, WD Explanted liver : 2 nodules, 20 mm, no MVI, ID, <i>resection of nodules of carcinomatosis during LT</i>	0	Surgery, Nexavar	Yes, myocardial infarction, no recurrence at death.
	3	Resected nodule : No MVI, WD Explanted liver : 1 nodule, 14 mm, no MVI, WD	12	Nexavar	Yes, related to HCC
	4	Resected nodule : No MVI, ID Explanted liver : 6 nodules, 30 mm, ID, no MVI	12	Resection	Alive at last update without recurrence (67 months post LT)
	5	Explanted liver : 2 nodules, 70 mm, MVI, ID	14	Resection + TACE	Yes, related to HCC
	6	Explanted liver : 3 nodules, 36 mm, no MVI, ID	18	Resection of carcinomatosis, RF of liver nodule, Sorafenib	Alive at last update with recurrence (66 months after LT)

MVI = microvascular invasion; PD = poor differentiation; WD = well differentiation; ID = intermediate differentiation

Complications :

Proportion of severe complications $\geq$ II in Clavien Dindo Classification was comparable in both groups, around 6%.

In non ablative therapies, complications were cholecystitis and severe bradycardia.

In ablative therapies, one patient died from post operative liver failure, and other complications were pneumonia, hematoma of the abdominal wall, prostatitis and pneumothorax.

Access to liver transplant :

There was no difference in terms of access to liver transplant regarding modality of first treatment between groups, as shown in Figure 14, but waiting time between first treatment and LT was significantly longer for ablative therapy (28 months) than non ablative therapy (18 months) (Fig. 15).

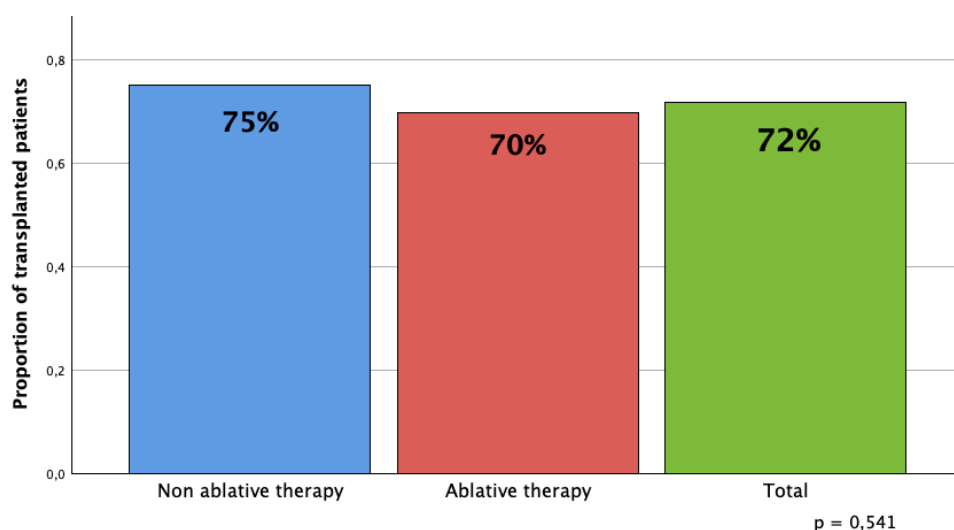


Figure 14 – Access to liver transplant regarding treatment modality

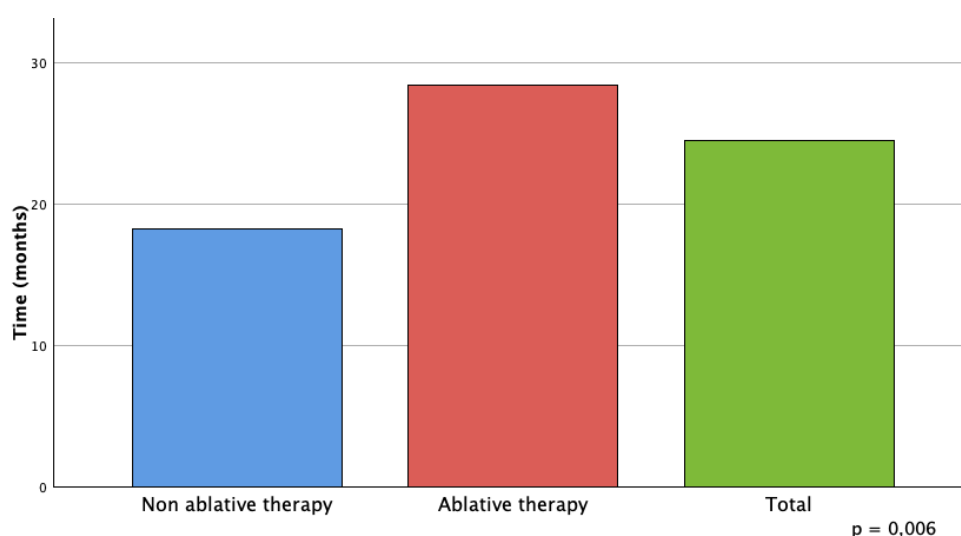


Figure 15 – Waiting time from first treatment to liver transplant regarding treatment modality

Outcome of non transplanted patients :

Thirty four patients (28,3%) were not transplanted at last update. Outcome of these patients are listed in table 16.

Drop out for aggravation	Metastatic progression	14
	Cirrhosis decompensation	2
Drop out for amelioration		9
Other causes of drop out	Post resection liver failure	1
	Death from pneumonia	1
	Pursuit of alcohol consumption	1
	Lost of follow up	1
Still on waiting list		5

Table 16 – Outcome of non transplanted patients.

In patients dropped out for aggravation, 13 patients died from HCC progression, 2 died from cirrhosis decompensation, and one is still alive at last update, 26 months after resection of a solitary lung recurrence. In this subgroup, mean OS after diagnosis was 36,4 months, and median OS 31 months.

In patients dropped out for amelioration, 5 patients finally died for HCC progression. In this subgroup, mean OS after diagnosis was 80,1 months, and median OS 78,5 months.

Among patients dropped out for other causes, 3 died, and one was lost of follow up.

Five patients are still waiting for liver transplantation.

Discussion

Limits of our study :

Our results have to be discussed taking in consideration some bias.

Groups are constituted with patients who did not receive exactly the same treatment : in non ablative therapies, tumor was destroyed using antimitotic agents, such as radiations (cyberknife) and cytotoxic drugs (chemoembolization), and in ablative therapy, lesion was surgically removed or destroyed by heat (thermo ablation).

Concerning ablative therapies, Kim and al.³⁹ found that resection and thermo ablation had comparable 5 years OS, but lower RFS for thermo ablation in small lesions (< 3 cm). Our primary outcome was overall survival, so we can consider those 2 techniques comparable for small nodules.

There is no study comparing chemoembolization and cyberknife, but 2 years survival was found equivalent in transplantable HCC, respectively 63%⁴² and 70%⁴⁴. Our goal was not to compare these 2 techniques, but to compare non ablative versus ablative therapy in small solitary nodules : at our knowledge, these 2 techniques were not evaluated in this indication.

Radioembolization is an emerging therapy, now available as a bridging therapy. In our cohort, there isn't any patient treated with radioembolization, because this technique was not available during inclusion period.

Our study is designed retrospectively, so patients were not randomly assigned to each groups. Assignment in one or other group was discussed previously in pluridisciplinary board, and patients received treatments following specialists opinions. We are aware of the existence of a selection bias.

When a patient presented with recurrence, we did not evaluate the impact of the choice of the treatment for recurrence : this could result in a confounding factor.

All treatments were discussed, and administered in one hospital center and even if our practices are superposable to those of most centers, a center effect bias can't be ruled out.

Strengths of our study :

At our knowledge, in 2023, there is no study in literature comparing all modalities of HCC treatments in a large cohort, with comparable groups. We also have a median follow up of 79,4 month after diagnosis, and 61 months after LT in transplanted patients.

More over, our results are consistent with those found in literature, with similar rates of survival after liver transplant, ranging from 63 to 80%⁴².

Analysis of results :

Initial comparability of patients was obtained for general characteristics, but differences were found concerning tumoral characteristics, and underlying liver disease.

We found that rate of portal hypertension (PHT) was higher in group “ non ablative therapy” than in “ablative therapy” group (75% versus 49%). This is consistent with the findings of Allaire and al⁴⁷, and Berzigotti and al⁴⁸, who found a link between PHT and death in 5 years following surgery, and between PHT and cirrhosis decompensation, even in patients with a score of Child Pugh A. Considering those data, and for lesions non easily accessible in laparoscopy, patients with PHT were more often referred to a non ablative therapy. However, PHT is not a formal contra indication to ablative treatment : in this group, 49% of patients had PHT, and in these patients, mostly superficial lesions were resected.

More over, a significant difference was found between groups concerning distance of the lesions from capsula : in the “ablative therapy” group proportion of superficial lesions was significantly higher than other group. This link isn't reported, at our knowledge, and should be interpreted carefully : subcapsular lesions are more easily accessible for laparoscopic resection and thermo ablation, and deep lesion even if small, are sometimes unresectable, or resectable only if a major hepatectomy is performed : this is the reason why subcapsular lesion are referred to surgeons more than radiologists for embolization or radiotherapists for cyberknife.

Also, a difference was found in anatomical localization of nodules between groups : patients referred to surgery or thermo ablation had a higher proportion of lesions located in left lobe and anteromedian segments. As emphasized by Fuks and al, and Coletta in 2017^{67,68} those localizations seems more suitable for laparoscopic resections, and most of resected patients had laparoscopy.

Finally, all differences concerning baseline characteristics were expected differences, and allocation of one or other treatments depends on those characteristics : a patient with a solitary nodule in posterior segments, away from capsula with PHT isn't the best candidate for surgery or thermo ablation, while a solitary subcapsular nodule in left lobe or anterior segments, without hypertension, will be a good candidate for ablative technics.

Overall survival in intention to treat was found comparable in both groups, estimated at 79,5% at 5 years. After LT, OS were also comparable, evaluated at 79,2% for ablative therapies, and 86,6% in non ablative therapies. There is, at our knowledge in 2023, no comparisons between ablative and non ablative therapies for solitary nodules. However, in

2017, Gyori and al⁶⁹ compared TACE and thermoablation, in patients with more than one nodule (2,3 nodules), and didn't find any difference in terms of OS at 3 years (59%) and 5 years (50%) in intention to treat. These data partially support our findings, but further investigations, especially Randomized Controlled Trials are required to conclude. There was a higher rate of survival, even if non significative, in non ablative groups, but this difference isn't reliable to HCC evolution : in our cohort patients died essentially from cardiovascular events and others cancers.

One of our secondary outcomes was recurrence free survival after first treatment, and after LT, regarding treatment modality. RFS at 5 years after liver transplant was comparable in both groups, estimated at 93,1% in patients treated with TACE or cyberknife, and 87,9% in patients treated surgically or with thermoablation. These rates of survival are consistent with those expected in liver transplant (< 20% recurrence after 5 years of follow up)¹⁰.

Interestingly, recurrence free survival was found significantly better in ablative therapies than non ablative therapies, with a median RFS of 14 months versus 5 months. Waiting time to LT was longer in ablative therapy (28 months versus 18 months), and rate of drop out for aggravation was similar in both groups. It appears than ablative therapies, in this population, can't avoid, but can delay recurrence. Poon et al⁵⁵ studied resection of small solitary HCC in a strategy of resection followed by salvage liver transplant, and recurrence rates were around 50% at 3 years, and Fuks et al⁶⁴ found similar results, with a median RFS around 16 months after resection. Scatton and al⁴⁹ found a 1 year RFS around 56%, consistent with our findings, and defined 2 groups : one of good prognosis, without microvascular invasion (MVI), and with a good differentiation, and the other of bad prognosis, with low differentiation and MVI.

Histopathological findings are necessary to determine prognosis, and choose the best strategy : a tumor with good histological characteristics is suitable for surgery, and in case of recurrence, salvage LT can be proposed, as described by Cherqui and al⁵⁰. In patients with bad histological characteristics, LT "de principe" is an option⁶¹. When a patient with good liver function is referred for HCC, resection should be discussed, even for a nodule < 3 cm suitable for thermo ablation, in order to collect information concerning tumor biology.

Conclusion :

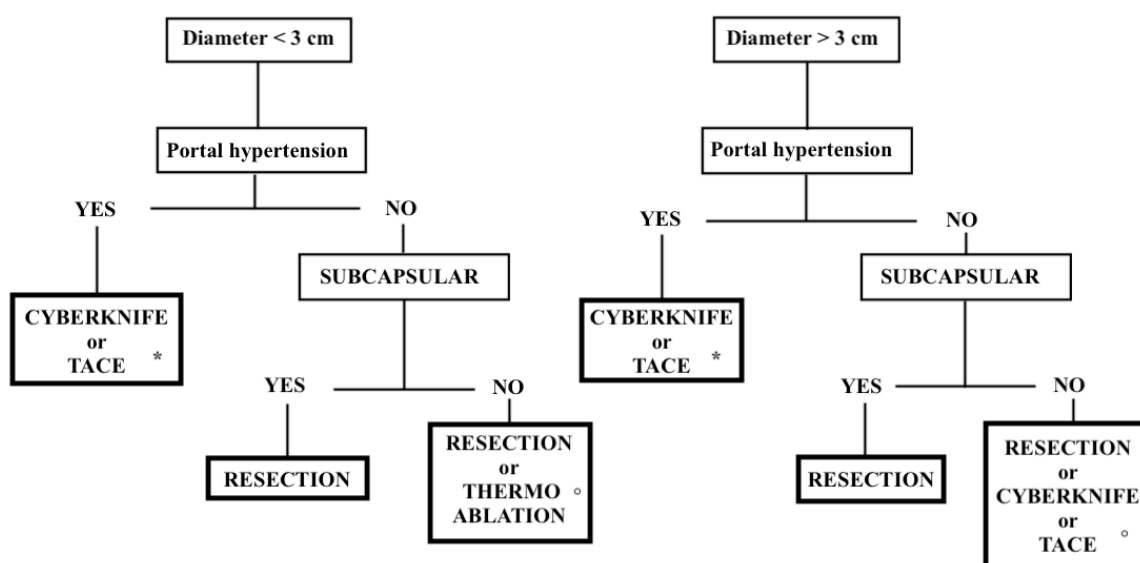
In solitary nodules of HCC < 5 cm occurring in cirrhotic patients with preserved liver function (CP A), ablative therapy has to be considered if technically possible. Following ablative therapies, RFS is longer than non ablative therapies, and waiting time to liver transplant is prolonged.

Strategy including ablative therapy is consistent with actual context of graft shortage, and prolonged waiting time in list. It can be used safely, compared to strategies using non ablative therapies, in terms of overall survival and recurrence free survival after liver transplant.

In case of portal hypertension, or if HCC nodule is located in postero lateral segments, or far away from capsula, non ablative therapies remain a good option.

A proposition of management for small solitary nodules is summarized in Figure 16.

Figure 16 – Proposition for management of solitary nodule of hepatocarcinoma < 5 cm in cirrhotic patients Child A5/A6



* In these situations, resection has to be considered and discussed in subcapsular lesions, if PHT is moderate

° In these situations, the best option is determined by anatomic localization (« easy segments »), history of abdominal surgery, but resection has to be privileged, then thermoablation if diameter is < 3 cm

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

- (1) Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. **Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides.** Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 372 p.
- (2) McHugh P, Gilbert J, Santiago V, Koch A, Dinesh Ranjan D, Gedaly R. **Alpha-fetoprotein and tumour size are associated with microvascular invasion in explanted livers of patients undergoing transplantation with hepatocellular carcinoma.** HPB 2010, 12, 56–61
- (3) Pol S, Mallet V, Vallet-Pichard A, Fontaine H, Sogni P, Perret C, Terris B, Cavard C. **Carcinome hépatocellulaire et hépatocarcinogenèse virale.** EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hépatologie, 7-005-A-50, 2010.
- (4) Bouvier V, Nousbaum J-B, Bouvier A-M, Lecoffre C, Lafay L, Mounier M et al. **Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 – Foie.** Boulogne-Billancourt : Institut national du cancer, septembre 2020, 12 p.
- (5) European Association for the Study of the Liver. **EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma.** J Hepatol (2018)
- (6) Blanc JF, Debaillon-Vesque A, Roth G, Barbare JC, Baumann AS, Boige V, Boudjema K, Bouattour M, Crehange G, Dauvois B, Decaens T, Dewaele F, Farges O, Guiu B, Hollebecque A, Merle P, Selves J, Aparicio T, Ruiz I, Bouché O. **Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD); (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, AFEF, SIAD, SFR/FRI).** Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2021 Mar;45(2):101590.
- (7) P. Caillet, F. Balusson, J. Barbare, N. Ganne-Carrie, E. Oger, O. Ganry. **Le dépistage précoce du carcinome hépatocellulaire chez les patients cirrhotiques est sous-optimal en France.** EPICLIN 2020 / Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique 68 (2020) S97–S118
- (8) Rosa I, Denis J, Renard P, Lesgourgues B, et al. **A french multicentric longitudinal descriptive study of hepatocellular carcinoma management (THE CHANGH COHORT): preliminary results.** Abstract 586. EASL 2010.
- (9) Rudler M, Thevenot T. **Cirrhose** [En ligne] . Site du Conseil National Professionnel d'Hépatogastro Entérologie, 2018 [Consulté le 10/01/2022].
Disponible sur : <https://www.cnp-hge.fr/cirrhose/>
- (10) Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al.; for Liver Transplantation French Study Group. **Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria.** Gastroenterology 2012;143:986-994.
- (11) Kim Y. et al. **Downstaging therapy followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria.** Liver Transplantation (Juillet 2017)
- (12) C. Duvoux. **Transplantation et Carcinome Hépatocellulaire.** [En ligne]. Site de l'Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro Entérologie, 2016 [Consulté le 11/01/2022]
Disponible sur : https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/transplantation-et-carcinome-hepatocellulaire/

- (13) *Lin S, Hoffmann K, Schemmer P. Treatment of Hepatocellular Carcinoma : A systematic review.* Liver Cancer 2012 ;1 :144-158
- (14) *Fares N, Peron JM, Epidemiology, natural history and risk factors of hepatocellular carcinoma,* La Revue du Praticien 2012 Feb ;Vol.63 (2),pp 216-7,220-2
- (15) *Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S, Sposito C, et al Liver Transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (xxl) : a randomised, controlled, phase 2b/3 trial,* The Lancet Oncology 2020 Jul ; Vol 21, pp 947-56
- (16) *Sulpice L, Desfourneaux V, Rayar M, Meunier B, Lakehal M, Bentabak K, et al. Techniques de transplantation hépatique chez l'adulte.* EMC - Techniques chirurgicales - Appareil digestif 2013;8(2):1-27 [Article 40-790].
- (17) *Restoux A, Paugam-Burtz C. Anesthésie-réanimation pour chirurgie hépatique et transplantation hépatique.* EMC - Anesthésie-Réanimation 2015;12(1):1-20 [Article 36-562-A-10].
- (18) *Agence de la Biomédecine. Guide du Score Foie.* Version V3 du 08/04/2019)
- (19) *Agence de la Biomédecine. Rapport Annuel Médical et Scientifique de la greffe hépatique en France.* 2020
- (20) *Nathani P, Gopal P, Rich N. et al. Hepatocellular Carcinoma tumour volume doubling time : a systemic review and meta analysis.* Hepatology 2020 April ; 0 :1-7
- (21) *Castaing D., Veilhan L.-A. Anatomie du foie et des voies biliaires.* EMC (Elsevier SAS, Paris), Techniques chirurgicales - Appareil digestif, 40-760, 2006.
- (22) *Couinaud C. Liver Anatomy :Portal (and Suprahepatic) or Biliary Segmentation.* Digestive Surgery,1999 ;16:459-467
- (23) *Castaing D., Cotta F. Perdigao, Salloum C. Conduite générale des hépatectomies par laparotomie.* EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Techniques chirurgicales - Appareil digestif, 40-761, 2011.
- (24) *Prodeau, M., Drumez, E., Duhamel, A., Vibert, E., Farges, O., Lassailly, G., Mabrut, J- Y., Hardwigsen, J., Régimbeau, J-M., Soubrane, O., Adam, R., Pruvot, F-R., Boleslawski, E., An Ordinal Model to Predict the Risk of Symptomatic Liver Failure in Patients with Cirrhosis undergoing Hepatectomy,* Journal of Hepatology (2019),
- (25) *Vigano L, Laurent A, Tayar C. The learning curve in laparoscopic liver resection: improved feasibility and reproducibility.* Ann Surg ^[L]_[SEP]2009;250:772–82. ^[L]_[SEP]
- (26) *Fuks D, Tranchart H, Gayet B. Hépatectomies par abord cœlioscopique.* EMC - Techniques chirurgicales - Appareil digestif 2017;12(3):1-12 [Article 40-768].
- (27) *Laurent A, Cherqui D, Lesurtel M. Laparoscopic liver resection for subcapsular hepatocellular carcinoma complicating chronic liver disease.* ^[L]_[SEP]Arch Surg 2003;138:763–9. ^[L]_[SEP]
- (28) *Solaini L, Bocchino A, Cuchetti A, et al Anatomic Laparoscopic liver resection in the scenario of the hepatocellular carcinoma. A systematic review and meta-analysis.* Journal of laparoscopic & advanced surgical techniques 2020 ;10:1076-81

- (29) *Coletta et al* **Laparoscopic Liver Surgery: What Are the Advantages in Patients with Cirrhosis and Portal Hypertension? Systematic Review and Meta-Analysis with Personal experience.** Journal of laparoscopic & advanced surgical techniques 2020 ;10:1054-65
- (30) *Morise Z.*, **Developments and perspectives of laparoscopic liver resection in the treatment of hepatocellular carcinoma.** Surgery today 2019 ;49 :649-655
- (31) *Castaing D., Salloum C.* **Résections segmentaires hépatiques par laparotomie.** EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Techniques chirurgicales - Appareil digestif, 40-765, 2011.
- (32) *Castaing D., Salloum C.* **Techniques des hépatectomies par laparotomie.** EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Techniques chirurgicales - Appareil digestif, 40-763, 2011.
- (33) *K.-C. Lim, P. K.-H. Chow, J. C. Allen, F. J. Siddiqui, E. S.-Y. Chan, and S.-B. Tan* **Systematic review of outcomes of liver resection for early hepatocellular carcinoma within the Milan criteria.** British Journal of Surgery 2012; **99**: 1622 – 1629
- (34) *B. Bae, K. Kang, S. Kyu Song, C.-W. Chung, Y. Park.* **Is partial hepatectomy a curable treatment option for hepatocellular carcinoma accompanied by cirrhosis? A meta-analysis and cure model analysis.** Ann Hepatobiliary Pancreat Surg 2022;26:47-57
- (35) *J.-M. Régimbeau, O. Farges, B. Yong Shen, A. Sauvanet and J. Belghiti.* **Is surgery for large hepatocellular carcinoma justified ?** Journal of Hepatology, 1999; 31: 1062-1068
- (36) *Prud'homme C, Al Ahmar M, de Baere T.* **Traitements des tumeurs malignes hépatiques guidés par l'imagerie.** EMC - Radiologie et imagerie médicale - abdominale - digestive 2020;38(4):1-20 [Article 33-665-A-15].
- (37) *S. Gruttadauria, D. Pagano, A. Tropea, D. Cintorino, L. Castellana, P. Bonsignore, C. Ricotta, G. Piccolo, G. Vizzini, A. Luca.* **Laparoscopic Approach for Thermoablation Microwave in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Single Center Experience.** Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Volume 26, Number 10, 2016
- (38) *D.H. Lee, J.M. Lee, J.Y. Lee, S.H. Kim, J.H. Yoon, Y.J. Kim, J.K. Han, B.I. Choi.* **Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as First-line Treatment: Long-term Results and Prognostic Factors in 162 Patients with Cirrhosis.** Radiology:Volume 270: Number3- March 2014
- (39) *G.-A. Kim, J.H. Shim, M.-J. Kim, S.Y. Kim, H.J. Won, Y.M. Shin, P.N. Kim, K.-H. Kim, S.-G. Lee and H.C. Lee.* **Radiofrequency ablation as an alternative to hepatic resection for single small hepatocellular carcinomas.** British Journal of Surgery 2016; 103: 126–135
- (40) *E. Rio, F. Mornex, P. Maingon, D. Peiffert, L. Parent.* **Hepatic tumours and radiotherapy.** Cancer/Radiothérapie 26 (2022) 266–271
- (41) *Huguet F, Haberer-Guillerm S, Monnier L.* **Radiothérapie.** EMC - Traité de Médecine Akos 2014;9(2):1-6 [Article 2-0150]
- (42) *M.D. Shanker, P. Moodaley, W. Soon, H.Y. Liu, Y. Y. Lee, and D. Pryor.* **Stereotactic ablative radiotherapy for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of local control, survival and toxicity outcomes.** Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology 2021; Volume 65-7:956-868
- (43) *Fron C, Blanc JF.* **Carcinome hépatocellulaire.** EMC - Traité de Médecine Akos 2018;13(1):1-9 [Article 4-0400]

- (44) *J. M. Llovet, M.I. Real, X. Montaña, R. Planas, S. Coll, J. Aponte, C. Ayuso, M. Sala, J. Muchart, R. Solà, J. Rodés, J. Bruix. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. Lancet 2002; 359: 1734–39*
- (45) *Affonso BB, Galastrri 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; Vol.25(37): 5687-5701*
- (46) *Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fabrega J, Burrel M, Garcia Criado A, Kelley RK, Galle PR, Mazzaferro V, Salem R, Sangro B, Singal AG, Vogel A, Fuster J, Ayuso C, Bruix J. BLCC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update. Journal of Hepatology. 2022. Vol.76:681-693*
- (47) *Allaire M, Goumard C, Lim C, Le Cleach A, Wagner M, Scatton O. New frontiers in liver resection for hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology 2020; Vol.2(4):100134 1-14*
- (48) *Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bosh J, Bruix J. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis : a systematic review and meta analysis. Hepatology 2015; Vol.61(2):526-536*
- (49) *Zheng J, Kul D, Gönen M, Balachandran VP, Kingham T.P, Allen PJ, D'Angelica MI, Jarnagin WR, DeMatteo RP. Actual 10 years Survivors after resection of hepatocellular carcinoma. Annals of surgical oncology. 2017; Vol.24(5):1358-1366*
- (50) *Cherqui D, Laurent A, Mocellin N, Tayar C, Luciani A, Van Nhieu JT, Decaens T, Hurtova M, Memeo R, Mallat A, Duvoux C. Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma : long term survival and role of secondary liver transplantation. Annals of Surgery. 2009; Vol.250(5):738-746*
- (51) *Scatton O, Goumard C, Cauchy F, Fartoux L, Perdigao F, Conti F, Calmus Y, Boelle PY, Belghiti J, Rosmorduc O, Soubrane O. Early and resectable HCC: definition and validation of a subgroup of patients who could avoid liver transplantation; primary resection for HCC in “Good prognosis” patients subgroup. Journal of Surgical Oncology. 2015; Vol.111(8):1007-1015*
- (52) *Adam R, Bhangui P, Vibert E, Azoulay D, Pelletier G, Duclos-Vallée JC, Samuel D, Guettier C, Castaing D. Resection or transplantation for early hepatocellular carcinoma in a cirrhotic liver : does size define the best oncological strategy ? Annals of surgery. 2012; Vol.256(6):883-891*
- (53) *Vitale A, Cucchetti A, Qiao G.L, Cescon M, Li J, Ramirez Morales R, Frigo AC, Xia Y, Tuci F, Shen F, Cillo U, Pinna AD. Is resectable hepatocarcinoma a contraindication to liver transplantation? A novel decision model based on “number of patients needed to transplant” as measure of transplant benefit. Journal of Hepatology, 2014. Vol.60(6):1165-1171*
- (54) *Sapisochin G, Castells L, Dopazo C, Bilbao I, Minguez B, Lazaro JL, Allende H, Balsells J, Caralt M, Charco R. Single HCC in cirrhotic patients: liver resection or liver transplantation? Long term outcome according to an intention to treat basis. Annals of Surgical Oncology, 2013. Vol.20 (4):1194-1202*
- (55) *Poon R, Fan S, Lo CM, Liu CL, Wong J. Long term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implication for a strategy of liver transplantation. Annals of Surgery. 2002 Vol.235(3):373-382*

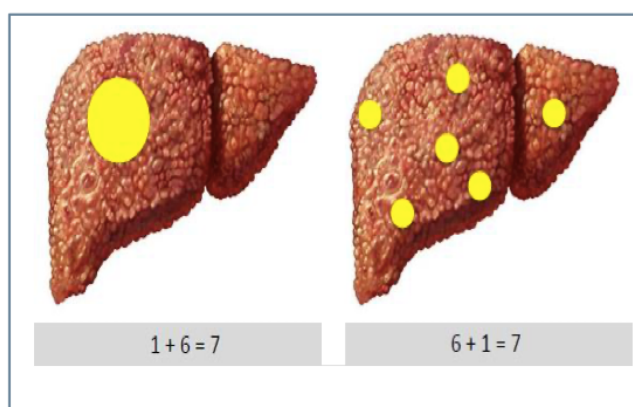
- (56) *Fukami Y, Kaneoka Y, Maeda A, Kumada T, Tanaka J, Akita T, et al.* **Liver resection for multiple hepatocellular carcinomas: a Japanese nationwide survey.** *Annals of Surgery* 2019. Vol.272(1):145–154.
- (57) *Chan MY, She WH, Dai WC, Tsang SHY, Chok KSH, Chan ACY, et al.* **Prognostic value of preoperative alpha-fetoprotein (AFP) level in patients receiving curative hepatectomy- an analysis of 1,182 patients in Hong Kong.** *Transl Gastroenterol Hepatol* 2019;4:52.
- (58) *Shi Jie, Lai Eric CH, Li N, Guo WX, Xue J, Lau WY, Wu MC, Cheng SQ.* **Surgical Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus.** *Annals of Surgical Oncology.* 2010 Vol.17(8):2073-2080.
- (59) *Lu WP, Dong JH.* **Hepatectomy for hepatocellular carcinoma in the era of liver transplantation.** *World J Gastroenterol* 2014; 20(28): 9237-9244
- (60) *Jiao S, Li g, Zhang D, Xu Y, Liu J, Li G.* **Anatomic versus non anatomic resection for hepatocellular carcinoma, do we have an answer ? A meta analysis.** *International Journal of Surgery.* 2020 Vol.80:243-255
- (61) . *X. Feng, Y. Su, S. Zheng, et al.,* **A double blinded prospective randomized trial comparing the effect of anatomic versus non-anatomic resection on hepatocellular carcinoma recurrence, HPB,** 2017, pp. 667-674.
- (62) *Shi M, Guo RP, Lin XJ, Zhang YQ, Chen MS, ZhangCQ, Lau WY, Li JQ.* **Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma : a prospective randomized trial.** *Annals of Surgery.* 2007 Vol.245(1):36-43
- (63) *Menahem B, Lubrano J, Duvoux C, Mulliri A, Alves A, Costentin C, Mallat A, Launoy G, Laurent A.* **Liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma in intention to treat : an attempt to perform an ideal meta analysis.** *Liver Transplantation.* 2020 Vol.23(6):836-844
- (64) *Fuks D, Dokmak S, Paradis V, Diouf M, Durand F, Belghiti J.* **Benefit of Initial Resection of Hepatocellular Carcinoma Followed by Transplantation in Case of Recurrence: An Intention-to-Treat Analysis.** *Hepatology.* 2012. Vol.55(1):132-140
- (65) *Tampaki M, Papatheodoridis GV, Cholongitas E.* **Intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after resection : an update.** *Clinical Journal of Gastroenterology.* 2021. Vol.14(3):699-713
- (66) *Tribillon E, Barbier L, Goumard C, Irtan S, Perdigao Cotta F, Durand F, Paradis V, Belghiti J, Scatton O, Soubrane O.* **When should we propose liver transplant after resection of hepatocellular carcinoma? A comparison of salvage and de principe strategies.** *Journal of gastrointestinal surgery.* 2016. Vol.20(1):66-76
- (67) *Fuks D, Aldrighetti L, R Jiao L, Wakabayashi G, Limongelli P.* **Laparoscopic management of hepatocellular carcinoma : a critical reappraisal.** *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2017;4:203-205
- (68) *Coletta M, Nicolini D, Benedetti Cacciaguerra A, Mazzocato S, Rossi R, Vivarelli M.* **Bridging patients with hepatocellular cancer waiting for liver transplant: all the patients are the same?** *Transl Gastroenterol Hepatol* 2017;2:78.
- (69) *Gyori G, Felsenreich DM, Silberhumer G, Soliman T, Berlakovich G.* **Multimodality locoregional treatment strategies for bridging HCC patients before liver transplantation.** *European Surgery* 2017;Vol.49(5):236-243

ANNEXES

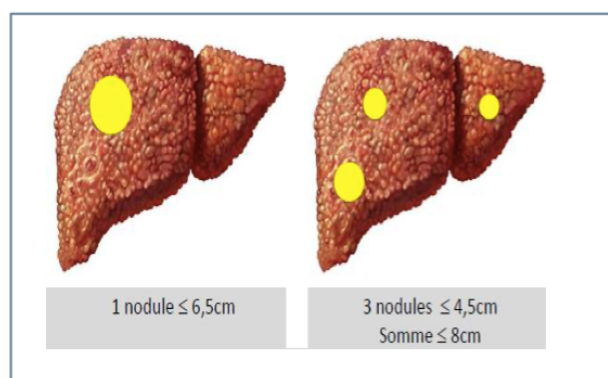
Annexe 1 : Classification TNM du CHC

Tumor (T)	
T1	Tumeur unique ≤ 2 cm sans invasion vasculaire
T2	Tumeur unique ≤ 2 cm avec invasion vasculaire Tumeurs multiples, unilobaires, ≤ 2 cm sans invasion vasculaire Tumeur unique > 2 cm sans invasion vasculaire
T3	Tumeur unique > 2 cm avec invasion vasculaire Tumeurs multiples, unilobaires, ≤ 2 cm avec invasion vasculaire Tumeurs multiples, unilobaires, > 2 cm avec ou sans invasion vasculaire
T4	Tumeurs multiples, plurilobaires. Invasion des gros troncs portes et sus hépatiques.
Node (N)	
N0	Pas de métastase ganglionnaire loco régionale
N1	Métastase ganglionnaire loco régionale
Metastasis (M)	
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase à distance

Annexe 2 : Critères up to seven



Annexe 3 : Critères de San Francisco



Annexe 4 : Classification de Maastricht 2013

Catégorie I	Arrêt circulatoire avant toute réanimation, déclaré décédé à la prise en charge
Catégorie II	Arrêt circulatoire avec massage cardiaque et ventilation mécaniques efficace, sans récupération de l'activité circulatoire
Catégorie III	Décision d'arrêt programmé des thérapeutiques en raison du pronostic.
Catégorie IV	Patients en état de mort encéphalique, avec arrêt circulatoire irréversible au cours de la prise en charge.

Annexe 5 : Recommandations de pratiques cliniques 2022 pour la prise en charge du CHC (EASL) [64]

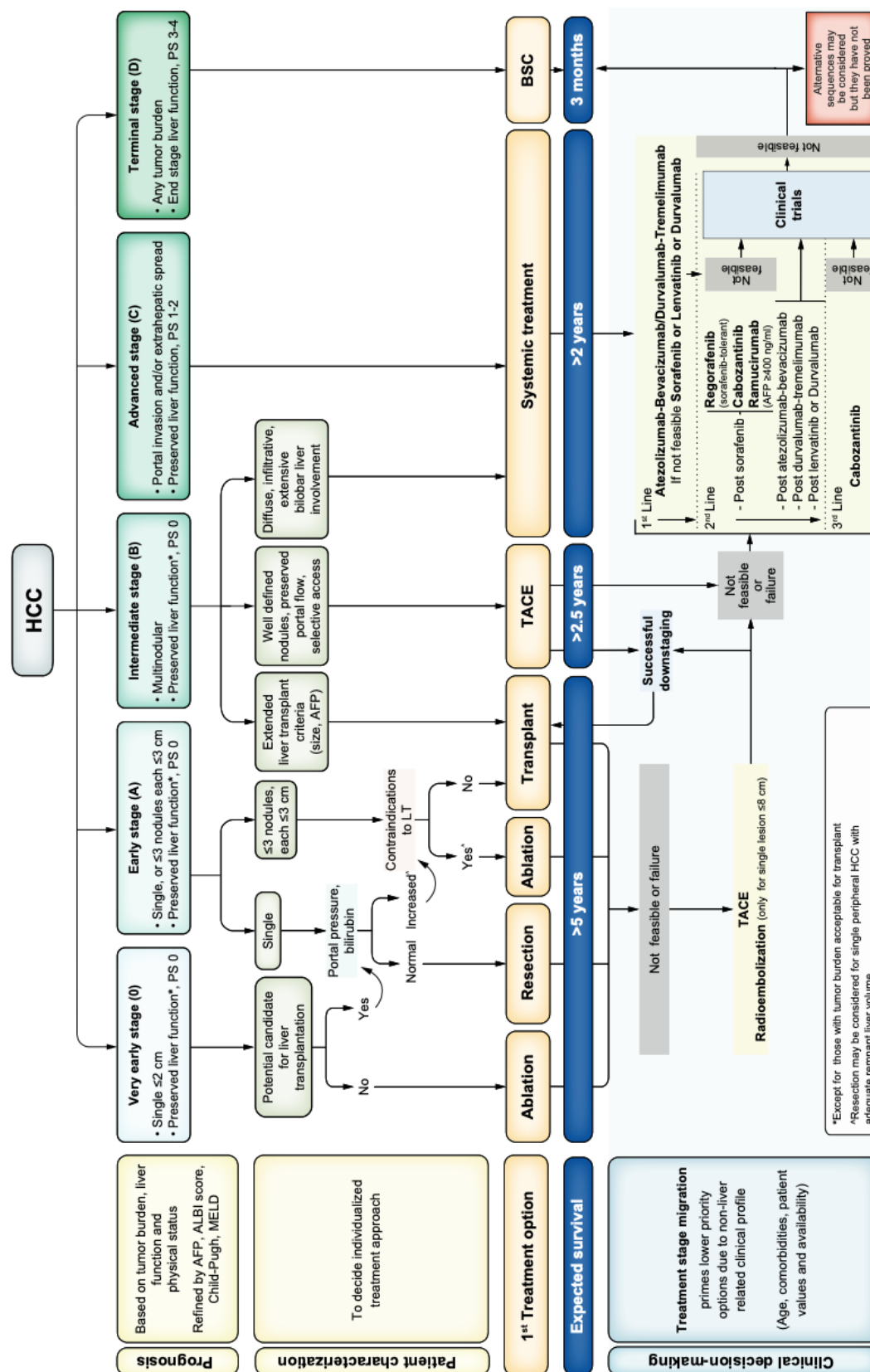


Fig. 1. BCLC staging and treatment strategy in 2022. The BCLC system establishes a prognosis in accordance with the 5 stages that are linked to first-line treatment recommendation. The expected outcome is expressed as median survival of each tumour stage according to the available scientific evidence. Individualised clinical decision-making, according to the available data on November 15, 2021, is defined by teams responsible for integrating all available data with the individual patient's medical profile. Note that liver function should be evaluated beyond the conventional Child-Pugh staging. AFP, alpha-fetoprotein; ALBI, albumin-bilirubin; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC, best supportive care; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; LT, liver transplantation; MELD, model of end-stage liver disease; TACE, transarterial chemoembolisation.

Vu, le Directeur de Thèse



Dr Petru BUCUR
n° RPPS 10100051753
Chirurgie Digestive
Centre de Transplantation Hépatique
Hôpital TROUSSEAU - C.H.R.U. de TOURS
37044 TOURS Cedex 9

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

Bourgeois Axel

87 pages – 16 tableaux – 16 figures

Résumé :

Introduction : Le traitement d'attente du carcinome hépatocellulaire (CHC) pour les malades inscrit sur liste de greffe hépatique peut comporter : la résection, la chimio embolisation, la thermo ablation, la radiothérapie et la radioembolisation. L'objectif de ce traitement d'attente est double : limiter l'évolution du cancer dans l'attente d'un greffon, et dans certaines situations une réduction tumorale (*downstaging*) pour une maladie trop évoluée. Le but de ce travail est d'analyser les résultats de la prise en charge sur la survie globale d'un hépatocarcinome solitaire ≤ 5 cm inscrit sur liste de transplantation hépatique, en intention de traiter.

Matériel et méthode : Tous les patients avec un CHC unique ≤ 5 cm sur cirrhose avec fonction hépatique préservée, inscrit sur liste entre 2010 et 2019 (N = 120) ont été inclus de façon consécutive. Une analyse rétrospective de ces malades, répartis en 2 groupes en fonction du traitement d'attente reçu a été réalisée. Le critère de jugement principal est la survie globale à 3 et 5 ans en intention de traiter.

Résultats : La survie globale en ITT à 3 et 5 ans est de 87,3% et 79,5%, et 87,9% et 81,5% après transplantation. Elle est comparable entre les groupes. La survie sans récurrence à 3 et 5 ans ne diffère pas entre les groupes de patients traités après transplantation hépatique (respectivement 93,4% et 87,9%). La survie sans récurrence après premier traitement, et le temps d'attente jusqu'à la greffe, sont plus longs chez les patients ayant eu un traitement ablatif que non ablatif, sans que le taux de sortie de liste soit plus élevé dans ce groupe.

Conclusion : dans la population de l'étude, il n'y a pas de différence significative en termes de survie globale et sans récurrence à 3 et 5 ans quelle que soit la modalité thérapeutique envisagée. Dans la population des patients qui ont eu un traitement ablatif, le temps d'attente était plus long. Le taux de sortie de liste pour évolution tumorale était similaire parmi les groupes. Les traitements ablatifs, pour les nodules uniques ≤ 5 cm, quand ils sont possibles, vont permettre d'attendre plus longtemps avant la greffe afin de retarder la transplantation.

Mots clés : Carcinome hépatocellulaire, transplantation hépatique, traitement d'attente, résection, chimioembolisation, thermoablation, radiothérapie

Jury :

Président du Jury : Professeur Ephrem SALAMÉ
Directeur de thèse : Docteur Petru BUCUR
Membres du Jury : Professeur Laure ELKRIEF
Docteur Elena FERNANDEZ DE SEVILLA
Docteur Alice ARTUS

Date de soutenance : 12 septembre 2023