Facteurs pronostiques de survie du carcinome hépatocellulaire : approche épidémiologico-chirurgicale

Benjamin Menahem

▶ **To cite this version:**

Benjamin Menahem. Facteurs pronostiques de survie du carcinome hépatocellulaire : approche épidémiologico-chirurgicale. Médecine humaine et pathologie. Normandie Université, 2018. Français. NNT : 2018NORMC427 . tel-01996450

HAL Id: tel-01996450

https://theses.hal.science/tel-01996450

Submitted on 28 Jan 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité RECHERCHE CLINIQUE, INNOVATION TECHNOLOGIQUE, SANTE PUBLIQUE

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Facteurs pronostiques de survie du carcinome hepatocellulaire. Approche épidémiologico-chirurgicale.

Présentée et soutenue par
Benjamin MENAHEM

Thèse soutenue publiquement le 19/12/2018 devant le jury composé de		
Mme ANNE MARIE BOUVIER	Directeur de recherche à l'INSERM, UNIVERSITE DIJON BOURGOGNE	Rapporteur du jury
M. DAVID FUKS	Professeur des universités, UNIVERSITE PARIS 5 UNIVERSITE PARIS DESC	Rapporteur du jury
Mme GIULIANA AMADDEO	Professeur des universités PraticienHosp, Hôpital Henri Mondor	Membre du jury
M. EMMANUEL BOLESLAWSKI	Professeur des universités, UNIVERSITE DIJON BOURGOGNE	Président du jury
M. GUY LAUNOY	Professeur des universités, UNIVERSITE CAEN NORMANDIE	Directeur de thèse
M. ARNAUD ALVES	Professeur des universités PraticienHosp, UNIVERSITE CAEN NORMANDIE	Co-directeur de thèse

Thèse dirigée par GUY LAUNOY et ARNAUD ALVES, Unité de recherche interdisciplinaire pour la prévention et le traitement des cancers

UNIVERSITÉ CAEN NORMANDIE

ED 497 NBISE
Normande de Biologie Intégrative, Santé, Environnement

Anticipe

Au Pr Alexis Laurent, qui, lors de mon stage à l'hôpital Henri Mondor en chirurgie hépatique m'apporté de nombreuses connaissance sur le sujet, une aide sans égale pour l'accès aux bases de données qui ont permis de créer ce travail et pour son humour décapant tout au long de cette thèse.

Au Pr Daniel Azoulay, qui m'accueilli au sein de son équipe chirurgicale et qui m'a apporté une méthode de recherche et de rédaction en plus de son immense expérience chirurgicale.

A toute l'équipe de l'Hôpital Henri Mondor, qui ont collaboré de près pour certains des travaux : Prs Christophe Duvoux, Ariane Mallat et Dr Charlotte Costentin du service d'hépatologie, Pr Alain Luciani du service de Radiologie, Dr Julien Calderaro du service d'anatomopathologie.

Je remercie l'ensemble de mes collègues du service de m'accompagner et m'encourager chaque jour dans cette voie : Drs Yannick Le Roux, Gil Lebreton, Yoann Marion, Julie Francoual, Andrea Mulliri, Adrien Lee Bion

Je remercie ceux qui sont partis mais qui croient encore que je peux y arriver : Drs Barbara Alkofer, Thomas Sarcher, Amar Abdelli, Thomas Gautier, Julie Lequet, Christelle Lartigau, Nicolas Contival

Je remercie mes internes de me faire autant apprendre tout en leur permettant d'apprendre eux aussi : Antoine, Alex, Yassine, Ludo, Mathilde, Hugo, Léopold, Estelle, Jérémie, Caroline, Flavie, Aurore, Marie, Camille G., Camille P., Guillaume A, Nicolas, Daphné, Morgane, Roukaya

Je remercie tout le personnel para-médical des unités 7-20 et 7-10 pour me supporter tous les jours à la visite et ce depuis quelques années déjà (et ce n'est pas fini…)

Je remercie ma secrétaire pour scanner aussi bien mes documents et pour son aide dans la mise en page de cette thèse.

Je remercie tout le personnel du bloc Ouest de m'aider à réussir à opérer mes malades sans faillir…

Je remercie tous mes autres collègues de près ou de loin (Benoît, Karine, Anne-Laure, Marion, Touffik, Fred, Vincent, Frank, Anne-Lise, Marion, Fabienne, Céline, Audrey, Vincent, Marc-Antoine, Axel, Pr Pelage…) avec qui la collaboration est toujours enrichissante.

Je remercie mes deux rapporteurs :

M. le Pr David FUKS, vous me faites l'honneur de juger cette thèse et d'en être le rapporteur. Votre soutien depuis le début de ce parcours est indéfectible et votre parcours est un exemple.

Mme Le Dr Anne-Marie BOUVIER, vous me faites l'honneur de juger cette thèse et d'en être le rapporteur. Votre collaboration de longue date avec notre laboratoire et votre expertise dans le domaine des registres sont des modèles à suivre.

Je remercie aussi mes deux autres examinateurs :

M. Le Pr Emmanuel BOLESLAWSKI, vous me faites l'honneur de juger cette thèse. Votre expertise en chirurgie hépatique et transplantation hépatique dans le domaine du carcinome hépatocellulaire est infaillible. Votre disponibilité, votre gentillesse et votre calme sont des valeurs modèles en chirurgie digestive hépatobilio-pancréatique.

Mme le Dr Giuliana AMADDEO, vous me faites l'honneur de juger cette thèse. Votre expertise en hépatologie et particulièrement sur le carcinome hépatocellulaire ne sont plus à démontrer. Soyez assurée de ma gratitude.

LISTE DES ABREVIATIONS

AASLD= American Association for the Study of Liver Disease
AFEF= Association Française pour l'étude du Foie
AFP= Alfa Foeto Protéine
BCLC= Barcelona Clinic Liver Cancer
CHC = carcinome hépatocellulaire
CE = chimioembolisation
CEL= chimioembolisation lipio-iodée
CIT= contre-indication temporaire
CK= cytokératine
EASL= European Association for the Study of the Liver
ECG = électrocardiogramme
EDI=European Deprivation Index
EFR = explorations fonctionnelles respiratoires
EORTC = European Organisation for Research and Treatment for Cancer
ETT = échographie cardiaque transthoracique
EU-SILC = European Union- Statistics on Income and Living Conditions
HTA = hypertension artérielle
IRIS = Ilôts regroupés pour l'information statistique
IRM = Imagerie par Résonance Magnétique
MELD = Model for End-stage Liver Disease
NASH = Non-Alcoholic Steato Hepatitis
OMS = organisation mondiale de la santé
RCP = Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RF = Radiofréquence
TDM= tomodensitométrie
TH(O) = Transplantation Hépatique (Orthotopique)
TNCD = Thésaurus National de Cancérologie Digestive
VHB = Virus de l'hépatite B
VHC = virus de l'hépatite C
WHO= World Health Organization

LISTES des FIGURES

Figure 1. Tendances chronologiques d'incidence et de mortalité pour la France 1980-2012
Figure 2. Prévalence dans le monde du CHC
Figure 3. Aspect Macroscopique d'un CHC sur foie sain
Figure 4. Aspect Macroscopique d'un CHC multifocal sur foie sain
Figure 5. Aspect macroscopique d'un CHC sur foie de cirrhose
Figure 6. Aspect microscopique d'un CHC bien différencié
Figure 7. Aspect microscopique d'un CHC moyennement différencié
Figure 8. Aspect microscopique d'un CHC peu différencié
Figure 9. Aspect microscopique d'emboles vasculaires
Figure 10. Aspect microscopique d'un CHC avec nécrose tumorale sur foie de cirrhose
Figure 11 A-C. Vue peropératoires par laparotomie d'une hépatectomie droite pour CHC sur foie sain
Figure 12. Vue peropératoire coelioscopique d'une segmentectomie IVb pour CHC sur foie de cirrhose
Figure 13. Vue en radiologie interventionnelle d'une embolisation portale
Figure 14. TDM avant embolisation portale droite d'un CHC
Figure 15. TDM après embolisation portale droite d'un CHC
Figure 16. TDM préopératoire d'un CHC
Figure 17. Aiguille de Radiofréquence
Figure 18. Vue peropératoire d'une radiofréquence
Figure 19. IRM de contrôle post-opératoire d'une radiofréquence d'un CHC sur foie sain
Figure 20. IRM de contrôle post-opératoire d'une radiofréquence d'un CHC sur cirrhose
Figure 21. Vue post-interventionnelle d'une chimioembolisation artérielle

AVANT-PROPOS

Environ 4000 articles sont publiés par an en ayant pour mot-clé « hepatocellular carcinoma » sur Pub Med. Cela dénote de la richesse de la littérature et nous fait comprendre qu'il faudrait plusieurs vies pour tout étudier de cette tumeur, de l'ensemble de ses aspects (clinique, biologique, microscopique, thérapeutique…) propres, des étiologies (alcoolique, virale, obésité …) et des lésions sous-jacentes qui s'y rapportent (fibrose, stéato-hépatite…).

Les connaissances et la prise en charge de cette tumeur ont fait évoluer son pronostic même s'il reste sombre tous stades confondus avec une survie à 10 ans de 4% environ (rapport e-cancer.fr).

L'amélioration des thérapeutiques chirurgicales, médicales et la prise en charge multidisciplinaire dans des centres de références ont fait naître d'autres champs de recherche et d'autres problématiques.

Les connaissances méthodologiques de l'épidémiologie couplées au domaine de la chirurgie digestive peuvent amener à exploiter des données en se posant d'autres types de questions. Ces deux spécialités sont très complémentaires et historiquement liées au CHU de Caen depuis de nombreuses années car le Pr Gignoux a participé activement à la création du registre des tumeurs digestives du Calvados.

Cette thèse est le fruit d'un travail de collaboration étroite entre les services de chirurgie, d'hépatologie, parfois d'autres établissements, et du laboratoire de recherche INSERM U1086 ANTICIPE pour permettre de comprendre autrement la survie des patients porteurs d'un carcinome hépatocellulaire et de chercher des réponses à d'autres questions que celles que les chirurgiens se posent habituellement. C'est l'intérêt de l'approche

épidémio-chirurgicale de cette thèse. Le principe a été d'utiliser des techniques et / ou des approches méthodologiques épidémiologiques et de les appliquer à des questions chirurgicales ; ceci afin d'ouvrir de nouveaux champs de réflexion afin d'améliorer les résultats à long-terme des traitements du carcinome hépatocellulaire.

La prise en charge du carcinome hépatocellulaire (CHC) est étroitement liée à deux techniques chirurgicales que sont la résection et la transplantation hépatique. Ces deux techniques sont les principaux traitements curatifs du CHC. La première partie de ce travail a été de les comparer toutes les deux dans une méta-analyse des données de la littérature. La sélection des patients porteurs d'un CHC et éligible à la transplantation hépatique se fait désormais à l'aide du score AFP élaboré par une équipe française (Duvoux Gastroenterol 2012). La seconde partie de cette thèse s'est intéressée à appliquer cet outil de sélection aux patients qui présentent les critères de sélection de la transplantation hépatique mais qui ont eu une résection chirurgicale et de regarder les résultats à long-terme sur leur survie. Enfin, la dernière partie de cette thèse, qui a fait l'objet du financement de l'Agence de Biomédecine (AOR greffe 2015), a permis d'explorer un aspect socio-économique jamais utilisé dans le cadre de la transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire. En effet, notre équipe a développé un index de défavorisation (qui constitue un agrégat de données individuelles socio-économiques divisant les populations en 5 quintiles de défavorisation) qui n'a jamais été utilisé dans le cadre du CHC et de la transplantation hépatique. L'ensemble de ces travaux a abouti à deux publications indexées et une soumise actuellement.

SOMMAIRE

Remerciements……p.4

Liste des abréviations……p.7

Liste des figures……p.8

Avant-propos……p.9

Sommaire……p.10

Introduction……p.14

1. Le carcinome hépatocellulaire. Définition……p.14
2. Epidémiologie. Histoire naturelle……p.14

2.1 Epidémiologie- Survie du CHC……p.14

2.2 Inégalités socio-économiques et carcinome hépatocellulaire……p.17

2.2.1 Inégalités socio-économiques - Genèse de l'EDI……p.17

2.2.2 Inégalités socio-économiques et chirurgie du CHC……p.26

2.2.3 Inégalités socio-économiques et transplantation hépatique p.27

2.3 Anatomopathologie……p.30

3. Prise en charge thérapeutique……p.36

3.1 Traitements curatifs……p.36

3.1.1 La résection chirurgicale……p.36

3.1.2 La transplantation hépatique……p.49

3.1.3 La radiofréquence……p.51

3.2 Traitements palliatifs……p.53

3.2.1 La chimio-embolisation……p.53

3.2.2 La chimiothérapie……p.56

3.2.3 La radiothérapie et la radioembolisation……..p.56

3.3 Les recommandations actuelles……..p.58

3.3.1 Les recommandations françaises……..p.58

3.3.2 Les recommandations européennes……..p.61

3.3.3 Les recommandations américaines……..p.64

4. Objectifs……p.66

Résultats……p.67

Partie 1 : Survie à long terme du carcinome hépatocellulaire : transplantation hépatique versus résection chirurgicale. ***(Liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma in intention to treat: attempt to perform an ideal meta-analysis).***

Contexte ……p.69

Problématique de l'étude……p.70

Méthodologie……p.71

Principaux résultats obtenus……p.73

Discussion……p.74

Article……p.78

Partie 2 : Survie du carcinome hépatocellulaire : apport de l'AFP-score dans la résection hépatique du carcinome hépatocellulaire unique. ***(Liver Resection for Solitary Oncologically Transplantable Hepatocellular Carcinoma: The Role of AFP-score).***

Contexte ……p.104

Problématique de l'étude……p.105

Méthodologie……p.106

Principaux résultats obtenus……p.108

Discussion……p.109

Article……p.114

Partie 3 : Survie du carcinome hépatocellulaire : étude de l'impact des inégalités socio-économiques sur la survie des patients transplantés pour carcinome hépatocellulaire. ***Socioeconomic deprivation does not impact liver transplantation outcome for hepatocellular carcinoma: a survival analysis from a national database***

Contexte ……..p.140

Problématique de l'étude……p.142

Méthodologie……p.143

Principaux résultats obtenus……p.146

Discussion……p.147

Article ……..p.151

Conclusions- Perspectives……p.177

Bibliographie……p.181

INTRODUCTION

1. Le carcinome hépatocellulaire. Définition

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la première tumeur primitive hépatique. Il se développe majoritairement sur un foie pathologique cirrhotique (80-90% des cas). Il peut néanmoins apparaître plus rarement sur des foies d'hépatopathies non cirrhotiques ou sur des foies sains.

2. Epidémiologie. Histoire Naturelle

2.1 Epidémiologie- Survie du CHC

L'incidence du cancer du foie a beaucoup augmenté entre 1980 et 2005 avant de ralentir sur la période 2005-2012. En 2012, le taux d'incidence standardisé était de 12,1 cas pour 100 000 personnes-années (contre 4,4 en 1980) chez l'homme et de 2,4 cas pour 100 000 personnes-années (contre 0,5 en 1980) chez la femme. L'augmentation initiale d'incidence pouvait s'expliquer en partie par l'augmentation d'incidence des hépatopathies chroniques, qu'elles soient alcooliques, virales ou stéatosique (principaux facteurs de risques de cirrhose, faisant le lit du CHC). (Rapport INCA, www.e-cancer.fr). Plusieurs facteurs semblent expliquer la stabilisation de son incidence depuis quelques années : l'amélioration des traitements antiviraux C et l'accroissement du nombre de cas du virus de l'hépatite C (VHC) guérie même si on constate un développement des cirrhoses sur hépatite virale C guérie (Nahon, Gastroenterology, 2018), et l'amélioration des moyens diagnostiques du CHC et thérapeutiques de la cirrhose (Trinchet, Bull Canc, 2009). D'autres facteurs de risque sont clairement identifiés : une intoxication tabagique chronique, l'hémochromatose, la Maladie de Wilson et d'autres pathologies plus rares. Néanmoins, l'augmentation croissante de l'incidence de l'obésité (15% de la population française est obèse) accroît le développement

de la stéatose hépatique puis de l'évolution vers la stéato-hépatite non alcoolique (NASH en anglais pour Non-alcoholic steato-hepatitis) qui est devenue la deuxième cause de CHC devant l'hépatite virale C même si le risque de CHC est toujours plus élevé chez les patients porteurs d'hépatite virale (Ioannou, PLos One 2018). Il existe de fait de nombreuses causes au CHC qui imposeraient des études d'incidence en fonction de l'étiologie. Selon une étude de population américaine, l'étiologie de la cirrhose expliquerait l'évolution de la mortalité du CHC : en diminution dans les hépatites virales C et a contrario en augmentation dans les stéato-hépatites et dans l'exogénose. (Kim, Hepatology 2018).

Lorsque l'on compare les taux d'incidence standardisée français à ceux du reste du monde, on peut déterminer que les taux d'évolution d'incidence les plus élevés se trouvent en Amérique du Nord, en Océanie et en Europe de L'Ouest. Il existe aussi une diminution des taux d'incidence dans certains pays du Nord de l'Europe (Suède, Pologne). Ces résultats sont à interpréter avec prudence car les périodes d'inclusion des patients ne sont pas les mêmes. (Center M, Canc Epidemiol Biom 2011).

Après avoir présenté les taux d'incidence, nous pouvons nous intéresser à la survie du CHC en présentant les taux de mortalité en France. L'ensemble de ces données sont regroupées dans les rapports établis par les registres des tumeurs (www.e-cancer.fr).

Les taux de mortalité du CHC sont difficiles à interpréter à partir des données de registres, puisque il existe une confusion sur les certificats de décès entre les tumeurs primitives hépatiques et les tumeurs secondaires que sont les métastases d'autres localisations primitives (colon-rectum, pancréas…). Néanmoins, on peut constater que la mortalité diminue au cours des années chez l'homme et qu'elle augmente chez la femme (figure 1) (Rapport e-cancer.fr). Des études étiologiques sont nécessaires pour explorer ces variations de mortalité. En effet, le syndrome métabolique devient une cause majeure avec le

temps par rapport aux hépatites virales en France et la prévalence de l'obésité est supérieure chez la femme (15, 1%) par rapport à l'homme (13,9%) (Rapport INSEE ip1123, www insee.fr).

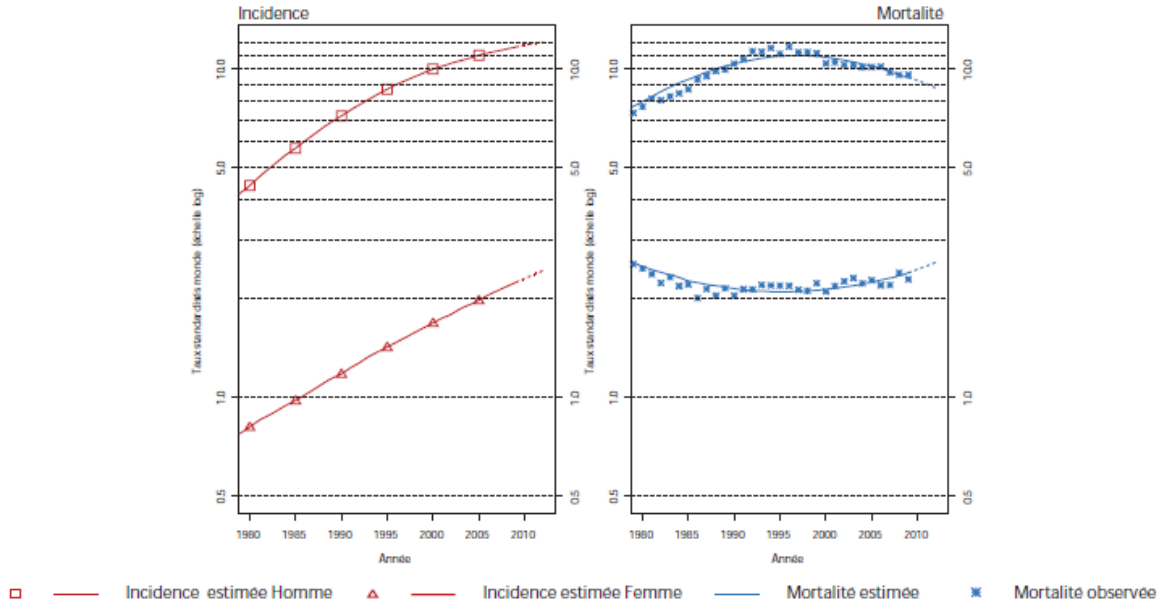


Figure 1 : Tendances chronologiques d'incidence et de mortalité pour la France sur la période 1980-2012 (Rapport e-cancer.fr)

Les données de survie dont on dispose à l'échelle nationale (Rapport e-cancer.fr) regroupent l'ensemble des tumeurs primitives hépatiques (CHC et cholangiocarcinome). Néanmoins, le CHC représente à lui seul 90% des tumeurs primitives hépatiques. La survie observée à 1, 3 et 5 ans était respectivement de 45%, 22% et 13 % pour les hommes et 41%, 20% et 14% pour les femmes. Les données de survie nette donnaient des chiffres de survie presque superposables : 47%, 23% et 15 % à 1, 3 et 5 ans respectivement chez les hommes et 43%, 21% 14% à 1, 3, 5 ans respectivement chez les femmes. Les tendances de survie au cours du temps ont montré que les survies nettes à 1 an, 5 ans et 10 ans se sont améliorées au cours du temps : de 30% en 1989-1993 à 46% en 2005-2010 ; de 7% en 1989-1993 à 15% en 2005-2010 et de 4% en 1989-1993 à 7% en 2005-2010 respectivement. Bien que l'amélioration du

dépistage puisse expliquer l'augmentation de la survie, le pronostic du CHC demeure cependant sombre, ce qui explique que les survies nette et observée soient superposables.

Si l'on compare les données françaises aux données européennes (Lepage C, EJC 2015) et mondiales (Allemani, Lancet 2018) avec les cohortes EUROCARE-5 et CONCORD-3, le taux de survie en France est dans la moyenne européenne avec une survie à 5 ans de 18,4 % sur la période 2010-2014, meilleure que dans les pays du Nord de l'Europe, de l'Est de l'Europe et d'Asie du Sud-est mais comparable à celle en Amérique du Nord.

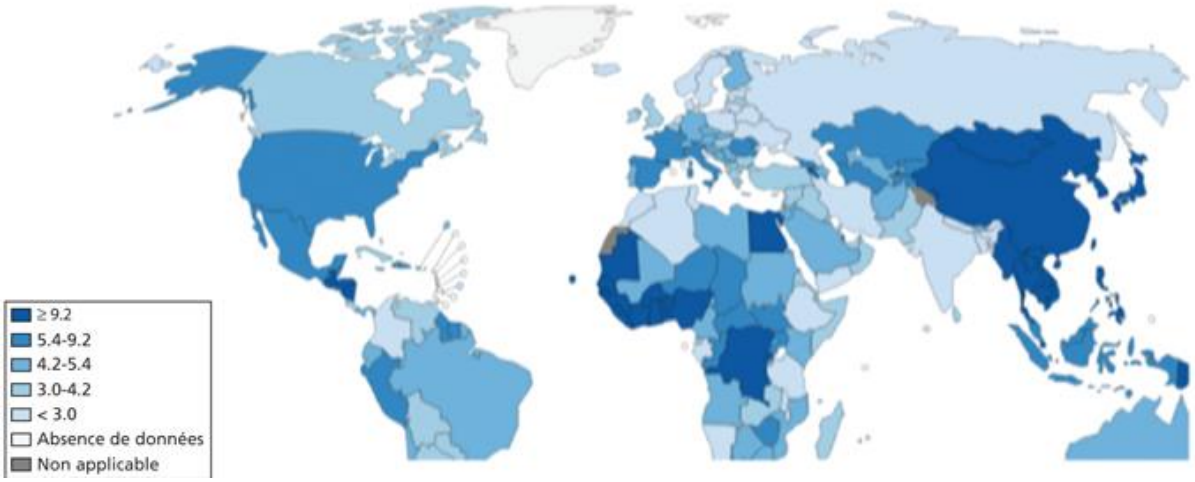


Figure 2. Prévalence dans le monde du CHC

2.2 Inégalités socio-économiques et carcinome hépatocellulaire

2.2.1 Inégalités socio-économiques. Genèse de l'E.D.I

Définition du statut-économique.

Le statut socio-économique d'un patient est une notion multifactorielle. Pour la caractériser, il convient de considérer plusieurs dimensions et elle ne peut être résumée à une seule variable individuelle. Le statut socio-économique résulte de la combinaison de variables fixes (le genre, le niveau d'éducation) et de variables dynamiques (emploi en cours, biens matériels…). Ce statut inclut le plus souvent la triade « éducation, revenus, situation professionnelle ». Il est habituellement considéré que le niveau d'éducation permet aux patients d'être plus réceptifs aux messages et recommandations de santé. Cet indicateur est le plus utilisé en épidémiologie car il est stable tout au long de la vie dès l'instant où les études sont terminées et ne dépend pas de la situation sur le marché du travail. L'indicateur de situation professionnelle peut avoir des conséquences sur la santé (avec des professions à risque et par les ressources variables en fonction des revenus de la situation professionnelle). Enfin, l'indicateur des revenus est un indicateur important en santé puisqu'il conditionne l'accès à des ressources matérielles et des services ayant des implications dans la santé (alimentation, consommations de substances, complémentaires santé…). (Rapport HCSP Indicateurs de suivi de l'évolution des inégalités sociales de santé dans les systèmes d'information en santé)

Afin d'évaluer les inégalités socio-économiques, certaines caractéristiques sont indispensables :

- L'âge,
- Le sexe,
- L'origine ethnique, développée dans de nombreux travaux aux Etats-Unis

- La situation migratoire,
- Le statut vis-à-vis de la couverture sociale de l'assurance maladie.

Rôles et intérêts des index de défavorisations.

L'étude de Bryère et al a montré que les incidences des cancers hépatiques, biliaires, de l'œsophage et du larynx sont augmentées chez les patients de sexe masculin et l'incidence des cancers du col utérin est augmentée chez les patientes avec un statut socio-économique défavorisé (Bryère BMC 2014). Cette étude a été réalisée à l'aide d'un index de défavorisation.

Comme dans d'autres pays, il est utilisé dans les études épidémiologiques un index de défavorisation (ou indicateur ou indice) sociale qui synthétise le niveau socio-économique d'une population à une échelle donnée et sur une période donnée.

Auparavant, plusieurs études ont cherché à étudier les inégalités sociales en santé.

En effet, l'environnement socio-économique a un impact sur la prise en charge des patients, particulièrement dans les programmes de dépistage de masse comme celui du cancer du côlon (Pornet JECH 2010) ou du sein (Pornet Cancer Epidemiology 2010).

De plus, malgré l'existence d'un système universel de soins qu'est l'assurance maladie en France, il existe des différences dans l'accès aux soins notamment à cause de l'éloignement géographique ou le fait de résider dans une zone caractérisée par une plus grande précarité économique et sociale réduit la probabilité d'accéder aux soins de meilleure qualité (Blais EJC 2006, Fournel EJCP 2015, Dejardin et al Al PharmTher 2008, Dejardin Health and Place 2014).

Désormais, il est utilisé les index de défavorisation qui sont créés à partir de données de résidence des personnes afin d'évaluer au mieux les inégalités socio-économiques en santé.

Les échelles utilisées peuvent être des unités géographiques comme la région, le département… jusqu'à l'IRIS, plus petite entité géographique pour laquelle on dispose des données de recensement. Les index de défavorisation fournissent une mesure de la situation

économique des personnes en l'absence de données individuelles en utilisant leur adresse. Ainsi, le calcul de l'index de défavorisation se fait à partir du lieu de résidence des personnes.

En effet, d'autres variables comme le niveau d'études, le revenu, la catégorie socio-professionnelle sont absentes des fichiers sanitaires en France. En revanche, ces fichiers disposent des adresses des lieux de résidence qui permettent de calculer un index de défavorisation qui documente les inégalités socio-économiques en santé. Cet index permet d'obtenir des informations sur les inégalités socio-économiques à partir de bases médico-administratives comme les données des registres de cancer. Par exemple, l'étude de Launay et al a montré l'influence de l'environnement socio-économique sur la survie des patients dans le cancer de l'œsophage. L'index de défavorisation utilisé dans cette étude fut l'indice de Townsend (qui comprend les variables suivantes : proportion de personnes non employées au sein de la population, proportion de personnes sans domicile, proportion de personnes vivant à plusieurs par pièce et proportion de personnes vivants en maison sans avoir une voiture) (Launay Dis Oeso 2012).

Néanmoins, il faut noter quelques limites à ces indicateurs. Cet index étant calculé au niveau géographique il est donc associé à un biais écologique. Celui-ci sera d'autant plus diminué que la zone géographique est petite et homogène. L'IRIS étant la zone géographique la plus petite, l'utilisation de cette zone dans les index de défavorisation en limite le biais sans pour autant s'en affranchir totalement.

De plus, le développement de ces indicateurs induit une confusion qu'il convient de bien distinguer :

- L'index permet de caractériser le milieu socio-économique d'un territoire géographique (disparités des états de santé) en reliant la personne à son environnement collectif. Cela a un intérêt dans le calcul des densités de population, de

services et permet ensuite de préparer l'élaboration d'action de santé publique, via des acteurs divers, pour réduire les inégalités (Dejardin RESP 2011).

- L'indicateur donne alors une approximation de la position socio-économique des individus par le biais de la caractérisation socio-économique de leur IRIS. En effet, il est moins probable qu'une personne défavorisée réside dans un IRIS favorisé. Néanmoins, il peut y avoir des populations hétérogènes et l'approximation de l'indicateur de défavorisation sera d'autant moins puissante que la population qui réside au sein de l'IRIS est hétérogène.

L'ensemble de ces biais écologiques ont été analysés pour sept index de défavorisation différents et aucun n'a montré de supériorité par rapport à un autre (Bryère BMC 2017).

Il existe plusieurs index de défavorisation qui ont été utilisés en dehors du territoire français. Les plus connus sont :

- En Angleterre, l'indice de Jarman, (élaboré en 1983) ; l'indice de Townsend et l'index of Multiple deprivation (créé en 2000, actualisé en 2004, 2007, 2010 et incluant tout le Royaume-Uni)
- En Ecosse, l'indice de Carstairs et Morris (1991)
- Au Québec, l'indice de Pampalon (2000)

En France, trois index principaux ont été créés :

- Le FDep créé à l'échelle communale (Rey BMC 2009) et élaboré à partir d'une analyse en composante principale de quatre variables à l'échelle communale : revenu médian par foyer, pourcentage de chômeurs dans la population active, pourcentage de bacheliers chez les 15 ans et plus, pourcentage d'ouvriers dans la population active,

- l'indice Métropoles développé en 2013 développé initialement dans la métropole de Strasbourg (Lalloué Int J Equity Health 2013, Havard Soc Sci Med 2008),
- L'European Deprivation Index (EDI) développé par notre équipe (Pornet JECH 2012).

Genèse de l'E.D.I.

L'élaboration de l'index de défavorisation écologique européen a été effectuée dans un premier temps (Pornet JECH 2012) avant de le valider ensuite dans son apport pour la prise en charge des patients dans le dépistage du cancer du sein (Ouedraogo Prev Med 2014) en France et dans d'autres pays de l'Union Européenne (Guillaume JECH 2016). Il a aussi été utilisé pour déterminer son impact sur la mortalité après transplantation rénale (Châtelet Transplant Int 2018).

L'EDI inclut les variables suivantes : surpopulation dans le logement, pas de chauffage central ou électrique, non propriétaire, chômeur, de nationalité étrangère, pas de voiture, ouvrier non qualifié ou agricole, niveau d'étude faible et famille monoparentale.

Ces variables disponibles à l'échelle individuelle ont été utilisées à partir d'une enquête européenne dédiée à la défavorisation et au niveau géographique dans le recensement de la population. C'est l'étude EU-SILC (European Union- Statistics on Income and Living Conditions), concernant les données françaises, que notre équipe a utilisée. Elle recense le revenu, la pauvreté, l'exclusion sociale et les conditions de vie. Celle-ci inclut les pays de l'Union Européenne depuis 2005. Cette étude est un questionnaire qui interroge annuellement un échantillon de 60500 foyers. C'est un questionnaire qui est dédié à l'étude de la défavorisation et qui inclut de nombreux domaines sur ce sujet :

- Les besoins fondamentaux,
- La santé,
- L'éducation,

- Les données d'environnement du foyer,
- Les données démographiques,
- Les données sur l'emploi.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de standard de la défavorisation. Ainsi la première étape de l'élaboration de l'EDI, a été de définir à l'échelle individuelle quels étaient les besoins fondamentaux des personnes. Dans l'étude EU-SILC, les foyers avaient accès ou non à certains besoins et biens. Si moins de 50% des foyers ne possédaient pas le bien ou n'utilisait pas le service parce qu'il ne pouvait pas et non par choix ceux-ci étaient intégrés comme un besoin fondamental. En revanche, si une majorité des personnes (>50%) ne possédaient pas le bien ou n'utilisait pas le service, celui-ci était exclu des besoins fondamentaux. De ce questionnaire EU-SILC, 19 besoins / biens fondamentaux ont été identifiés (Pornet JECH 2012). Afin de sélectionner les biens fondamentaux qui entreraient dans la création de l'indicateur binaire de défavorisation, ceux-ci ont été comparés dans une analyse de régression logistique de la pauvreté dite objective et de la pauvreté dite subjective.

La pauvreté objective est définie par un revenu insuffisant à 60% du revenu médian d'un pays.

La pauvreté subjective est mesurée par des questions posées aux personnes. Exemple : « Compte-tenu des revenus de votre ménage, votre ménage est-il en mesure de boucler son budget très facilement, facilement, plutôt facilement, plutôt difficilement, difficilement ou très difficilement ? »

La pauvreté subjective, utilisée à partir du questionnaire EU-SILC afin de créer l'EDI, a regroupé deux types de pauvreté subjective :

- le revenu jugé insuffisant par les personnes
- la perception de la personne comme se sentant pauvre

Ces variables de pauvreté subjective ont été dichotomisées afin de réaliser la régression logistique des besoins fondamentaux.

Au terme des régressions logistiques de ces 3 pauvretés sélectionnées, 6 besoins fondamentaux étaient statistiquement associées aux 3 pauvretés :

- prendre une semaine de vacances hors de chez soi,
- avoir une voiture,
- avoir un micro-onde,
- offrir des cadeaux à sa famille ou ses amis sur la dernière année,
- remplacer du matériel usé,
- utiliser ses propres moyens pour couvrir une dépense imprévue mais nécessaire de 800 euros.

Pour définir l'indicateur binaire, les 6 besoins fondamentaux ont été analysés et il est apparu que pour définir si une personne était considérée comme défavorisée elle avait au moins 3 des 6 besoins fondamentaux préalablement décrits non satisfaits.

La deuxième étape a été de recueillir des variables présentes à la fois dans les données de recensement de la population française à l'échelle de l'IRIS et présentes dans l'étude EU-SILC.

11 variables ont été retenues car présentes dans les deux études.

Enfin, la construction de l'index de défavorisation s'est fait en utilisant une régression logistique sur l'index de défavorisation binaire créé à la première étape et pour lequel les 11 variables communes aux données de recensement et à l'étude EU-SILC ont été sélectionnées.

En résumé, l'index de défavorisation a été élaboré en trois étapes principales :

- Construction d'un indicateur individuel à partir des données françaises d'EU-SILC. Notre équipe a identifié les besoins fondamentaux des personnes à partir de la liste disponible de l'étude EU-SILC. N'ont ensuite été gardé que les besoins liés à la pauvreté

subjective (revenu jugé insuffisant, situation financière perçue) et objective (revenu en classes). Enfin, réalisation d'un indicateur binaire qui permet d'indiquer si une personne est en situation de défavorisation sociale et matérielle ou non en fonction du nombre de besoins fondamentaux qu'il ne possède pas.

- Recueil des variables communes des deux études de recensement et EU-SILC. Sélection des variables à tester sur l'indicateur binaire de défavorisation créé au préalable
- Enfin, l'index de défavorisation est construit et modélisé à partir d'une régression logistique des variables sélectionnées à partir des deux études. Les coefficients de régression des variables deviennent les poids de ces variables dans l'EDI.

La méthodologie de cet index est reproductible dans les 26 pays de l'Union Européenne concernés par l'enquête EU-SILC. Cette enquête étant actualisée tous les ans, les données peuvent permettre une réplication de l'EDI.

Il n'existe pas à notre connaissance d'étude validant cet index dans la prise en charge du carcinome hépatocellulaire, que ce soit en termes de morbi-mortalité ou de suivi post-opératoire après transplantation hépatique.

2.2.2 Inégalités socio-économiques et chirurgie du carcinome hépatocellulaire

En ce qui concerne l'incidence du CHC en Australie, il semblerait que les inégalités socio-économiques n'influencent pas la survenue du CHC. En revanche, la survie des patients issus de milieux défavorisés est diminuée (Clark, Liv Int 2015). En Asie du Sud-est, L'incidence du CHC est augmentée chez les patients issus de milieux défavorisés (Peng Canc Epidemiol 2010) et ce d'autant plus lorsque ce facteur social est combiné à une intoxication éthylique chronique (Yun BJC 2010). Dans cette autre étude asiatique, l'incidence du CHC était augmentée dans les classes moyennes mais la survie était la plus faible dans les classes les plus pauvres (Wang Oncotarget 2016). En Europe, une étude anglaise a mis en évidence que l'incidence du CHC était plus élevée dans les milieux défavorisés (Konfortion JECP 2014). Les données des études américaines et canadiennes ont montré des résultats similaires (Major Ann Epidemiol 2015 ; Jembere PLos One 2012 ; Ford Cancer Causes Control 2017). En outre, aux Etats-Unis, le dépistage du CHC était moins bien réalisé (Singal Am J Med 2015), la survie était moins bonne dans certaines ethnies (Sud-américaine et Noire) (Stewart WJGE 2016 ; Shebl Cancer Epidemiol Biom 2012 ; Artinyan Cancer 2010) et d'une manière plus générale dans les milieux défavorisés (Major Ann Epidemiol 2015 ; Jembere PLos One 2012 ; Anyiwe Liv Int 2015).

Ces inégalités existaient aussi dans la prise en charge chirurgicale notamment avec un accès à la transplantation hépatique ou à la résection chirurgicale moindre pour les patients issus de milieux défavorisés aux Etats-Unis (Sarpel Clin Transpl 2016 ; Peters J Surg Res 2017).

En résumé, les données de la littérature convergent vers l'idée que les patients issus de milieux défavorisés ont :

- Un risque de survenue de CHC supérieur au reste de la population,

- Ce risque est également augmenté pour les patients qui se situent dans des zones géographiques défavorisées,
- Une survie moins bonne que les patients issus de milieux plus favorisés en raison d'un moins bon accès aux soins et aux thérapeutiques du CHC.

2.2.3 Inégalités socio-économiques et transplantation hépatique.

Plusieurs études ont montré un impact des inégalités socio-économiques sur les résultats à court et long terme de la transplantation hépatique. Il n'existe, à notre connaissance pas de données concernant précisément le carcinome hépatocellulaire.

Ces résultats ont été publiés à différents temps de la prise en charge des patients pour une transplantation hépatique :

- du moment de l'inscription avec le temps d'attente sur liste
- aux résultats de réinsertion professionnelle après transplantation hépatique.

Au moment de l'inscription sur liste d'attente, plusieurs résultats ressortent des données de la littérature :

- La majorité des études socio-économiques dont nous disposons dans la littérature sont américaines. Le premier résultat qui mérite d'être souligné est que les patients avec un statut socio-économique défavorisé arrivaient à la transplantation avec un score de MELD plus élevé et avaient un risque de mortalité à court-terme plus élevé que les autres patients (Quillin Clin Gastro Hepatol 2014, Schwartz Clin Transpl 2014, Kemmer Transpl Proc 2011).
- Ces résultats étaient aussi corrélés à la localisation géographique des patients (Schwartz, Clin Transpl, 2014 ; Bryce Am J Tranpl 2009 ; Goetzmann Tr Proc 2006). Dans

l'étude de Bryce et al les patients étaient évalués en fonction de l'existence ou non d'une assurance santé. Les auteurs expliquaient que les patients sans assurance étaient référés plus tard vers les centres de transplantation, augmentant ainsi le risque de décès sur liste d'attente. En revanche, dès le moment où les patients étaient pris en charge par un centre de transplantation, il n'existait pas de différence en termes de durée d'attente ou d'obtention d'un greffon.

Après la transplantation hépatique d'autres résultats socio-économiques apparaissent :

- Les publications des données de survie après transplantation hépatique à court, moyen ou long terme (c'est à dire 10 ans après la greffe) montrent que les patients issus de milieux défavorisés ou de minorités (Noires et Sud-américaines), pour les études américaines comparant les origines ethniques, ont une mortalité et un risque de rejet supérieur par rapport aux patients issus de milieux favorisés (Thammana Liv Transpl 2015). Seule une étude plus ancienne n'avait pas trouvé d'impact des inégalités socio-économiques sur les résultats de la transplantation hépatique (Yoo Liv Transpl 2002).
- Il existe aussi un lien entre l'étiologie de la cirrhose à la greffe et la réinsertion sociale. Il semblerait que les patients transplantés pour une cirrhose d'origine éthylique se réinsèrent moins bien que les autres (Cowling Ann Surg 2004). De plus, le risque de reprise de l'intoxication éthylique était corrélé à l'absence de reprise d'une activité professionnelle après la greffe (Walter Transpl Proc 2002).
- La possibilité de travailler à nouveau après une transplantation hépatique était aussi liée aux facteurs socio-économiques puisque les patients ayant une assurance maladie aux Etats-Unis étaient ceux qui retrouvaient plus facilement un travail après la transplantation hépatique (Sahota, Clin Transpl 2006). Retrouver un travail après une

greffe hépatique est possible même si la transplantation hépatique reste loin derrière la transplantation rénale (58,6%) et la transplantation cardiaque (43,6%) avec un taux de patients employés de 37,5% pour un taux dans la population générale de 62 % de personnes employées (De Baere Transplantation 2010).

- Dans le cadre de la transplantation avec donneurs vivants, il existe un impact socio-économique sur les donneurs même à distance du don avec un accroissement de dépenses même si celui-ci n'a pas encore été évalué en fonction du niveau socio-économique. Néanmoins, on peut imaginer que les surcoûts générés peuvent avoir un impact sur les catégories socioprofessionnelles défavorisées (Dimartini Am J Tranpl 2017, Dew Transplantation 2016).

2.3 Anatomo-pathologie (WHO classification)

Le CHC est une tumeur épithéliale maligne dont les cellules tumorales ressemblent plus ou moins à des hépatocytes, de par leur architecture trabéculaire, leur caractère cytologique et la sécrétion de bile. Le diagnostic est basé sur des critères architecturaux et cytologiques. La classification histologique selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) est basé sur la différenciation tumorale en 4 degrés de différenciation : bien, moyennement, peu différencié et indifférencié.

Plus le CHC est bien différencié et plus il ressemble à du foie normal. Les lésions bien différenciées présentent une architecture sinusoïdale ou trabéculaire. Les travées tumorales sont plus épaisses que celle du foie normal (supérieure ou égale à 3 cellules). Les CHC moyennement différenciés présentent une architecture pseudo-glandulaire (en acini) et les CHC peu différenciés présentent une architecture compacte avec des massifs de cellules tumorales. Il peut également être observé des zones d'hémorragie ou de nécrose tumorale.

La croissance du nodule de CHC passe par l'apparition d'une capsule périphérique. Son mode d'extension expansif fait apparaître des nodules satellites et un risque de rupture capsulaire. Son mode de dissémination par voie endovasculaire portale peut générer une thrombose porte.

Sur le plan cytologique, les cellules tumorales sont plus petites que les hépatocytes avec des noyaux élargis. Moins le CHC est différencié, plus les atypies cytonucléaires sont marquées et les mitoses fréquentes. Il existe parfois une sécrétion biliaire sous forme d'amas biliaires intra-cytoplasmiques ou intra-acineux. Des vacuoles de stéatose, des corps de Mallory ou des globules hyalins peuvent également être observés.

Le diagnostic, notamment sur biopsie, peut nécessiter une étude immunohistochimique :

- L’Alpha-Foeto Protéine. Ce marqueur est assez spécifique du CHC mais est peu sensible car positif dans seulement 25-30% des cas,
- L’Anticorps anti-hépatocytes (anti-HePar) est habituellement marqué (80% des cas) ainsi que le glypican-3, plus sensible dans les formes moins différenciées.
- Les cytokératines 8 et 18 sont exprimées, mais il est exceptionnel que les cytokératines 7 et 19 soit positives sauf dans les cas d’hépatocholangiocarcinome.

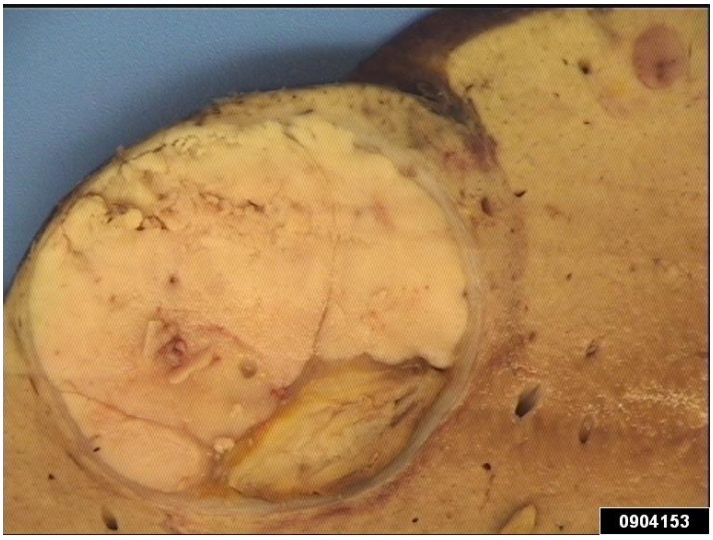


Figure 3. Aspect macroscopique d’un CHC sur foie sain

Figure 4. Aspect macroscopique d'un CHC multifocal sur foie sain

Figure 5. Aspect macroscopique d'un CHC sur foie de cirrhose

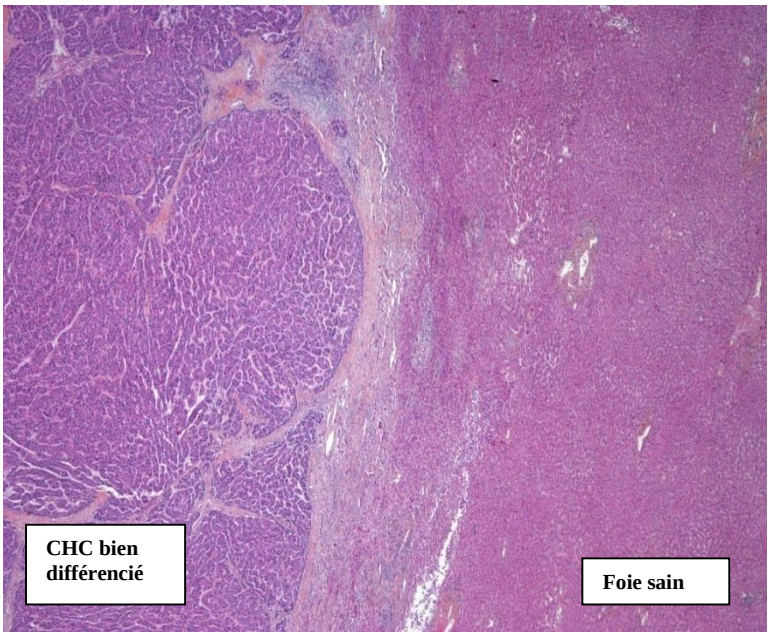


Figure 6. Aspect microscopique d'un CHC bien différencié

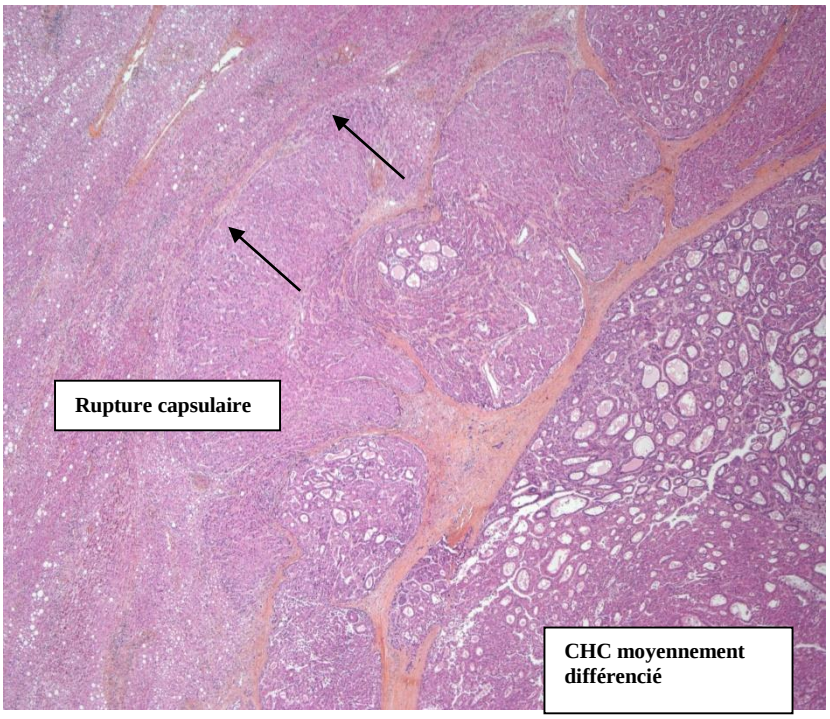


Figure 7. Aspect microscopique d'un CHC moyennement différencié

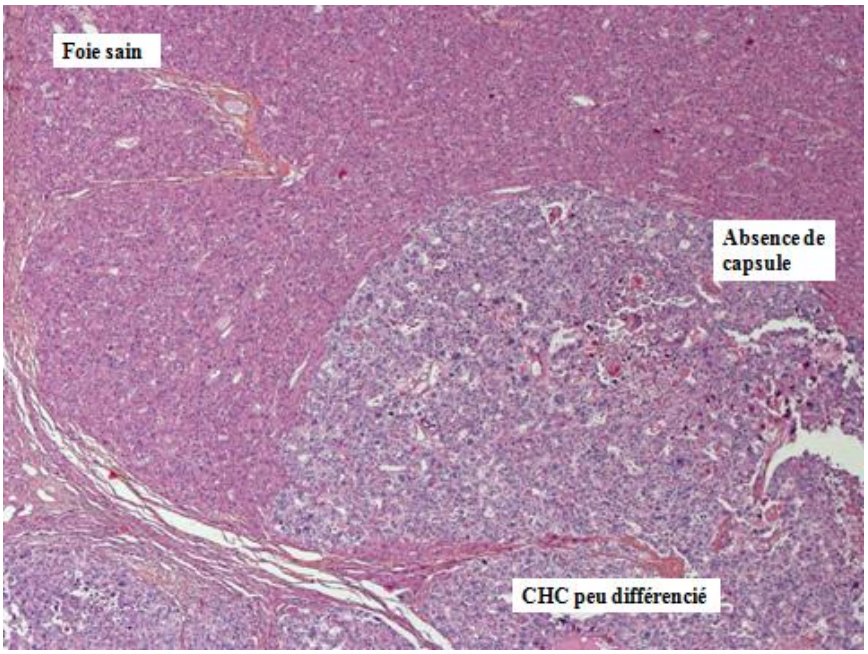
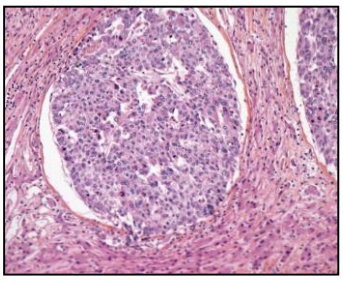


Figure 8. Aspect microscopique d'un CHC peu différencié



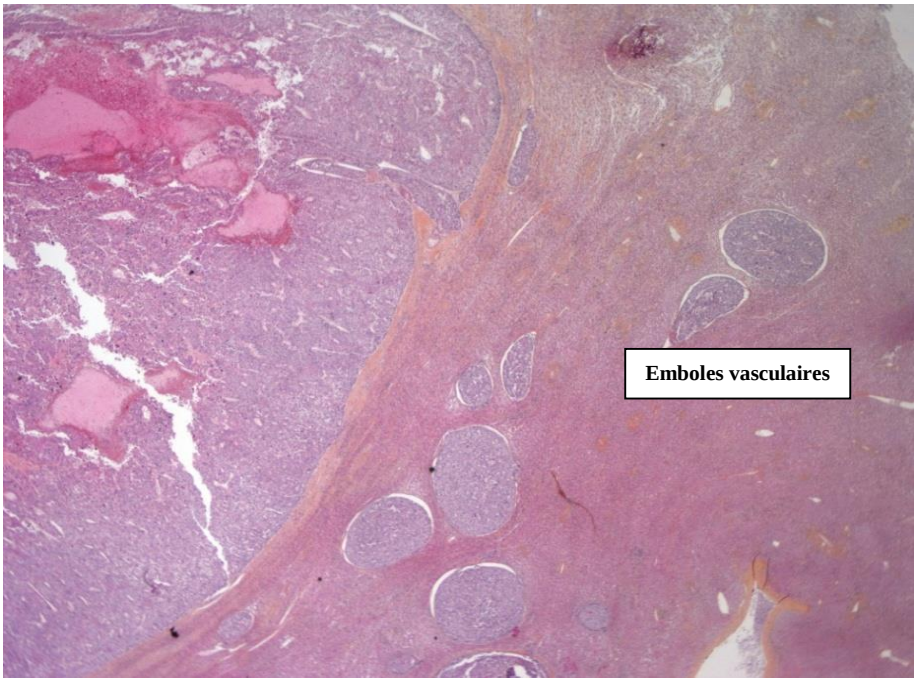


Figure 9. Aspect microscopique d'emboles vasculaires

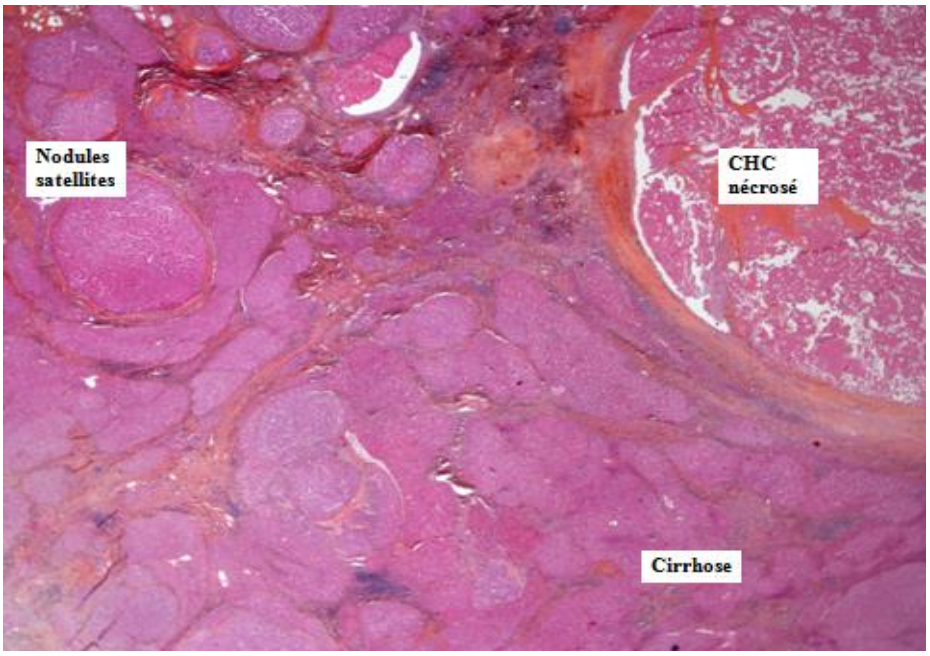


Figure 10. Aspect microscopique d'un CHC sur foie de cirrhose avec des nodules satellites

Par ailleurs, il existe des variantes histologiques plus rares de CHC :

- L'hépato-cholangiocarcinome qui combine une différenciation hépatocellulaire et cholangiocellulaire avec production de mucus,
- Le CHC fibrolamellaire survenant chez l'adulte jeune et le plus souvent sur foie sain. Ce sont des cellules de grande taille, polygonales, organisées en travées ou amas séparées par des fibresde collagène hyalinisées,
- Le CHC à cellules claires où les cellules ont un aspect clair lié à l'accumulation de glycogène,
- Le CHC anaplasique avec des cellules atypiques, multinucléées,
- Le CHC sclérosant où les travées cellulaires sont entourées par de la fibrose dense
- Le CHC fusiforme qui est agencé en faisceaux et dont le diagnostic différentiel est le sarcome (forme sarcomatoïde du CHC).

3. Prise en charge thérapeutique

3.1 Traitements curatifs

3.1.1 La résection chirurgicale

La prise en charge thérapeutique chirurgicale est envisagée après un diagnostic positif de CHC et une évaluation du foie adjacent non tumoral (TNCD 2017).

Evaluation diagnostic du CHC - imagerie

Le diagnostic positif de CHC repose sur une preuve histologique. Ont été précédemment décrits les critères de diagnostic non invasif de Barcelone qui ont été très largement utilisés en pratique clinique (Cillo, J Hepatol 2004). Ces critères de diagnostic radiologique non invasifs n'étaient applicable que si l'existence d'une cirrhose était certaine et si la qualité des examens radiologiques étaient suffisants. Tous les critères radiologiques devaient être présents, autrement la biopsie tumorale restait indispensable. Ces critères étaient :

- Deux examens d'imagerie de type TDM ou IRM, montrant un nodule de plus de 2cm qui présentait une hyperartérialisation précoce et un lavage au temps portal,
- Un examen d'imagerie présentant les caractéristiques précédemment décrite associé à un taux d'AFP >400ng/mL.

Certains travaux ont montré la limite de ces critères, notamment pour les tumeurs de petite taille (inférieur à 3 cm, Compagnon 2008). Les examens d'imagerie couramment utilisés en pratiques cliniques sont la Tomodensitométrie (TDM) hélicoïdale injecté aux 3 temps (sans injection, temps artériel hépatique et temps veineux portal), l'Imagerie par Résonance

Magnétique (IRM) et l'échographie de contraste. Chacun de ces examens présentent un intérêt différent dans la prise en charge diagnostique de la lésion de CHC.

- La TDM permet une étude du morphotype de la tumeur et de son comportement à l'injection de produit de contraste : il est alors recherché une hyperartérialisation précoce et un lavage au temps portal (wash-in et wash-out). L'anatomie vasculaire est aussi appréciée permettant de préparer ainsi un traitement chirurgical. Elle permet également le bilan d'extension à distance (poumon, os, péritoine).
- L'IRM est plus sensible et plus spécifique particulièrement pour les petits nodules (< 3cm). Elle est aussi plus discriminante entre nodules de CHC et nodules de régénération) (Cartier V Diag Interv Imaging 2013).
- L'échographie de contraste est utilisée pour déterminer la vascularisation d'un nodule hépatique et a démontré sa supériorité à la TDM pour rechercher l'hyperartérialisation (Bolondi Hepatology2005). Néanmoins, cet examen n'est pas un examen de référence dans le diagnostic non invasif de CHC car certains cholangiocarcinomes peuvent avoir un comportement similaire en échographie de contraste. En outre, elle n'étudie pas l'ensemble du parenchyme hépatique aussi bien que la TDM ou l'IRM pour le bilan d'extension des lésions de CHC (Rimola Hepatology 2009). Désormais, il est même possible de coupler l'échographie de contraste à une IRM en fusionnant les images permettant une prise en charge thérapeutique comme la radiofréquence (Lee Can J GH 2018).

Lorsque le diagnostic de CHC est posé, il convient de s'intéresser, non seulement à l'organe mais également au patient ce qui en fait sa complexité et nécessite une approche

multidisciplinaire avant d'envisager la résection chirurgicale. Pour l'évaluation préopératoire du CHC, 3 volets préopératoires sont à renseigner :

- Les aspects liés à la tumeur
    - Rapports vasculaires tumoraux
    - Etude de l'extension tumorale
- Les aspects liés au parenchyme hépatique sous-jacent
    - Etude du foie non tumoral et volumétrie hépatique pré-opératoire
- Les aspects liés au patient
    - Antécédents médicaux du patient
    - Etat général du patient

Facteurs liés à la tumeur

L'extension tumorale locale est évaluée en préopératoire à l'aide de l'angio-TDM 3 temps et de l'IRM hépatique. Ces examens renseignent la taille tumorale, l'existence d'un envahissement local adjacent vasculaire et/ ou biliaire, le nombre de lésions, l'existence de nodules filles, l'envahissement ganglionnaire, l'état de la vascularisation portale et sus-hépatique et permettent de déterminer le volume de foie restant après la résection chirurgicale envisagée.

Les rapports vasculaires tumoraux sont une étape indispensable à l'évaluation préopératoire. En effet, avec la taille tumorale, ce sont ces rapports vasculaires qui vont déterminer le type d'hépatectomie à réaliser notamment majeure (plus de 3 segments) ou mineure. L'étude de ces rapports vasculaires et du volume de foie non tumoral restant sont les deux paramètres qui vont être pris en compte dans l'évaluation préopératoire.

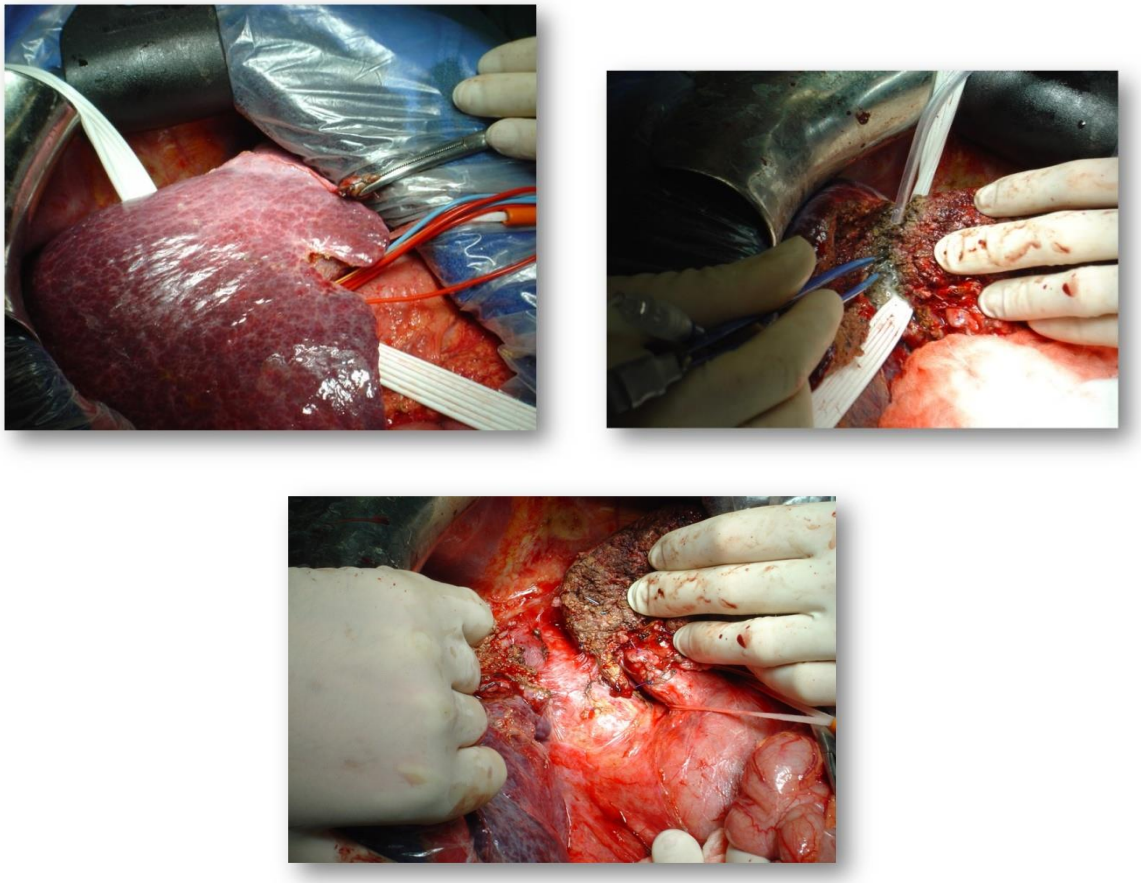


Figure 11 A-C. Vue per-opératoires par laparotomie d'une hépatectomie droite pour CHC sur foie sain

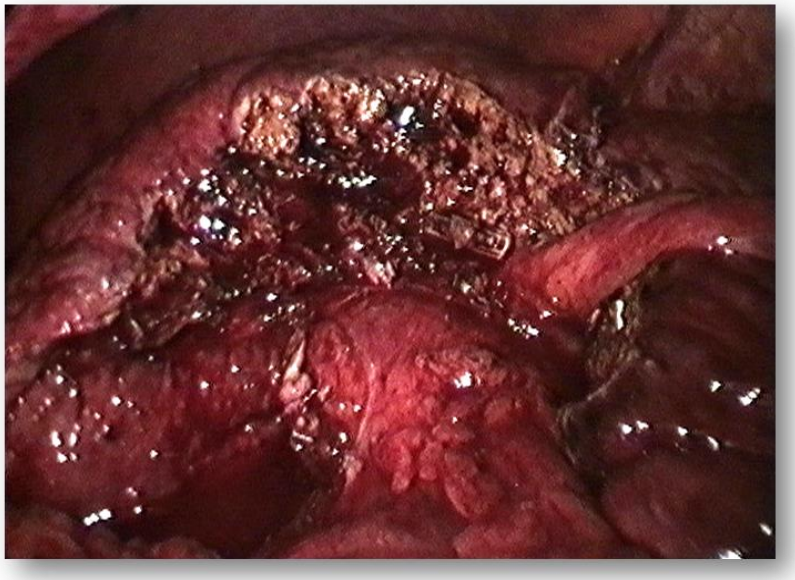


Figure 12. Vue per-opératoire coelioscopique d'une segmentectomie IVb pour CHC sur foie de cirrhose

Enfin, un bilan d'extension comprenant une TDM thoracique et un dosage d'AFP sont un complément incontournable du bilan d'extension d'un CHC. La scintigraphie osseuse et la TDM cérébrale ne sont réalisées qu'en cas de signes d'appel.

L'apport du PET-TDM dans la prise en charge du CHC reste controversé. La littérature est riche sur le sujet et plusieurs points méritent d'être présentés :

- Pour le diagnostic local de CHC, le PET-TDM au 18-fluorodésoxyglucose apporte peu au diagnostic de CHC, particulièrement de petite taille. Pour le diagnostic des métastases à distance il peut présenter un intérêt même si celui-ci reste minime car la TDM et l'IRM sont des examens très performants (Ayuso, EJR, 2018).
- Des études ont montré un intérêt au PET-TDM à la choline (18F-fluorocholine ou 11C-choline) pour le diagnostic de CHC de plus de 1cm et de la localisation des métastases à distance (Bieze Hepatology 2014 ; Castilla-Lièvre EJNM 2016). Néanmoins, ces études méritent d'autres études prospectives plus approfondies afin d'évaluer l'intérêt du PET-TDM dans l'indication diagnostic du CHC.
- La relation entre les données de survie des patients transplantés pour CHC et le PET-TDM ont été étudiées. En effet, il a été montré que la survie sans récidive et le taux de récidive après transplantation hépatique pour CHC était corrélé à la SUVmax pré-transplantation du patient (Lee Transpl Int 2013). D'autres auteurs ont rapporté aussi une corrélation entre la SUVmax et l'envahissement vasculaire qui est lui aussi un facteur pronostique de survie connu du CHC (Lin, Clin Nucl Med 2017 ; Kobayashi J Comput Assist Tomogr 2016).
- Enfin, certains auteurs se sont intéressés aux rapports entre la SUVmax de la tumeur et la SUVmax du foie adjacent. Le rapport des deux SUVmax, lorsqu'il était supérieur à 1.15 était un facteur prédictif indépendant de récidive tumorale (Detry W J GE 2015).

Ce rapport a même été proposé par des auteurs comme covariables à intégrer chez les patients sur liste d'attente pour transplantation hépatique car il était corrélé au degré de différentiation tumorale, au taux d'AFP et à la taille tumorale (Boussouard, Cancer Imaging 2016).

En résumé, il est difficile de conclure à l'heure actuelle à un intérêt formel du PET-TDM dans la prise en charge du CHC. Les résultats de la littérature sont donnés sur de petites séries de patients et des études prospectives doivent être menées pour intégrer totalement cet examen dans le bilan systématique du CHC.

Facteurs liés au parenchyme hépatique sous-jacent

L'étude du foie non tumoral est essentielle avant d'envisager une résection chirurgicale. Même si 90% des CHC sont développés sur un foie cirrhotique, on peut rencontrer un CHC sur un foie sain ou d'hépatopathie chronique non cirrhotique. Cette hépatopathie est évaluée à l'aide du score METAVIR. Celui-ci permet l'étude de l'atteinte fibrotique du foie cotée de F0 = foie sain à F4 = cirrhotique (Classification METAVIR). Si la Fibrose est supérieure ou égale à 3 et dite sévère, un bilan préopératoire exhaustif doit être pratiqué avant la chirurgie hépatique.

Cette évaluation du parenchyme hépatique adjacent est essentielle puisqu'elle va conditionner la possibilité d'un traitement curatif chirurgical. En effet, chez les patients qui ne sont pas porteur d'une cirrhose, la résection chirurgicale reste la meilleure option thérapeutique avec des possibilités plus importantes que chez les patients porteurs d'une cirrhose (Chiche WJS 2013) même si une hépatopathie sous-jacente est présente (Cauchy, BJS 2013).

Chez les patients cirrhotiques, la résection chirurgicale est indiquée lorsque la fonction hépatique est suffisamment préservée (c'est-à-dire un score de CHILD-PUGH inférieur ou égal

à A6) et sans signe d'hypertension portale. En effet, évaluer en préopératoire la fonction hépatique permet de mieux prévenir la mortalité post-opératoire chez les patients cirrhotiques.

Afin d'évaluer le foie adjacent à la tumeur, il faut évaluer la fonction hépatique, le degré d'hypertension portale et le volume de foie non tumoral restant.

- Pour évaluer la fonction hépatique, un bilan biologique notamment hépatique complet (transaminases, bilirubinémie totale, albuminémie, Taux de Prothrombine) va permettre de calculer les scores de CHILD-PUGH et de MELD (Model for End-Stage Liver Disease). Ces deux scores sont pronostiques de morbi-mortalité du patient cirrhotique (Gadiparthi Dig Dis Sci 2018).

Score de Child-Pugh			
Score / Item	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie	Absente	Confusion	Coma
Ascite	Absente	Minime	Abondante
Bilirubinémie (µmol/L)	<35	35 à 50	>50
Albuminémie (g/L)	>35	28 à 35	<28
TP (%)	>50	40 à 50	<40
Score	Classe		
Entre 5 et 6	A		
Entre 7 et 9	B		
Entre 10 et 15	C		
Score de MELD			
MELD = 3.78 x log(bilirubinémie (mg/dL)) + 11.2 x log(INR) + 9.57 x log(créatinine sérique (mg/dL)) + 6.43 (constante pour étiologie hépatique)			

Tableau 1 : Scores de MELD et de CHILD-PUGH

- Il existe d'autres moyens d'évaluation de la fonction hépatique notamment l'utilisation de la clairance au vert d'indocyanine. Le vert d'indocyanine est un colorant soluble qui a une captation hépatique et une élimination biliaire. Son élimination est dépendante du flux sanguin hépatique et de l'excrétion biliaire. Ce colorant donne un reflet global de la fonction hépatique. Les données de la littérature montrent que la clairance au vert d'indocyanine est associée à la mortalité post-opératoire et permet de prédire l'insuffisance hépatique post-opératoire. (Lim JVS 2015)(Le Roy WJS 2018) (Wang, JSO, 2018). Ce test présente aussi un intérêt dans l'évaluation du greffon du donneur en transplantation hépatique car il est prédictif du devenir du greffon après THO (Tang Dig Dis Sci 2017, Wang Ann Transpl 2017, Zarrinpar JSR 2015).
- Enfin, une évaluation de l'hypertension portale éventuelle est indispensable en préopératoire puisqu'elle est associée à une augmentation de la morbi-mortalité post-opératoire (Santambriogio HPB 2013).Ce bilan comprend :
    - une fibroscopie oeso-gastro duodénale à la recherche de varices œsophagiennes et cardio-tubérositaires ou de signes de gastropathies d'hypertension portale,
    - une échographie-doppler du tronc porte afin d'évaluer la cinétique du flux porte, une évaluation du taux de plaquettes à la recherche d'une thrombopénie
    - et une angio-TDM abdominale à la recherche d'une splénomégalie et de dérivations porto-caves intra-abdominales.
    - Le gradient de pression porto-cave est aussi utilisé par certaines équipes pour prédire l'insuffisance hépatique et la mortalité post-opératoire. (Boleslawski BJS 2012)

- Une hépatectomie, particulièrement chez un patient cirrhotique, nécessite une évaluation préopératoire du volume de foie restant après la résection chirurgicale. Le volume de foie restant correspond au rapport entre le nombre de segments restant après la résection sur le volume de foie total du patient. Pour un foie cirrhotique, le volume de foie restant doit être au minimum de 40% contre 25% du volume du foie total pour un foie sain. Si ce volume est insuffisant en préopératoire, on envisage une embolisation portale du côté du foie qui sera réséqué.

- L'embolisation portale consiste à induire une atrophie des segments que l'on souhaite réséquer en interrompant la vascularisation portale de ces segments. Cette atrophie homolatérale à l'embolisation entraîne une hypertrophie compensatrice des segments non embolisés et permet ainsi d'augmenter le volume de parenchyme hépatique résiduel pour permettre une hépatectomie dans de meilleures conditions. Elle a été décrite initialement en 1986 pour les cholangiocarcinomes hilaires (Takayasu Radiology 1986). Depuis, c'est une technique fréquemment utilisée en chirurgie hépatique pour permettre des résections chirurgicales majeures. Cette embolisation portale n'est pas dénuée de risques et de complications (Alvarez Surgery 2018), mais elle n'impacte pas sur la survie globale et sur la survie sans récidive (Azoulay Ann Surg 2000). Néanmoins, elle permet la réalisation d'une hépatectomie dans les 3 semaines qui suivent l'embolisation après une nouvelle évaluation morphologique (Van Lienden CVIR 2013). Ce délai n'est alors pas délétère sur le pronostic et la survie du patient.

- Plusieurs travaux ont permis d'évaluer le volume de foie restant après une embolisation portale et c'est l'index défini au CHU de Lille qui est le plus utilisé (Truant JACS 2007 ; Millet Ann Surg 2012). Cet index se calcule par le rapport entre le (volume de foie restant / le poids du patient)/ 100 et s'exprime en pourcentage. Cet index doit

être supérieur à 0,3 % pour un foie sain et supérieur à 0,5 % pour un foie cirrhotique pour permettre une hépatectomie majeure dans de bonnes conditions. Si l'index préopératoire est inférieur, un traitement préopératoire du foie par embolisation portale s'avère nécessaire et permettra une éventuelle chirurgie derrière.

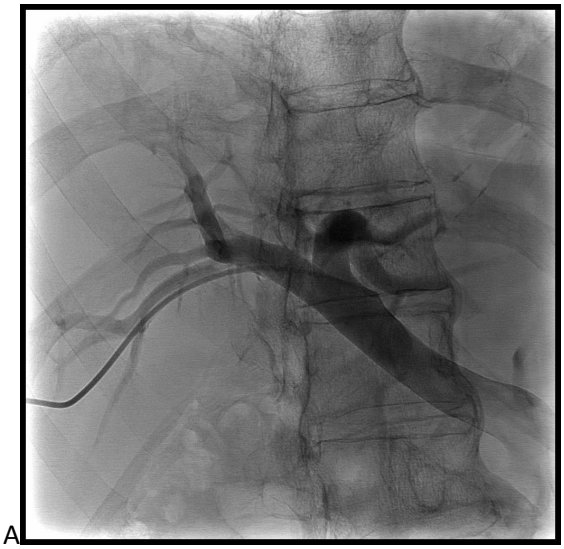
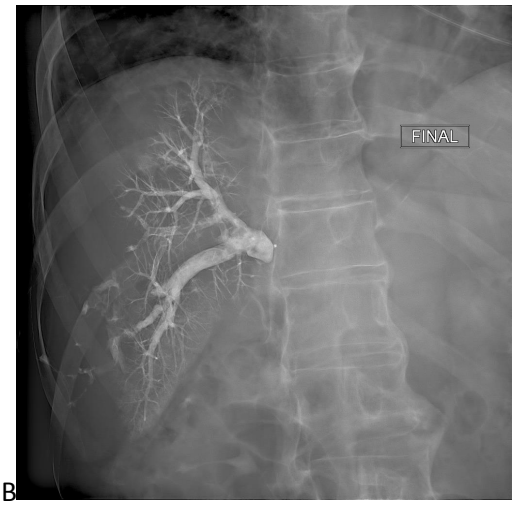
A  B 

Figure 13. Vue en radiologie interventionnelle d'une embolisation portale droite A avant embolisation et B après embolisation

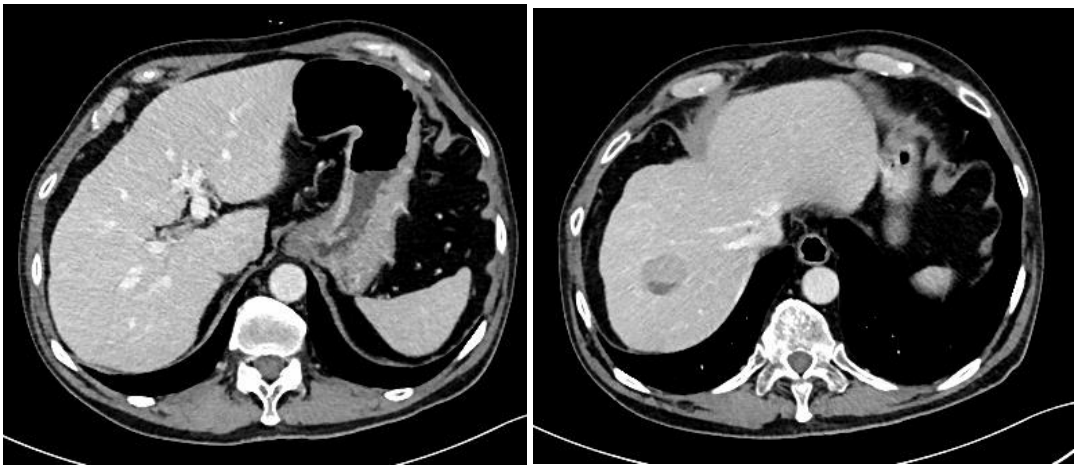


Figure 14. TDM avant embolisation portale droite d'un CHC

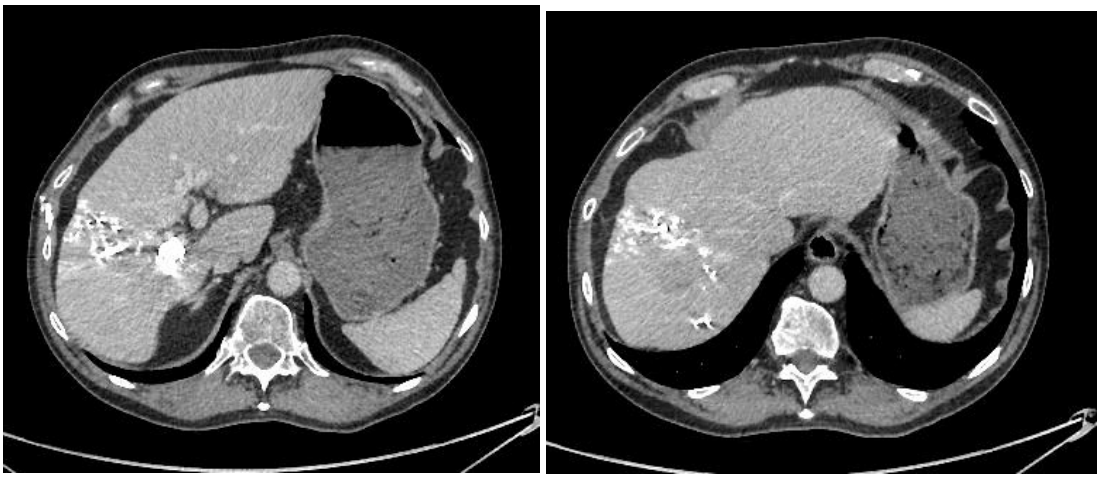


Figure 15. TDM après embolisation portale droite d'un CHC

Figure 16. TDM pré-opératoire d'un CHC

Facteurs liés au patient et à ses comorbidités.

Les facteurs liés au patient qui conditionne la possibilité d'une résection chirurgicale sont liés à l'état général et aux antécédents du patient. Au sein des registres, la morbidité est évaluée par le score de Charslon. Dans la pratique clinique, ce score est moins utilisé.

L'état général est évalué par le score d'activité de l'OMS (grade OMS) et le score ASA (American Society of Anesthesiologist). Les comorbidités préopératoires sont évaluées en collaboration avec l'anesthésiste et l'hépatologue :

- Respiratoires : EFR, gazométrie
- Cardiaques : ECG, ETT, Scintigraphie myocardique
- Facteurs de risque cardiovasculaire et syndrome métabolique : HTA, diabète, dyslipidémie, obésité qui auront un impact dans la prise en charge chirurgicale
- Les autres cancers liés au tabagisme chronique et à l'alcoolisme chronique : cancers des voies aérodigestives supérieures et de l'œsophage, cancer broncho-pulmonaire doivent être recherchés car ils auront un impact sur la prise en charge chirurgicale et notamment en cas de projet de transplantation hépatique.

Synthèse des indications opératoires et des principes chirurgicaux

En l'absence de cirrhose hépatique, la résection est le traitement de premier choix, même en cas de récidive car elle prolonge la survie et la survie sans récidive à long terme (Chiche WJS 2003).

En cas de cirrhose, plusieurs critères doivent être réunis avant d'envisager une résection chirurgicale :

- le patient doit avoir une fonction hépatique conservée (soit un score de CHILD-PUGH classé A) et une absence de signes d'hypertension portale (Santambrogio HPB 2013). Le volume de foie restant doit être avec un index Lillois supérieur à 0,5 même s'il est

toléré un volume de foie restant de 40% dans le référentiel de prise en charge (TNCD 12/2017).

- L'extension vasculaire par une thrombose tumorale n'est pas une contre-indication à la chirurgie si celle-ci n'est pas tronculaire ou n'atteint pas la convergence portale (VP1, VP2) (Shi Ann Surg Oncol2010).
- La présence d'une maladie multifocale n'est pas une contre-indication formelle chez des patients bien sélectionnés tout comme les tumeurs volumineuses (Azoulay HPB 2015 ; Regimbeau J Hepatol 1999, Delis Surg Oncol 2010).
- La résection anatomique est toujours préférable, emportant les pédicules portaux adjacents (Shi Ann Surg 2007, Chouillard Ann Surg 2003, Laurent Arch Surg 2003).
- Enfin la voie d'abord coelioscopique réduit la morbi-mortalité, notamment les pertes sanguines per-opératoires et la durée d'hospitalisation (Chen Surg Lapar Endosc Percut Tech 2018). De plus, cette voie d'abord facilite la transplantation hépatique en cas de traitement préparatoire à la greffe et mise dans un programme en transplantation de sauvetage (Felli Updates Surg 2015, Laurent J HPS 2009).

3.1.2 La transplantation hépatique

La Transplantation Hépatique Orthotopique (THO) est le traitement de référence dans le CHC sur cirrhose car elle va traiter dans le même temps le cancer et la maladie causale source de récidive : l'hépatopathie sous-jacente. Les critères de Milan ont fait consensus pendant de nombreuses années pour déterminer les critères d'inclusion des patients éligibles à une THO. (Mazzaferro Lancet Oncol 2009). Ces critères sont : la présence d'un seul nodule de CHC de moins de 5 cm ou moins de 3 nodules ne dépassant pas 3 cm avec l'absence de thrombose porte ou sus-hépatique même segmentaire. Paradoxalement, ces critères n'ont jamais été validés dans un essai contrôlé randomisé et sont utilisés par de nombreux centres de greffes hépatiques. D'autres équipes ont voulu définir des critères plus larges de THO : les critères UCSF de San Francisco, critères 5-5, up to seven (Decaens GCB 2009, Mazzaferro Lancet Oncol 2009). Les patients dans ces critères ont des taux de survie à 5 ans comparables à ceux des critères de Milan et rejoignent ceux de la THO pour cirrhose sans tumeur ou tumeur bénigne (Clavien Lancet Oncol 2012, Bruix Hepatology 2005). En France, l'équipe de l'Hôpital Henri Mondor a élaboré un nouveau score permettant une meilleure sélection des patients pour la transplantation hépatique et qui est désormais utilisé par l'agence de Biomédecine comme outil de sélection des patients (Duvoux Gastroenterology 2012).

D'après le dernier rapport de l'Agence de Biomédecine sur la greffe hépatique (rapport ABM 2017) environ 31.5% des greffes sont réalisées pour CHC soit environ 360 greffes par an. Parmi les patients ayant un CHC, seuls 10% d'entre eux seront discutés pour une THO et 4% seront finalement transplantés (TNCD 12/2017). Ce résultat est lié à la pénurie de greffon observée dans de nombreux pays comme le nôtre. Pour y pallier et éviter aux patients de sortir de la liste d'attente de transplantation hépatique du fait de l'évolution de la maladie, il est préconisé de réaliser un traitement préopératoire à type de résection chirurgicale ou de

destruction percutanée. Ce traitement pré-transplantation est privilégié pour les tumeurs de moins de 3 cm notamment. Les patients ne seront alors inscrits sur liste d'attente de transplantation hépatique qu'en cas de récidive et s'ils remplissent toujours les autres critères de la THO (Cherqui Ann Surg 2009). L'alternative est de réaliser une chimio-embolisation artérielle habituellement utilisée en traitement palliatif de la maladie.

A l'heure actuelle, aucun essai thérapeutique contrôlé, randomisé n'a évalué ces traitements d'attente dit de « down-staging ». Il est ainsi possible d'offrir la possibilité à des patients qui peuvent être en dehors des critères de Milan ou du score AFP d'être éligible à une transplantation hépatique.

3.1.3 La destruction percutanée

La destruction percutanée est une alternative au traitement chirurgical. La radiofréquence est actuellement la technique la plus utilisée. Plusieurs techniques existent avec des résultats oncologiques similaires à la chirurgie à court-terme sur la survie et avec une morbi-mortalité faible (N'Kontchou J Hepatol 2012). Classiquement réservée aux lésions de moins de 3cm de diamètre, certaines équipes réalisent des radiofréquences dite multi-polaires permettant de traiter des tumeurs qui ont une taille supérieure à 3cm et allant jusqu'à 5 cm (Seror Radiology 2008) voire 10cm de diamètre par voie ouverte (Minami Hepatogastroenterology 2007). Il a été rapporté un gain de survie globale dans le traitement de CHC jusqu'à 7cm en associant radiofréquence et CE (Peng J Clin Oncol2013).

Les limites classiques de la radiofréquence sont :

- Une taille supérieure à 3 cm,
- Une non accessibilité à une ponction écho-guidée,
- La présence d'une ascite,

- La proximité d'une voie biliaire, de la convergence,
- La proximité d'un gros vaisseau : porte, sus hépatique ou cave.

Deux essais contrôlés randomisés ont comparé la résection chirurgicale à la destruction percutanée pour les petit CHC (Chen Ann Surg 2006, Huang Ann Surg2010). Aucun de ces essais n'a conclu à la supériorité d'une méthode par rapport à une autre en termes de survie globale. Les taux de survie globale et de survie sans récidive étaient de 67.9 % et 46.4 % dans le groupe radiofréquence contre 64,0% et 51.6 % dans le groupe résection chirurgicale, différence statistiquement non significative.

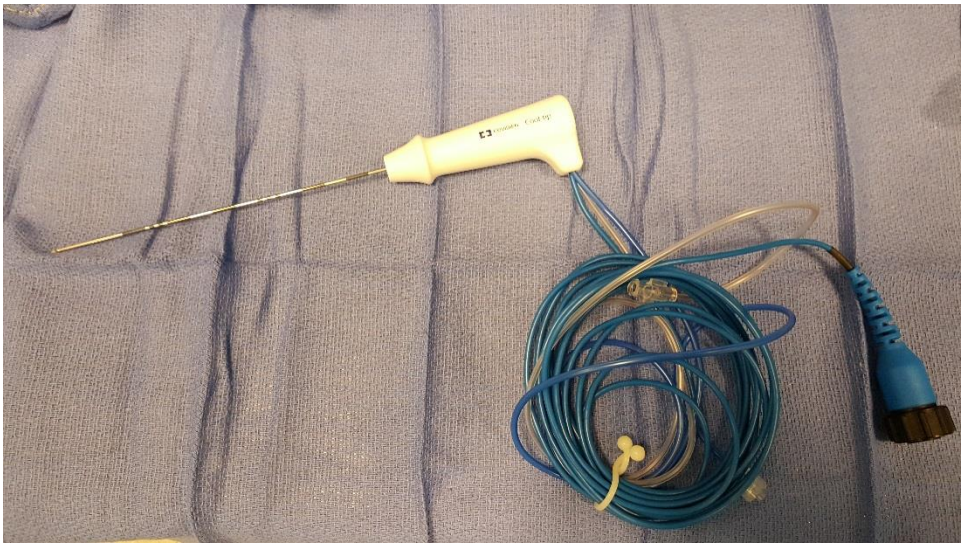


Figure 17 : aiguille de RF

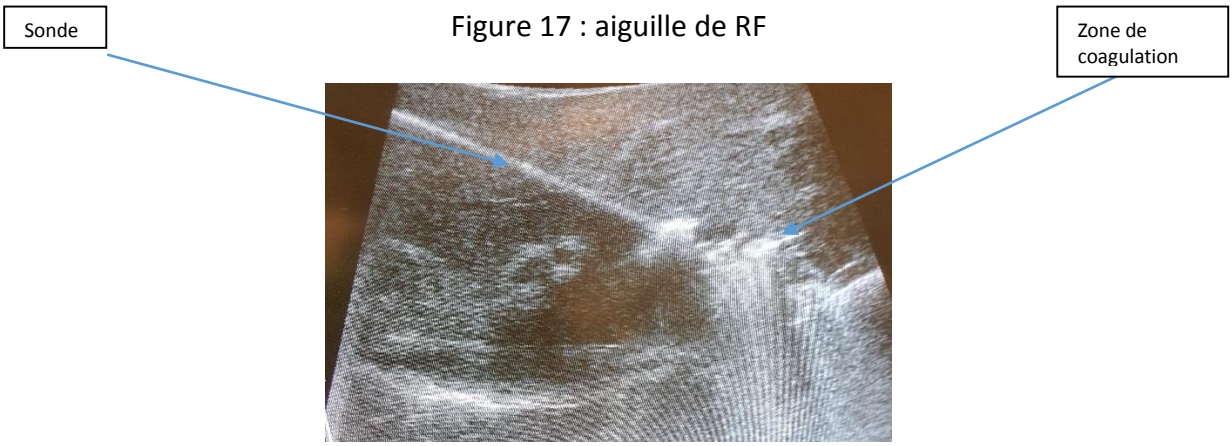
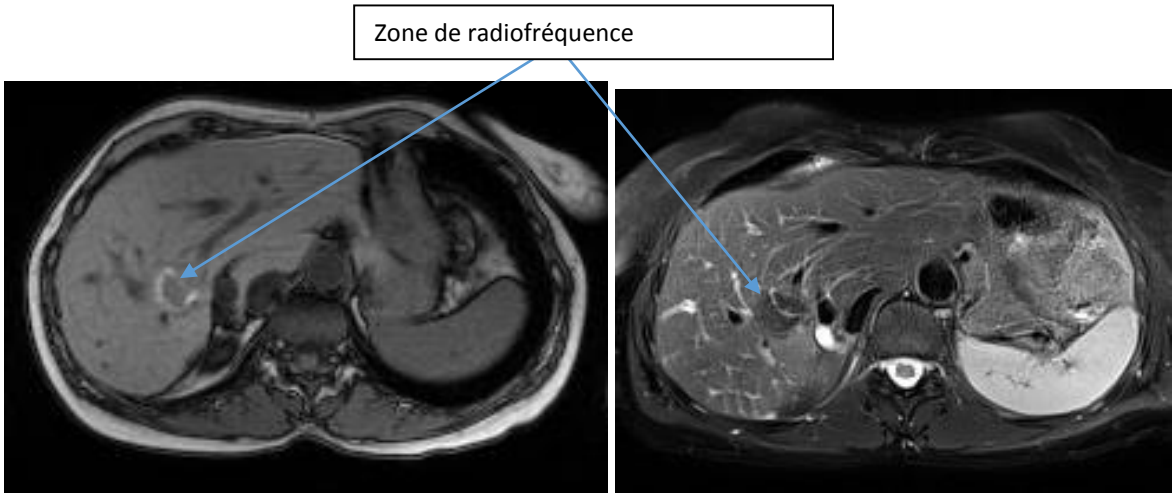
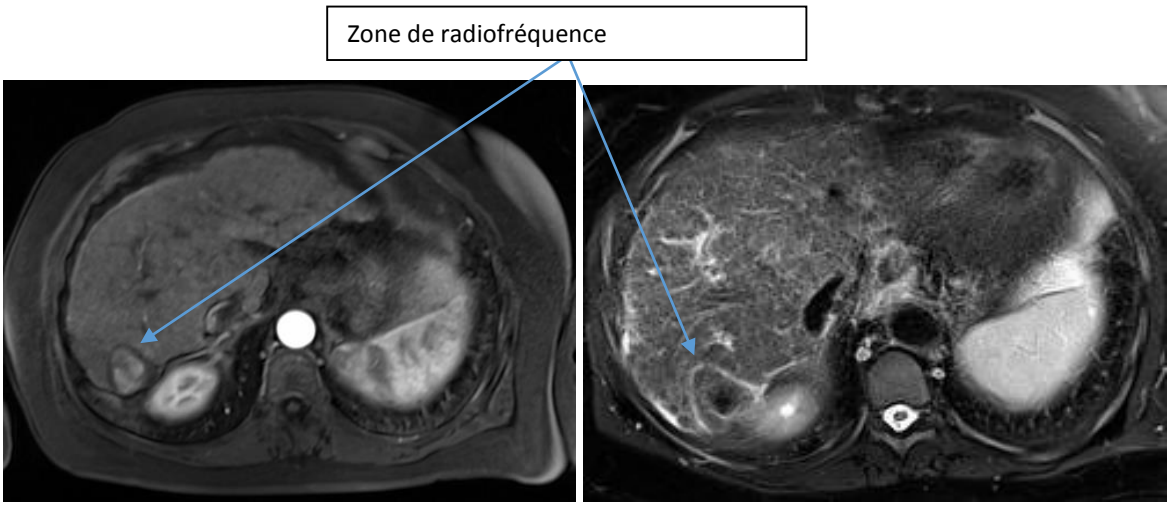


Figure 18. Vue per-opératoire d'une radiofréquence



Séquence T1 Séquence T2

Figure 19. IRM de contrôle post-opératoire d'une radiofréquence d'un CHC sur foie sain



Séquence T1 Séquence T2

Figure 20. IRM de contrôle post-opératoire d'une radiofréquence d'un CHC sur cirrhose

3.2 Traitements palliatifs

3.2.1 Chimio-embolisation

La chimio-embolisation intra-artérielle (CE) est une technique de traitement local par voie endovasculaire artériel. Le principe est d'injecter un agent de chimiothérapie par voie artériel au sein du parenchyme hépatique et de réaliser une embolisation artérielle afin d'éviter une dissémination de cet agent de chimiothérapie. L'artériographie réalisée au préalable de l'injection permet d'obtenir une cartographie hépatique et de rechercher d'éventuelles localisations multifocales du CHC. Les modalités de réalisation sont variées et ont fait l'objet de nombreuses publications avec des médianes de survie de 75% à 2 ans (Ikeda JVIR 2013) :

- CEL foie total, c'est-à-dire que l'agent de chimiothérapie est diffusé dans tout le parenchyme hépatique,
- CEL sélective, voire supra-sélective. Cette méthode consiste à cathétériser sélectivement le secteur qui contient le nodule de CHC. Cette méthode traite de manière plus efficace la tumeur (avec une nécrose supérieure) en préservant plus le foie adjacent (Dharancy Liver transplant 2007, Yamakado Jpn J Rad 2012). L'indication idéale est le CHC périphérique mono pédiculé et de taille inférieure à 8 cm. Les études pratiquées montrent une nécrose complète dans plus de 50% des cas. Elle peut aussi être pratiquée sur les CHC avec thrombose porte segmentaire ou sous segmentaire avec une médiane de survie à 2 ans de 9.2% contre 0% dans le groupe soins de confort (Luo, Ann Surg Oncol 2011).
- CEL séquentielle. Cette méthode a été décrite aussi en préopératoire d'une résection chirurgicale. Le patient a une Chimio-embolisation intra-artérielle de

son CHC et cette CEL est suivie d'une embolisation portale 3 à 6 semaines après la CEL afin de préparer une hépatectomie majeure (Ronot HPB 2016, Ogata BJS 2006)

Il existe à l'heure actuelle la possibilité d'utiliser des microsphères chargées de cytotoxiques déposées lors de la chimio-embolisation avec des résultats similaires à la CEL conventionnelle. La survie globale est même meilleure avec une survie de 81,6 % dans le groupe microsphères versus 49,2 % dans le groupe chimio-embolisation classique ($p<0.001$) pour les CHC de plus de 5cm de diamètre (Nam WJGE 2016, Song Eur J G H 2011)

Les résultats de la littérature sur la survie globale ont montré une prolongation de la survie (Llovet Hepatology 2003) confirmée dans 2 méta-analyses dont une traitant aussi des résultats combinés de CEL avec une destruction percutanée (He Int immunopharmacol 2016, Liao Scand j GE 2017, Katsanos PLoS One 2017). Les médianes de survie étaient de 18.1 mois dans le groupe CEL, 20.6 mois dans le groupe CEL et microsphère, 30.1 mois dans le groupe CEL associé à une radiothérapie externe et 33.3 mois dans le groupe CEL et résection chirurgicale (Katsanos Plos One 2017) comparées à 13.9 mois dans le groupe soins de confort.

En France, la CEL est indiquée chez les patients cirrhotiques CHILD A6-B7, en bon état général (score OMS =0) ayant un CHC évolué, donc non opérable et le plus souvent multi nodulaire (TNCD 2017).

Figure 21. Vue post-interventionnelle d’une chimio embolisation artérielle

3.2.2 Chimiothérapie

Les indications du traitement par chimiothérapie restent réservées aux patients porteurs d'un CHC non opérable, avec un statut OMS conservé (0 ou 1) et une cirrhose CHILD A.

De nombreux essais thérapeutiques ayant testé plusieurs molécules (Tamoxifène, Interféron, Octréotide) ont démontré une inefficacité (TNCD). Seul l'essai SHARP, ayant comparé le Sorafénib à un placebo a montré un allongement de la survie globale passant de 7,9 mois à 10,7 mois et de la survie sans progression passant de 2,8 à 5,5 mois. Ce résultat clinique a été obtenu au prix d'effets indésirables sévères (syndrome main-pied, diarrhée) chez près de 10% des patients (Llovet NEJM 2008). Ces résultats ont été confirmés par un autre essai mené sur le continent asiatique (Cheng Lancet Oncol 2009). Le Sorafénib a aussi été comparé au Sunitinib et a aussi montré une meilleure survie globale (médiane 10,2 mois versus 7,9 mois) avec un taux de décès toxique inférieur (1% versus 9%) (Cheng JCO 2017).

3.2.3 Radiothérapie et radioembolisation

Il existe des essais de phase II qui ont évalué la radiothérapie stéréotaxique dans le traitement palliatif du CHC. Il est réservé aux lésions de moins de 5 cm car il a été décrit des hépatites radiques pour des lésions volumineuses (Andolino Int J Radiat 2011, Kwon BMC Cancer 2010).

Il a été décrit la possibilité de stériliser un nodule de CHC par radiothérapie externe conformationnelle (Merle Cancer lett 2009, YU WJGE 2016). Cette technique est réalisable pour les nodules de moins de 5 cm. Pour les nodules de plus de 5cm, elle peut être associée à la CE pour obtenir de meilleurs résultats sur la survie (Merle Cancer Radiother 2011). La

radiothérapie externe combinée à la chimio-embolisation a été comparée à la chirurgie chez les patients porteurs d'un CHC avec thrombose porte. Les patients du groupe radiothérapie avaient une survie meilleure (19,9 % à 3 ans) que le groupe chirurgie (13,6% p=0.026). Un essai randomisé (TACERTE) est actuellement en cours de réalisation afin d'évaluer cette technique. Elle a aussi été décrite en traitement d'attente d'une transplantation hépatique au prix d'une morbidité élevée (Mohkham K Future Oncol 2016).

La radio-embolisation permet d'injecter en intra-artériel, non pas de la chimiothérapie comme pour la CEL mais des sphères chargées d'Yttrium-90 en associant une embolisation artérielle. Comme pour la CE, l'absence de flux portal est une contre-indication. Les études n'ont pas montré de différence sur la survie globale lorsque la radio embolisation était comparée à la CE (Hilgard Hepatology 2010, Salem Gastroenterology 2011). Néanmoins le taux de complications était inférieur dans le groupe radio-embolisation. Ce traitement est non accessible en France et est actuellement évalué dans des essais thérapeutiques.

3.3 Les recommandations actuelles

3.3.1 Recommandations françaises

Les recommandations françaises sont regroupées dans le Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD).

En ce qui concerne le CHC non cirrhotique, la référence reste la résection chirurgicale après avoir obtenu une preuve histologique du foie non tumoral. (Niveau de recommandations de grade C) En cas de contre-indication au traitement chirurgical, la discussion du traitement palliatif est comparable au CHC sur cirrhose, détaillé ci-après. (Niveau de recommandations : accord d'experts).

Pour le foie cirrhotique, il faut distinguer la situation où le CHC est accessible à un traitement curatif de celle du patient en situation palliative. Dans les deux cas, il est recommandé d'adresser le patient à une RCP de recours dédié aux tumeurs primitives hépatiques. Deux éléments principaux interviendront dans la discussion thérapeutique : l'extension tumorale (taille, envahissement vasculaire macroscopique) et l'état fonctionnel du foie non tumoral.

Le CHC est sur un foie cirrhotique en situation curative

A l'heure actuelle, un CHC sur foie de cirrhose en situation curative est un CHC qui rentre dans les critères de Milan ou de l'AFP-score. L'évaluation va se faire alors sur l'avancée de la cirrhose. On distingue les patients CHILD-PUGH A des patients classés CHILD-PUGH B et C.

Pour les patients du groupe CHILD-PUGH A, il faut dans un premier temps rechercher une contre-indication à la transplantation hépatique :

- Age > 70 ans,
- Métastases extra-hépatique à distance,

- Métastase ganglionnaire,
- Infection VIH non contrôlée,
- Thrombose portale néoplasique,
- Maladie extra-hépatique sévère,
- Absence de sevrage alcoolique.

Deux situations vont alors se présenter :

- Le patient a une contre-indication à la TH et sera alors discuté pour une résection chirurgicale ou une destruction percutanée (Niveau de recommandations de grade B). En cas de contre-indication à l'une ou l'autre de ces procédures, le patient peut alors être adressé dans un centre spécialisé faisant de la radiothérapie stéréotaxique (Niveau de recommandations avis d'expert)
- Le patient ne présente pas de contre-indication à la TH et il doit être adressé à un centre de TH (Niveau de recommandations de grade B). Les centres de TH discuteront alors de Trois options thérapeutiques
    - Résection / destruction percutanée du CHC et TH de « sauvetage » en cas de récidive (« Salvage »),
    - Traitement local et mise sur liste d'attente (Bridge),
    - ou mise sur liste d'attente directement sans traitement néo-adjuvant. Pour cette dernière option, elle est envisagée par les centres de TH si le délai d'attente prévisible est court. (Niveau de recommandations de grade C).

Pour les patients du groupe CHILD-PUGH B et C, le traitement de référence reste la Transplantation hépatique. (Niveau de recommandations de grade C). En cas de contre-

indication à la TH, un traitement par destruction percutanée peut s'envisager chez les patients CHILD-PUGH B.

Dans tous les cas, le traitement étiologique de la cirrhose doit s'envisager (sevrage alcoolique, traitement d'une hépatite virale, prise en charge diététique) et celle-ci peut parfois faire évoluer favorablement une cirrhose et permettre une réévaluation clinique du patient en vue d'un traitement.

Le CHC est sur un foie cirrhotique en situation palliative

Même si le CHC est en situation palliative, c'est le stade de la maladie cirrhotique qui va conditionner aussi la prise en charge.

Pour les patients CHILD-PUGH A, la référence reste, en l'absence de contre-indications, la chimio-embolisation artérielle. (Niveau de recommandations de grade A) Néanmoins, le patient peut être inclus dans des essais thérapeutiques.

Dans les autres cas, le traitement de référence est le Sorafénib (Niveau de recommandations de grade A). De nombreux essais thérapeutiques sont dans ce cas-ci aussi en cours que ce soit en traitement de première ou de deuxième ligne (TNCD).

Pour les patients CHILD-PUGH B et C, le traitement de référence actuelle est un traitement symptomatique. (Niveau de recommandations de grade C) Un essai clinique (PRODIGE 21-AFEF) est en cours chez les patients CHILD-PUGH B pour évaluer l'intérêt de l'administration de Sorafénib ou de Pravastatine comparés à des soins de support chez ces patients.

3.3.2 Guidelines européennes

Les recommandations européennes sont écrites sous l'égide de deux sociétés savantes : l'EASL (European Association for the Study of the Liver) et l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer). Seront présentées ici les recommandations de prise en charge du CHC datant de 2012 et la partie concernant la prise en charge du CHC dans les recommandations de la Transplantation hépatique datant de 2015.

Les recommandations de l'EASL-EORTC regroupent plusieurs parties concernant la prise en charge du CHC : surveillance, diagnostic, stadification, traitement chirurgical, transplantation hépatique, traitement local, chimio embolisation, traitement systémique.

Diagnostic

Le diagnostic du CHC est basé sur les critères de diagnostic non invasif ou une preuve histologique. (Niveau de recommandations 1A) Le diagnostic non-invasif repose sur une TDM 4 temps hélicoïdale ou une IRM hépatique chez des patients cirrhotiques avec une cinétique typique de CHC : hyperartérialisation précoce et lavage au temps portal (wash-in, wash-out). Le PET-scanner n'est pas recommandé pour le diagnostic à la phase précoce.

Stadification

La stadification du CHC permet de définir le pronostic et le traitement. La classification BCLC est recommandée pour ces deux items. (Niveau de recommandations 1B) Les autres systèmes de classification ne sont à l'heure actuelle pas recommandés seuls ou même en association avec la classification BCLC. Une classification moléculaire du CHC n'est pas encore mise au point pour une classification clinique. (Niveau de recommandations 1B)

Traitement chirurgical

La résection chirurgicale est le traitement de première intention pour les patients avec un CHC unique et une fonction hépatique préservée définie par un taux de bilirubine normal

et un gradient de pression inférieur à 10 mmHg ou un taux de plaquettes supérieur ou égal à 100 000 G/L. (Niveau de recommandations 1B) Une résection anatomique est recommandée. (Niveau de recommandations 2C) Les patients avec des CHC multifocaux mais rentrant dans les critères de Milan sans être éligible à la TH nécessite une discussion entre traitement chirurgical et traitement local. (Niveau de recommandations 2C) La mortalité post-opératoire espérée de la résection hépatique doit être de 2-3 % et un traitement néo-adjuvant ou adjuvant avec résection chirurgicale ou ablation locale n'a pas montré d'efficacité supérieure. (Niveau de recommandations 2C) En cas de récidive, le patient doit à nouveau être traité en fonction du stade BCLC.

Transplantation hépatique

La transplantation hépatique est le traitement de référence en première intention pour les patients qui répondent aux Critères de Milan (i.e un nodule unique de moins de 5 cm ou jusqu'à 3 nodules dont le plus gros fait moins de 3cm). (Niveau de recommandations 1A) La mortalité post-opératoire espérée est de 3% et de 10% à 1 an de la TH. L'élargissement des critères de Milan aux critères « up-to-seven » sans envahissement micro vasculaire nécessite une validation prospective plus avancée. (Niveau de recommandations 2B) Les traitements d'attente de « downstaging » pour les CHC en dehors des critères conventionnels nécessitent d'autres études prospectives regardant la survie globale et la survie sans récidive. (Niveau de recommandations 2B) La Transplantation hépatique sur donneur vivant est une alternative thérapeutique chez des patients ayant un temps d'attente sur liste de TH supérieur à 6 mois et nécessite des programmes de recherche afin d'évaluer d'autres indications. (Niveau de recommandations 2B)

Traitement local

La radiofréquence ou l'alcoolisation percutanée est le traitement de référence des CHC stadifiés BCLC 0-A chez des patients non éligibles à un traitement chirurgical. (Niveau de recommandations 1B). La radiofréquence est recommandée par la plupart des instances comme traitement local pour les tumeurs de moins de 5cm et l'alcoolisation est utilisée lorsque la radiofréquence n'est techniquement pas réalisable. (Niveau de recommandations 1A) Pour les tumeurs de moins de 2 cm, les deux techniques sont équivalentes en termes de résultat oncologique. (Niveau de recommandations 1C)

Chimio-embolisation

La chimio-embolisation est recommandée pour les patients classés BCLC-B, c'est à dire les tumeurs multi nodulaires asymptomatiques sans envahissement vasculaire ou de localisation extra-hépatique. (Niveau de recommandations 1A) L'utilisation de billes chargées a donné le même taux de réponse et d'évènement indésirables que la CE au lipiodol. (Niveau de recommandations 2B) La CE n'est pas recommandée chez les patients cirrhotiques avec une maladie décompensée, une fonction hépatique altérée, un envahissement vasculaire macroscopique, une maladie extra hépatique. (Niveau de recommandations 1B) La CE supra sélective n'est pas à l'heure actuelle recommandée. (Niveau de recommandations 2B) La radiothérapie externe est en cours d'étude est pas recommandée à l'heure actuelle. (Niveau de recommandations 2C) La radio-embolisation a montré des résultats prometteurs mais nécessite d'autres études et ne peut être recommandée. (Niveau de recommandations 2B)

Traitement systémique

Le Sorafénib est le traitement de référence chez les patients classé BCLC-C et avec une fonction hépatique préservée (i.e CHILD-PUGH A). (Niveau de recommandations 1A) Il n'existe pas à l'heure actuelle de marqueurs biologiques prédictifs de réponse au Sorafénib. (Niveau

de recommandations 2A) Les autres chimiothérapies (Tamoxifène, immunothérapie, anti-androgène) ne sont pas recommandées. (Niveau de recommandations 1A/B) Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement de seconde ligne en cas d'échec du Sorafénib (Niveau de recommandations 2B). Les patients classés BCLC-D doivent recevoir un traitement symptomatique. (Niveau de recommandations 2B)

3.3.3 Guidelines américaines

Les recommandations américaines ont été actualisées en 2011 sous l'égide de l'AASLD : American Association for the Study of the Liver.

Ces recommandations sont superposables à celles publiées au niveau européen (EASL-EORTC).

Il existe cependant une petite précision quant à la prise en charge du très petit CHC (i.e moins de 1 cm et entre 1 et 2 cm). En cas de nodule inférieur à 1 cm, une échographie doit être répétée à 3 mois. Soit le nodule est stable et la surveillance est répétée de manière trimestrielle soit le nodule grossit et les investigations se poursuivent en fonction de la nouvelle taille de ce nodule. Si le nodule fait plus de 1 cm, deux situations cliniques peuvent s'envisager après la réalisation soit d'un scanner hélicoïdal 3 temps, soit d'une IRM hépatique :

- Le nodule présente une hyperartérialisation et un wash-out au temps veineux ou tardif : le diagnostic de CHC est posé.
- Le nodule ne présente pas ces caractéristiques :
    - Il faut réaliser un 2ème examen (soit le scanner soit l'IRM en fonction du premier examen) et dans ce cas précis soit le nodule présente les caractéristiques décrites au-dessus et il est considéré comme étant un CHC. Si les deux examens

ne montrent pas de caractéristiques typiques radiologiques, une biopsie tumorale doit être envisagée.

Après avoir exposé une synthèse des données connues sur la prise en charge du carcinome hépatocellulaire, nous allons pouvoir développer la deuxième partie de cette introduction qui concerne la présentation des inégalités socio-économiques et de leur impact sur la prise en charge du carcinome hépatocellulaire. Ces inégalités interviennent à plusieurs niveaux de la prise en charge, que ce soit au niveau du diagnostic ou au niveau de la prise en charge thérapeutique.

3. Objectifs

L'objectif de ce travail était d'évaluer, selon une approche épidémiologique et thérapeutique transversale multimodale, les facteurs pronostiques de survie du CHC dans le cadre de sa prise en charge chirurgicale après transplantation hépatique ou résection chirurgicale.

- La première étape a été de déterminer les données de survie de la littérature après ces deux traitements chirurgicaux. Nous avons donc réalisé une méta-analyse des données de la littérature afin de comparer les résultats de la survie globale et de la survie sans récidive chez les patients transplantés ou réséqués pour CHC
- La deuxième étape a consisté à étudier le score AFP, outil utilisé pour la sélection des patients en vue d'une transplantation hépatique, et de son intérêt pronostique sur la survie dans une cohorte de patients traités par une résection chirurgicale pour CHC,
- Enfin, la troisième étape a été d'étudier l'impact des inégalités socio-économiques, au moyen de l'index de défavorisation développé par notre équipe, sur la survie des patients transplantés pour carcinome hépatocellulaire.

RESULTATS

Partie 1

Survie à long terme du carcinome hépatocellulaire : transplantation hépatique versus résection chirurgicale

Article 1

Liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma in intention to treat: attempt to perform an ideal meta-analysis.

Liver Transpl. 2017 Jun;23(6):836-844. doi: 10.1002/lt.24758

Liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma in intention to treat: attempt to perform an ideal meta-analysis.

Contexte

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est une des causes les plus fréquentes de cancers dans le Monde et la première tumeur primitive hépatique. Parmi les patients porteurs de carcinome hépatocellulaire, 90% d'entre eux ont une cirrhose ou une hépatopathie sous-jacente. La transplantation hépatique orthotopique présente le meilleur traitement pour le carcinome hépatocellulaire car elle traite dans le même temps opératoire le cancer et la cause sous-jacente : la maladie hépatique cirrhotique. Malheureusement, il existe depuis plusieurs années une pénurie de greffon et les recommandations ont désormais limités la transplantation hépatique aux patients avec un carcinome hépatocellulaire que si leur survie était supérieure à 50 % à 5 ans. Les recommandations de l'EASL-EORTC (European Association for the Study of the Liver – European Organization for Research an Treatment for Cancer) ont recommandé la résection hépatique comme traitement de première intention pour les patients porteurs d'un carcinome hépatocellulaire unique avec une bonne fonction hépatique (c'est-à-dire que le gradient de pression veineux est inférieur à 10 mmHg, le taux de plaquettes est > à 100 000 / mm^3 et le taux de bilirubinémie est dans les normes). De nombreuses études rétrospectives comparant ces deux techniques ont été réalisées mais il n'y a à notre connaissance aucun essai contrôlé randomisé comparant ces deux techniques et étudiant la survie globale et la survie sans récidive. De plus, certaines de ces études n'étaient pas en intention de traiter ce qui peut biaiser les résultats puisque le délai d'attente sur liste de transplantation hépatique varie d'un pays à l'autre (de quelques mois à plusieurs années).

Problématique de l'étude

L'objectif de cette étude était de déterminer laquelle de deux techniques entre la résection chirurgicale hépatique et la transplantation hépatique première faisait obtenir une meilleure survie à court, moyen et long terme chez les patients traités pour un carcinome hépatocellulaire inclus dans les critères de Milan. Les études sélectionnées devaient être en intention de traiter car il était pris en compte la problématique de la durée d'attente sur liste de transplantation en raison de la pénurie de greffon hépatique. En effet, les risques principaux en cas de délai d'attente long sur liste de transplantation sont le décès lié à l'évolution de la maladie cancéreuse ou une évolution de la maladie faisant exclure les patients des critères de Milan. Les études répondant ainsi aux critères que nous avons fixé ont été ensuite intégrées dans une méta-analyse visant à déterminer laquelle des deux techniques étaient la plus pertinente en termes de :

- Survie globale à court, moyen et long terme (c'est à dire 1, 3, 5, 10 ans après la résection hépatique ou la transplantation)
- Survie sans récidive à court, moyen et long terme.
- Récidives : taux et localisations (hépatique ou à distance).

Méthodologie

La première étape de cette méta-analyse a été de recueillir les articles des principales bases de données médicales (MEDLINE, Cochrane et EMBASE) en utilisant des mots-clés : « hepatocellular carcinoma » AND « resection » AND « liver transplantation » and « cirrhosis » and RANDOM. La date de point de fin d'étude a été située en juin 2015. Ce travail s'est avec un binôme de manière indépendante avant de confronter les résultats de la recherche. Un 3ème relecteur donnait son avis en cas de désaccord.

Les critères d'inclusion de la méta-analyse ont été toutes les études qui comparaient les données de survie globale et de survie sans récidive en intention de traiter chez les patients cirrhotique qui avaient soit une résection chirurgicale soit une transplantation hépatique pour CHC. Nous avons donc exclus les autres étiologies et les études qui ne donnaient pas de résultats sur la survie.

Afin de comparer aux mieux les patients, nous avons cherché les études qui présentaient des patients à qui les deux traitements chirurgicaux pouvaient être proposés, c'est-à-dire que les patients dans le bras résection chirurgicale devaient aussi répondre aux critères de Milan car les patients inclus dans le bras transplantation hépatique répondaient aux critères de Milan (qui étaient les critères d'inclusion de référence des publications sélectionnées).

Les analyses statistiques ont été faites selon les recommandations de la Cochrane et à l'aide du logiciel de la Cochrane : Review Manager 5.0. Un diagnostic d'hétérogénéité a été effectué pour l'ensemble des comparaisons effectuées. Si le diagnostic était positif, une méthode à effet aléatoire était utilisée pour prendre en compte cette hétérogénéité.

L'hétérogénéité se définit par l'hypothèse de rejet d'homogénéité des effets d'un traitement. Ainsi, l'effet d'un essai ne peut pas être considéré comme identique aux autres

essais. L'hétérogénéité est un test de faible puissance si le nombre d'études inclut dans les méta-analyses est inférieur à 30. Elle peut être le témoin d'une interaction entre une covariable et l'effet du traitement ou traduire une variabilité de l'effet traitement. L'hétérogénéité peut être interprétée de deux manières différentes :

- Comme une nuisance qui sera prise en compte (intérêt des méthodes aléatoires)
- Comme une nouvelle information sur l'effet du traitement

Dans la pratique, lors de la découverte d'une hétérogénéité, il faut rechercher le ou les étude(s) responsables et chercher si elles différent des autres études (population, méthodologie…) afin de les éliminer. Si elles sont inclues, le modèle à effet aléatoire pourra être utilisé afin d'analyser les données.

.

Principaux résultats obtenus

Sur les 687 études relevées au cours de la recherche bibliographique, 9 études rétrospectives ont été inclues pour l'analyse. Il n'a été retrouvé aucun essai contrôlé randomisé au cours de cette recherche. Ces études ont inclus ainsi 570 patients opérés d'une résection hépatique et 858 patients transplantés pour carcinome hépatocellulaire en intention de traiter.

Pour les patients de ces études qui répondaient aux critères de Milan, la survie globale à 1, 3 et 5 ans ne montrait aucune supériorité d'une technique par rapport à une autre. Seule la survie à 10 ans était diminué dans le groupe de patients ayant eu une résection chirurgicale plutôt qu'une transplantation hépatique en première intention.

En ce qui concerne la survie sans récidive, la survie à 1 an était la même dans les deux groupes. En revanche, la survie sans récidive à 3 et 5 ans était diminuée dans le groupe résection chirurgicale plutôt que le groupe transplantation hépatique.

Enfin, le dernier résultat porte sur le taux de récidive globale qui était supérieur dans le groupe résection hépatique plutôt que dans le groupe transplantation hépatique.

Nous avons donc conclu à la lumière des données existantes de la littérature que les patients porteurs d'un carcinome hépatocellulaire et rentrant dans les critères de Milan ont une survie sans récidive à long terme supérieure dans le groupe transplantation hépatique que dans le groupe résection hépatique. Néanmoins, il convient de modérer ce propos, car dans le contexte de pénurie d'organes, la résection hépatique présente l'avantage de n'avoir pas de délai d'attente sur une liste comme pour la transplantation hépatique et avec une survie globale à moyen terme comparable à la transplantation hépatique.

Discussion

Cette méta-analyse des données de la littérature a permis de confirmer que la transplantation hépatique donne de meilleurs résultats sur la survie à moyen et long terme que la résection chirurgicale pour les patients porteurs d'un carcinome hépatocellulaire. Ces résultats ont été confirmés plus récemment dans l'étude de population de Yang et al (Yang, Oncotarget 2017).

Les données de la littérature dont on dispose pour la prise en charge des carcinomes hépatocellulaires transplantables reposent sur les critères de Milan validés depuis bientôt 20 ans (Llovet 1999). Or, une équipe française (Duvoux, Gastroenterology 2012) a développé un nouveau score prédictif de récidive de CHC après transplantation qui est désormais utilisé à l'échelle nationale et européenne (recommandations EASL-EORTC 2015). Les critères de Milan ont été un bon moyen de sélectionner les patients raison pour laquelle la littérature a toujours été riche sur le sujet. L'idéal aurait été d'analyser les données publiées en reclassant les patients selon ces nouvelles recommandations et ce score prédictif qu'est l'AFP score. Le problème d'accessibilité aux données et d'âge des études s'est posée afin de permettre de réaliser cette méta-analyse. N'ayant pas accès à l'ensemble des données pour les reclasser, nous avons dû réaliser la méta-analyse en conservant les critères de Milan.

La revue de la littérature qui a été faite pour réaliser cette méta-analyse a montré l'absence d'essais contrôlés randomisés comparant ces deux techniques chirurgicales que sont la résection et la transplantation. Créer un essai contrôlé randomisé dans ce contexte peut poser un problème éthique. En effet, un groupe de patients pourrait obtenir un traitement rapide à savoir une résection chirurgicale tandis que l'autre groupe de patients pourrait se retrouver en liste d'attente avec un risque d'évolutivité de la maladie et de sortie

sur liste. En effet, le délai d'attente sur liste de transplantation ne dépend pas que du stade du CHC mais aussi d'autres variables comme le score de MELD ou de CHILD-PUGH.

De plus, il se pose à l'heure actuelle, un problème de pénurie de greffons, puisque d'après le dernier rapport de l'Agence de Biomédecine de 2017 concernant la transplantation hépatique :

- 1322 transplantations ont été réalisées en 2016 et 1356 patients étaient encore sur liste d'attente au 1er janvier 2017,
- Le nombre de nouveaux malades augmente (+3,8%) sur liste d'attente avec une moyenne de patients plus âgés (52,2 ans environ contre 48 ,4 ans en 2014).
- Le nombre de nouveaux patients en contre-indication temporaire (CIT) augmente lui aussi : en effet, seulement 10% des patients étaient en CIT en 2006 contre près de 50% en 2017 (654 patients). Ces CIT sont principalement liées à la composante CHC qui atteinte 53,3 % des indications de greffes contre 36,4 % de patients inscrits pour cirrhose isolée.
- Le CHC est la principale indication de transplantation hépatique (31,5% des THO) depuis 2014.
- Les indicateurs de pénurie des greffons disponibles montrent qu'il y a 2,3 patients pour un greffon

L'ensemble de ces éléments de disponibilité des greffons justifie les politiques des équipes de transplantation de traiter chirurgicalement, si possible, le carcinome hépatocellulaire ou de proposer un autre traitement d'attente : chimio-embolisation, radiofréquence ou micro-ondes, avant d'envisager une greffe.

Auparavant, deux attitudes de prise en charge chirurgicale avant transplantation s'opposaient : soit les patients étaient traités de leur carcinome hépatocellulaire puis inscrit

directement sur liste d'attente de greffe hépatique (technique du bridge-to-surgery)(Adam R, Ann Surg 2003), soit les patients étaient traités de leur CHC et pris en charge ensuite lors de la récidive pour une transplantation de sauvetage (salvage)(Fuks Hepatology 2012). Ces dernières années, la technique dite de « salvage » a pris plus d'ampleur compte tenu des problèmes de pénuries d'organes.

Dans certains pays, il existe une pénurie de greffon encore plus importante qu'en France. De fait, certaines équipes traitent la récidive du CHC parfois par une nouvelle chirurgie ou une radio fréquence avant la transplantation. Néanmoins, même si les résultats post-opératoires immédiats sont comparables, les résultats sur la survie sont en faveur de la greffe. Ceci est confirmé dans l'étude récente de Ma et al qui a comparé à l'aide d'un score de propension les résultats oncologiques de la transplantation dite de sauvetage à une nouvelle résection chirurgicale. Les résultats sur le taux de récidive, la survie globale et la survie sans récidive à 5 ans sont en faveur de la transplantation de sauvetage :

- avec un taux de récidive de 72,2 % dans le groupe transplantation de sauvetage contre 27,8% dans le groupe résection ($p<0,001$),
- un taux de survie globale de 72,8% dans le groupe transplantation contre 48,3% dans le groupe résection ($p<0,007$),
- et un taux de survie sans récidive de 71,6% dans le groupe transplantation contre 32,8% dans le groupe chirurgie ($p<0,001$) (Ma, Liv Transpl 2018).

De plus, les patients qui présentent un carcinome hépatocellulaire sont inscrits sur la liste d'attente en répondant à certains critères notamment de taille et de nombre de nodules. Ces critères ne sont pas forcément les mêmes dans le cadre de la prise en charge de la résection chirurgicale des carcinomes hépatocellulaires puisqu'il est possible d'opérer des

patients avec de plus grosses tumeurs (Azoulay HPB 2015) parfois sur cirrhose, si la fonction hépatique le permet et si le patient est préparé avec une embolisation portale.

Ainsi, dans le contexte actuel, en France, la question qui se pose est : faut-il toujours comparer ces deux techniques ou bien désormais les intégrer pleinement dans un raisonnement de prise en charge séquentielle globale du patient porteur d'un carcinome hépatocellulaire ?

C'est pourquoi la deuxième partie de cette thèse s'est consacrée à déterminer quelles seraient les données de survie de patients porteurs d'un CHC, éligible à une transplantation hépatique selon les nouveaux critères de l'ABM (c'est à dire ayant un AFP-score adapté) et opéré par un centre qui pratiquait les deux techniques de résection chirurgicale et de transplantation hépatique.

Liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma in intention to treat: attempt to perform an ideal meta-analysis.

Running Head: Liver transplantation versus liver resection. A meta-analysis

Benjamin Menahem[1,2], Jean Lubrano[1,2], Christophe Duvoux[3], Andrea Mulliri[1], Arnaud Alves[1], Charlotte Costentin[3], Ariane Mallat[3], Guy Launoy[2], Alexis Laurent[4,5]

[1]Department of Digestive Surgery, UniversityHospital of Caen, Avenue de la Côte de Nacre, Caen Cedex 14033, France

[2]Normandie Univ, UNICAEN, CEA, CNRS, CHU Caen, INSERM UMR1086, Centre François Baclesse, 3 avenue du Général Harris, 14045 Caen cedex

[3]Department of Hepatology, UniversityHospital of Henri Mondor, 51 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, Créteil Cedex 94000, France

[4]Department of Hepato-biliary Surgery and Liver Transplantation, UniversityHospital of Henri Mondor, 51 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, Créteil Cedex 94000, France

[5] Unité INSERM U 1855, UniversityHospital of Henri Mondor, 51 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, Créteil Cedex 94000, France

Corresponding author:

Alexis Laurent, MD, PhD

Department of Hepato-biliary Surgery and Liver Transplantation

University Hospital of Henri Mondor

51 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny

Créteil Cedex 94010

France

Phone number: +33149812431 / Fax number: +33149812432

Email: alexis.laurent@aphp.fr

Number of words: 2980

Numbers of figures: 5

Number of tables: 2

Keywords: liver transplantation; liver resection, hepatocellular carcinoma, disease free survival, intention to treat

Conflict of interest: None

Financial Support: None

Authors' contributions:

Design of the study :Menahem, Laurent, Alves, Launoy

Reviewing the articles :Menahem, Laurent, Lubrano

Statistics: Menahem, Laurent

Reviewing / editing the paper: Christophe Duvoux, Andrea Mulliri, Daniel Azoulay, Charlotte Costentin, Ariane Mallat

Mini-abstract (50 words)

This meta-analysis showed that Liver Transplantation, in patients with HCC meeting the Milan criteria had no benefits before 10 years for OS, compared to Liver resection. For DFS, the benefit is obtained after 3 years.

Structured Abstract (250 words)

Objective

This meta-analysis compared the effects of liver transplantation (LT) and liver resection (LR) on overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) using the Milan criteria and small-sized tumors (< 3 cm).

Methods

Articles comparing LR with LT for HCC, based on Milan criteria or small size, published until June 2015 were selected and a meta-analysis performed.

Results

No randomized controlled trial (RCT) has been published to date comparing survival outcomes in patients with HCC who underwent LR and LT. Nine studies were identified, including 570 patients who underwent LR and 861 who underwent LT. For HCC within the Milan criteria, the 1-year OS rates following LR and LT were 84.5 % (473/560) and 84.4 % (710/841), respectively (odds ratio [OR] 0.98; 95% confidence interval [CI] 0.71–1.33, p = 0.8) and the 5-year OS rates were 47.9 % (273/570) and 59.3 % (509/858), respectively (OR 0.60; 95% CI 0.35–1.02, p = 0.06). One-year DFS rates were similar (OR 1.00; 95% CI 0.39–2.61, p = 1.00), whereas the 5-year DFS rate was significantly lower for LR than LT (OR 0.18; 95% CI 0.06–0.53, p = 0.002). For small HCCs, the 5-year OS rate was significantly lower for patients who underwent LR than LT (OR 0.30; 95% CI 0.19–0.48, p < 0.00001).

Conclusion

Relative to LR, LT in patients with HCC meeting the Milan criteria had no benefits before 10 years for OS. For DFS, the benefit is obtained after 3 years.

INTRODUCTION

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common forms of cancer worldwide and the main type of primary liver cancer. About 90% of patients with HCC have chronic liver disease (CLD) and cirrhosis [1]. Liver transplantation (LT) is the best theoretical treatment for HCC because it cures both the tumor and the underlying CLD [2]. However, as a result of organ shortages, guidelines have restricted LT to HCC patients with an expected 5-year overall survival (OS) rate greater than 50 % [3], similar to the 5-year OS rate following LT for benign liver diseases of 70% [4].

The clinical practice guidelines of the European Association for the Study of the Liver-European Organization for Research and Treatment of Cancer (EASL–EORTC) on the management of HCC recommend liver resection as first-line treatment for patients with solitary tumors and very well-preserved liver function (evidence 2A; recommendation 1B) [5]. The latter has been defined as normal bilirubin concentration plus either a hepatic venous pressure gradient ≤10 mmHg or platelet count ≥100,000/μL [5].

This study was designed to compare LT with liver resection in patients with HCC eligible for LT, including those meeting the Milan criteria and those with small (<3.0 cm) tumors. Studies of intent-to-treat (ITT) populations were identified because graft shortage may result in patients being on the waiting list for LT for a long time. During this time, patients may be die or become ineligible for LT. Indeed, the mean drop-out rate has been reported to be 23% [6]. Study endpoints included overall survival (OS) and disease-free survival (DFS).

METHODS

Data sources

Databases, including MEDLINE, the Cochrane Collaboration, the Cochrane Clinical Trials Registry, and EMBASE, were searched using the terms “hepatocellular carcinoma” AND “resection” AND “liver transplantation” AND “cirrhosis” AND “RANDOM” for studies published in English through June 2015. Abstracts selected were reviewed independently by two researchers (BM and AL). Case studies, abstracts from congresses, unpublished data, and review articles were excluded.

Inclusion and exclusion criteria

All studies comparing OS and DFS in ITT populations of patients with underlying CLD who underwent LR and LT for HCC. Only clinical studies in humans and RCTs were selected. Studies comparing LT and LR in patients with etiology other than HCC, such as cholangiocarcinoma, hepatocholangiocarcinoma, and fibrolamellar HCC, were excluded, as were studies assessing OS and DFS after recurrence following first-line LR or LT. Prospective quantitative data on short- and long-term OS and DFS and on the number and location of recurrences were extracted from the included articles.

Definitions

Oncologic LT was defined as transplantation within Milan criteria [7]. Oncologic LR was defined as resection of solitary HCCs ≤ 5 cm in diameter with targeted margins > 2 cm [8][9].Patients eligible for major resection included those with chronic hepatitis or Child-Pugh class A cirrhosis, no esophageal varices, and a platelet count ≥100×10^9/L, whereas patients eligible for minor resections had varices of grade ≤2; all patients had and an estimated remnant liver volume ≥50% [2]. Transplantable and resectable HCC had to fulfil the three definitions. Small

HCCs were defined as solitary HCCs of diameter ≤ 3 cm in patients with CLD (METAVIR F3-F4)[5].

Data review and extraction

After identifying eligible studies, two investigators (BM and AL) read the titles and abstracts of selected studies; after applying the exclusion criteria, the investigators read the full-text articles to determine eligibility for inclusion. They also reviewed the bibliography of selected articles and meta-analyses. Disagreements regarding inclusion were settled by consensus or, if necessary, by consultation with a third investigator (JL). Data extracted included study date, design, number of patients in each group, sex, age, number lost to follow-up, mean time on the LT waiting-list (WL), inclusion and exclusion criteria of the studies, 1-, 3-, 5-, and 10-year OS and DFS rates, and number and location of recurrences in each patient group. The quality of the studies was determined using the PRISMA statement [10].

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using Review Manager 5.0 software (Cochrane Collaboration, Oxford, UK). Heterogeneity was assessed by I^2 statistics with values above 50% defined as heterogeneous. If there was no evidence of heterogeneity, a fixed model was used; otherwise a random-effects model was used. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CIs) were calculated for each trial based on the number of evaluable patients and to confirm effect size estimation and test criteria. P value for overall effect was calculated using the Z test, with significance defined as a p value < 0.05. Publication bias and a sensitivity analyses were also performed, the latter during the review process when the particularities of the studies were identified.

RESULTS

Study characteristics

Figure 1 shows a flow chart of study selection. The initial search identified 687 studies, of which 674 were excluded. Reasons for exclusion included study type or design of study, absence of peer review, study inclusion of patients with and without cirrhosis, inclusion of patients outside the Milan criteria, failure to report the main primary outcome of this meta-analysis, the performance of LR and/or LT for causes other than HCC and no intention to treat analysis. The nine studies identified included 570 patients who underwent LR and 861 who underwent LT; none of these studies was an RCT (Table 1).

Results of the meta-analysis (Table 2)

Milan criteria

Of the nine studies that reported results in patients who met the Milan criteria, eight reported 1-year and 3-year OS rates, all nine reported 5-year OS rates and four reported 10-year OS rates. These studies included 570 who underwent LR and 858 who underwent LT. The 1-, 3-, and 5-year OS rates were similar in patients who underwent LR and LT. Specifically, their 1-year OS rates were 84.5% (473/560) and 84.4% (710/841), respectively (OR 0.98, 95% CI 0.71–1.33, p = 0.8); their 3-year OS rates were 65.3 % (326/499) and 69.6 % (401/576), respectively (OR 0.81, 95% CI 0.49–1.33, p = 0.40); and their 5-year OS rates were 47.9 % (273/570) and 59.3 % (509/858), respectively (OR 0.60, 95% CI 0.35–1.02, p = 0.06) (Figure 2). In contrast, the 10-year OS rate was significantly lower in the LR than in the LT group (29.8 % [110/369] vs. 50.0 % [219/438]; OR 0.40, 95% CI 0.23–0.68, p = 0.0008).

Six of the nine studies also reported 1- and 3-years DFS rates, seven reported 5-year DFS rates, and only one reported 10-year DFS rates. DFS was analyzed in 419 patients who underwent LR and 661 who underwent LT. Their 1-year DFS rates were similar, 83.4% (333/399) and

78.6% (513/652), respectively (OR 1.00, 95% CI 0.39–2.61, p = 1.00). However, the 3-year DFS rate was significantly lower in the LR (54.4 % [210/386]) than in the LT (74.2% [317/427]) group (OR 0.24, 95% CI 0.07–0.80, p =0.02) (Figure 3). Similarly, the 5-year DFS rate was significantly lower in the LR (35.6 % [149/419] than in the LT (62.5 % [413/661]) group (OR 0.18, 95% CI 0.06–0.53, p = 0.002) (Figure 4).

Recurrence rates

Eight of the nine studies reported recurrence rate, which was significantly higher in the LR (57.2 % [432/755]) than in the LT (13.4% [124/927]) group (OR 10.27, 95% CI 6.80–15.51, p <0.00001) (Figure 5).

Small HCCs

Only one study reported short- and long-term OS and DFS rates for patients with small HCCs who underwent LR or LT [17].

Sensitivity and publication bias

Sensitivity and publication bias were also analyzed. Combined ORs for 1-, 3-, and 5-year DFS rates; 3-, 5-, and 10-year OS rates; and overall and intra-hepatic recurrence rates were calculated with fixed and random-effects models and the results were compared. A high risk of bias was observed because none of these studies was randomized or blinded and all were retrospective analyses. Attrition bias could not be determined because some of these studies did not report drop-out rates. Furthermore, as statistically significant data tend to be published more than negative trials, our results may have been influenced by publication bias.

DISCUSSION

This meta-analysis of patients with CLD who developed HCC within the Milan criteria and underwent LR or LT found no between-group difference in 1-, 3-, and 5-year OS rates. However, 10-year OS rates were higher in patients who underwent LT. A comparison of DFS rates showed that they were similar at 1 year, but that 3- and 5-year DFS rates were higher in patients who underwent LT than LR.

Oncologic LT has been defined as LT in patients who meet the Milan criteria. In 2012, a French multicenter reported that the addition of alfa-fetoprotein (AFP) concentration to the Milan criteria improved the performance of the Milan criteria [4]. No study to date, however, has compared LR with LT in patients meeting these AFP-enhanced criteria. Moreover, at present, the Milan criteria remain the international reference in European and US guidelines [11].

Oncologic LR has been defined, according to EASL guidelines [11], as LR performed in patients with solitary HCC <5 cm with resection margins >2 cm. We used the criterion of a single tumor to compare outcomes in patients with primary tumors and to exclude patients with metastatic disease or multicentric carcinogenesis [7]. The 5-cm threshold was chosen because the LT group consisted of patients who met the Milan criteria, in which the maximum diameter of solitary tumors is 5 cm. Resection margins were included in the selection process, as two procedures were being compared. Resection margins for solitary HCCs < 2 cm have a greater effect on survival than microvascular invasion or the presence of satellite nodules [8][9]. EASL guidelines for resection of HCC include chronic hepatitis or Child-Pugh class A cirrhosis, no esophageal varices, and a platelet count $\geq 100 \times 10^9$/L for major resections and grade ≤2 varices for minor resections, and an estimated remnant liver volume ≥50% [11]. No study to date, however, and no RCT, has compared outcomes in patients with resectable HCC undergoing oncologic LT or oncologic LR, precluding the performance of an ideal meta-analysis. We

therefore performed an actual meta-analysis by comparing survival outcomes in patients undergoing oncologic LT within the Milan criteria with oncologic LR, including non-resectable patients with Child-Pugh B and C cirrhosis.

Although 1-year DFS rates did not differ significantly in patients who underwent LT and LR, 3- and 5-year DFS rates were significantly higher in the LT group. Most patients with HCC who undergo LR have single nodules <5 cm in diameter and a 1-year DFS after resection of around 80% [2][12]. The 1-year DFS rate after LT has also been reported to be about 80% [13]. At 3 and 5 years, however, LT is superior as it cures both the tumor and the underlying liver disease that can again give rise to a tumor [14]. LT removes micro-metastases, which may not be removed by LR, allowing micro-metastases within the remnant liver to progress postoperatively [15]. Indeed proximal and distal margins of 10 mm have been recommended for HCCs ≤3 cm, whereas, for larger tumors, a proximal resection margin of 10 mm and a resection distal margin of 20 mm have been recommended [16]. DFS could not be analyzed in patients with solitary HCC <3 cm, as only one study included this population [17].

The 1-, 3-, and 5-year OS rates in patients who fulfilled the Milan criteria were similar after LT and LR. Specialized centers have reported 5-year OS rates of 80% after LT, whereas large registries have somewhat lower 5-year OS rates, around 65% [18].OS is strongly dependent on drop-out rates [6]. The nine studies included in this meta-analysis reported drop-out rates ranging from 9.2% to 31%[6][17][19][20][21][22][23].

The 10-year OS rate was significantly higher in patients who underwent LT than LR. However, this result was based on only four studies. In three of these four studies, patients undergoing LR were older than those undergoing LT [17][21][22]. Older patients, especially those with cirrhosis, have a higher risk of death, which may explain the between-group different in long-

term OS rate [24]. Analyses of survival should consider possible biases in group composition [25].

Of the nine studies, eight assessed tumor size as the main criterion in comparing LR with LT. One study, however, assessed patients with multiple nodules and found that the DFS rate was higher in patients who underwent LT [23]. To address the effect of multifocal carcinogenesis on DFS after LR, patients were divided into groups with tumors in the same lobe or in different lobes. DFS rate was higher in patients with localized than with disseminated disease. Taken together the results of this meta-analysis support the generally accepted concept, that patients with solitary tumors, especially those <3cm in diameter, should undergo first-line LR, whereas patients with multiple nodules, especially in different lobes, should undergo first-line LT.

One limit of this analysis was the lack of published RCTs [26]. Moreover, to our knowledge, no RCT comparing LR with LT is on-going or registered at https://clinicaltrials.gov. In the organ transplantation setting, it is extremely difficult to organize RCTs, in particular from the multifaceted perspective of waiting lists [27]. For example, in France, the inclusion of AFP concentration with the Milan criteria has resulted in the lack of prioritization of patients with resectable and transplantable HCCs on the national waiting list, with a salvage LT program proposed (http://www.agence-biomedecine.fr).

Other limitations of this meta-analysis are those consistent with the conventional limitations of meta-analyses based on retrospective studies, including recruitment, selection, and confounding biases. There are two major causes of recruitment bias. First, all patients are not referred to liver transplant programs. Second, even if transplanted patients are managed in tertiary referral centers, resectable patients are often managed in other centers where radiofrequency ablation may be performed [28]. Selection biases are also inherent in

retrospective studies. Indeed, age and tumor features, including number and size, were not strictly comparable in different studies [6][17]. Confounding bias can result especially from competing risks of death. Patients with good long-term prognosis, including those with resectable and transplantable HCCs, have a 5-year OS rate of 85 % [2][29]. These patients, however, should be further analyzed by competing risk because diseases associated with immunosuppression are a major threat after 5 years [25].

In conclusion, the results of this meta-analysis, assessing patients with HCC within the Milan criteria who underwent LT or LS, found that OS rate was significantly higher for LT only at 10 years. Thus, during an era of graft shortages, LR has several advantages over LT, the two most important being its immediate availability and an OS rate comparable to LT [2].

REFERENCES

[1] Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma.Lancet 2003; 362: 1907–1917.

[2] Cherqui D, Laurent A, Mocellin N, Tayar C, Luciani A, Van Nhieu JT, et al. Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma: long-term survival and role of secondary liver transplantation. Ann Surg 2009; 250: 738–746.

[3] Neuberger J, James O. Guidelines for selection of patients for liver transplantation in the era of donor-organ shortage.Lancet 1999; 354: 1636–1639.

[4] Duvoux C, Roudot–Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: amodel including α-Fetoprotein improves the performance of milan criteria. Gastroenterology 2012; 143: 986–994.e3.

[5] 1-s2.0-S0168827811008737-main.pdf n.d.

[6] Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: Resection versus transplantation. Hepatology 1999;30: 1434–1440.

[7] Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. Liver Transpl 2011; 17 Suppl 2:S44–57.

[8] Bruix J, Han K-H, Gores G, Llovet JM, Mazzaferro V. Liver cancer: Approaching a personalized care. J Hepatol 2015;62: S144–56.

[9] Shi M, Guo RP, Lin XJ, Zhang YQ, Chen MS, Zhang CQ, et al. Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. Ann Surg 2007;245: 36–43.

[10] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med 2009;151: 264–9.

[11] EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2012;56: 908–943.

[12] Roayaie S, Obeidat K, Sposito C, Mariani L, Bhoori S, Pellegrinelli A, et al. Resection of hepatocellular cancer ≤2 cm: results from two Western centers. Hepatology Baltim Md 2013; 57: 1426–1435.

[13] Cillo U, Vitale A, Volk ML, Frigo AC, Grigoletto F, Brolese A, et al. The survival benefit of liver transplantation in hepatocellular carcinoma patients. Dig Liver Dis 2010;42:642–649.

[14] Clavien P-A, Lesurtel M, Bossuyt PMM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. Lancet Oncol 2012;13:e11–22.

[15] Bellavance EC, Lumpkins KM, Mentha G, Marques HP, Capussotti L, Pulitano C, et al. Surgical Management of Early-Stage Hepatocellular Carcinoma: Resection or Transplantation? J Gastrointest Surg 2008;12:1699–1708.

[16] Shi M, Zhang CQ, Zhang YQ, Liang XM, Li JQ. Micrometastases of solitary hepatocellular carcinoma and appropriate resection margin. World J Surg 2004;28:376–381.

[17] Adam R, Bhangui P, Vibert E, Azoulay D, Pelletier G, Duclos-Vallée J-C, et al. Resection or transplantation for early hepatocellular carcinoma in a cirrhotic liver: does size define the best oncological strategy? Ann Surg 2012; 256: 883–891.

[18] Pelletier SJ, Fu S, Thyagarajan V, Romero-Marrero C, Batheja MJ, Punch JD, et al. An intention-to-treat analysis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma using organ procurement transplant network data. Liver Transplant 2009 ; 15: 859–68..

[19] Baccarani U, Isola M, Adani GL, Benzoni E, Avellini C, Lorenzin D, et al. Superiority of transplantation versus resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. Transpl Int 2008;21:247–54.

[20] Baccarani U, Benzoni E, Adani GL, Avellini C, Lorenzin D, Sainz-Barriga M, et al. Superiority of Transplantation Versus Resection for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinoma. Transplant Proc 2007; 39: 1898–1900.

[21] Sogawa H, Shrager B, Jibara G, Tabrizian P, Roayaie S, Schwartz M. Resection or transplant-listing for solitary hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma: an intention-to-treat analysis. HPB 2013; 15: 134–41.

[22] Sapisochin G, Castells L, Dopazo C, Bilbao I, Minguez B, Lázaro JL, et al. Single HCC in cirrhotic patients: liver resection or liver transplantation? Long-term outcome according to an intention-to-treat basis. Ann Surg Oncol 2013; 20: 1194–1202.

[23] Jiang L, Liao A, Wen T, Yan L, Li B, Yang J. Living donor liver transplantation or resection for Child-Pugh A hepatocellular carcinoma patients with multiple nodules meeting the Milan criteria. Transpl Int 2014 ; 27: 562–569.

[24] Lui WY, Chau GY, Wu CW, King KL. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in elderly cirrhotic patients. Hepatogastroenterology 1999; 46: 640–645.

[25] Scrucca L, Santucci A, Aversa F. Competing risk analysis using R: an easy guide for clinicians. Bone Marrow Transplant 2007; 40: 381–387.

[26] Taefi A, Abrishami A, Nasseri-Moghaddam S, Eghtesad B, Sherman M. Surgical resection versus liver transplant for patients with hepatocellular carcinoma. Cochrane Database Syst. Rev., John Wiley & Sons, Ltd; 2013.

[27] Navasa M, Bruix J. Multifaceted perspective of the waiting list for liver transplantation: the value of pharmacokinetic models. Hepatology 2010; 51: 12–15.

[28] Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, Kudo M, et al. Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey. J Hepatol 2013; 58: 724–729.

[29] 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; 55: 132–140.

[30] Bigourdan J. Small hepatocellular carcinoma in Child A cirrhotic patients: Hepatic resection versus transplantation. Liver Transpl 2003; 9: 513–520.

[31] Shah SA, Cleary SP, Tan JC, Wei AC, Gallinger S, Grant DR, et al. An analysis of resection vs transplantation for early hepatocellular carcinoma: defining the optimal therapy at a single institution. Ann Surg Oncol 2007; 14: 2608–2614.

[32] Koniaris LG, Levi DM, Pedroso FE, Franceschi D, Tzakis AG, Santamaria-Barria JA, et al. Is surgical resection superior to transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma? Ann Surg 2011; 254: 527–537; discussion 537–538.

Table 1 Main characteristic of the studies

Author/year	LR/LT	Mean time on WL (days)	Treatment on WL (%)	Drop-out rate (%)	Child-Pugh score		MELD score	Multinodular		Tumor size, mm (mean ±SD)		Mean length of follow-up (years)
					LR	LT		LR	LT	LR	LT	
Llovet/1999[6]	77/87	105±111	NA	8 (9.2)	A: 74 B: 3 C: 0	A: 37 B: 38 C: 12	NA	13	33	33.4±18.2	24.1±13.8	5
Bigourdan/2003[30]	20/17	24	0(0)	0(0)	A:20	A:17	NA	2	6	27.9±12.7	37.5±13.6	5
Shah/2007[31]	121/140	231	41 (29)	30 (21)	NA		Y	1.3 (1–3)	2.4 (1–3)	40	31	10
Baccarani/2008[19]	38/48	118	48 (100)	2 (4.2)	A: 74 B: 26 C: 0	A: 41 B: 42 C: 17	N	6	31	35±11	37±25	5
Koniaris/2011[32]	33/237	NA	NA	37 (14.4)	NA		Y	16	124	70±45.3	31.2±15.3§§	5
Adam/2012**[17]	97*/101*	171*	59 (79)	23 (31)	A: 80 B: 10 C: 1	A: 19 B: 45 C: 37	Y	0	0	33.5±13.1	33.0±18.6	10

Sogawa/2012**[21]	56/75	88±121*	67 (56)	16(21.3)	A: 55 B: 1 C: 0	A: 28 B: 47 C: 0	Y	6	25	12±8	17±13	10
Sapisochin/2013**[22]	95/122	NA	NA	3(2.5)	A: 88 B: 7 C: 0	A: 62 B: 47 C: 10	N	10	39	32.9±11	32.4± 9.9	10
Jiang/2014§[23]	33/34	105±111	NA	8 (9.2)	A: 33	A: 34	N	2.3±0.5	2.4±0.5	33.4±18.2	24.1±13.8	5

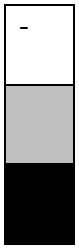
Abbreviations: LR, liver resection; LT, liver transplantation; MELD score, Model for End stage Liver Disease score; ITT, intention to treat; Y, Yes; N, No; WL, waiting list; NA, not applicable

Legends:

*: data about small HCC available, **: data about solitary HCC available, § all patients transplantable in the LR group, §§ mean for patients meeting the Milan and ICSF criteria in the study.

Table 2 Summary of the main results of the meta-analysis

	Overall survival (years)				Disease-free survival (years)			
	1	3	5	10	1	3	5	10
Actual meta-analysis - within Milan criteria								
LT vs LR								-
Actual meta-analysis - small HCC								
LT vs LR	-	-	-	-	-	-	-	-



- Not detailed in studies
- Non-significant difference
- Favoring LT

Abbreviations: LR, liver resection; LT, liver transplantation

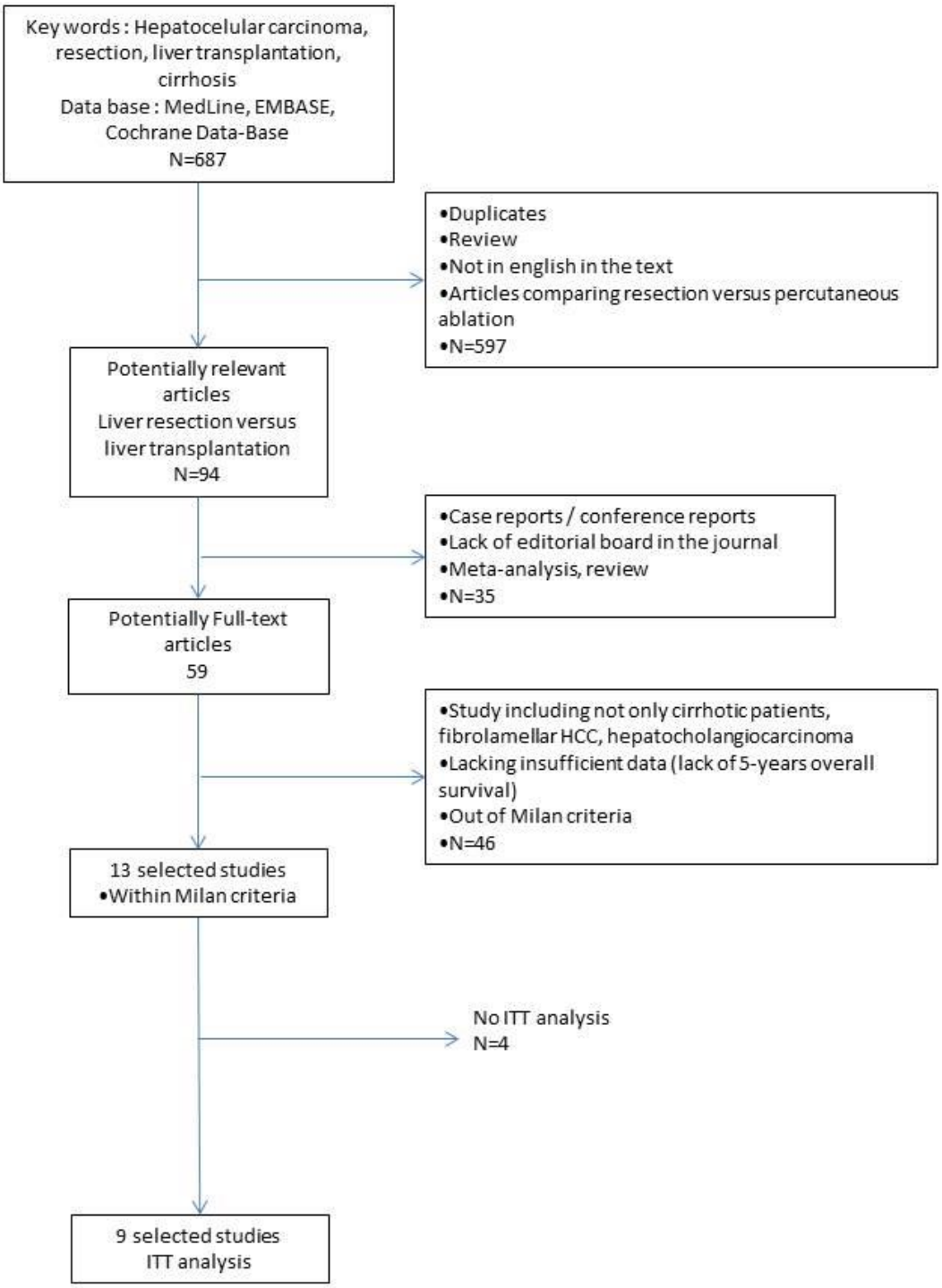


Figure 1. Flow-Chart of the study

Study or Subgroup	LR Events	LR Total	LT Events	LT Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Llovet 1999	39	77	45	87	12.3%	0.96 [0.52, 1.77]	1999
Bigourdan 2003	7	20	12	17	7.3%	0.22 [0.06, 0.90]	2003
Shah 2007	68	121	90	140	13.0%	0.71 [0.43, 1.17]	2007
Baccarani 2008	10	38	35	48	9.9%	0.13 [0.05, 0.35]	2008
Koniaris 2011	19	33	126	234	11.4%	1.16 [0.56, 2.43]	2011
Sogawa 2012	29	56	45	75	11.7%	0.72 [0.36, 1.44]	2012
Adam 2012	27	97	66	101	12.3%	0.20 [0.11, 0.37]	2012
Sapisochin 2013	49	95	73	122	12.7%	0.72 [0.42, 1.23]	2013
Jiang 2014	25	33	17	34	9.4%	3.13 [1.10, 8.86]	2014
Total (95% CI)		**570**		**858**	**100.0%**	**0.60 [0.35, 1.02]**	
Total events	273		509				

Heterogeneity: Tau² = 0.50; Chi² = 39.57, df = 8 (P < 0.00001); I² = 80%

Test for overall effect: Z = 1.89 (P = 0.06)

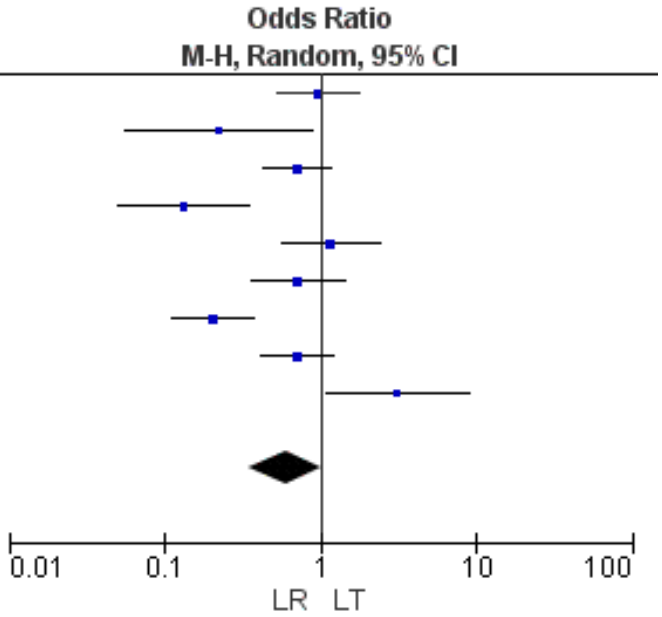


Figure 2 Survie Globale à 5 ans en intention de traiter.

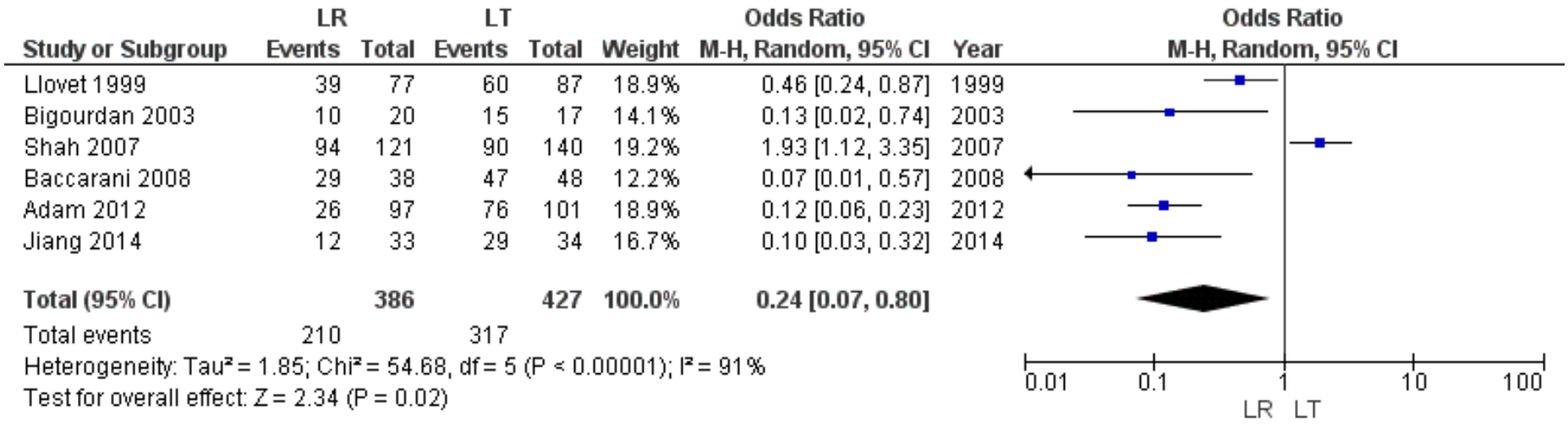


Figure 3. Survie sans récidive à 3 ans en intention de traiter.

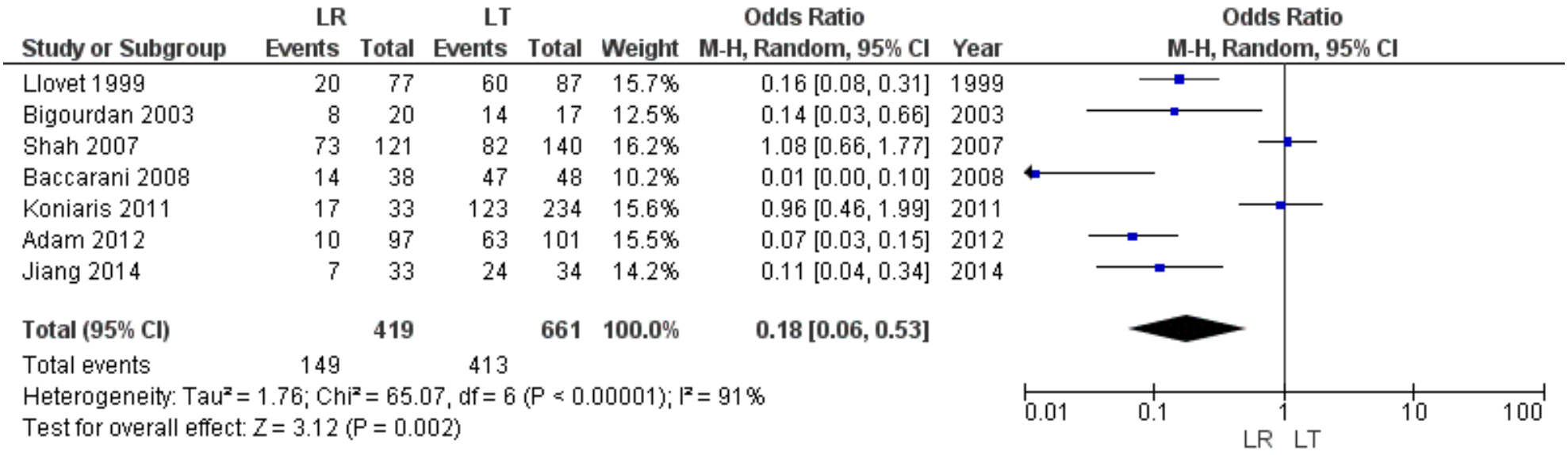


Figure 4. Survie sans récidive à 5 ans en intention de traiter.

Study or Subgroup	LR Events	LR Total	LT Events	LT Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Llovet 1999	44	77	3	87	6.3%	37.33 [10.84, 128.61]	1999
Margarit 2005	22	37	4	36	6.3%	11.73 [3.43, 40.11]	2005
Shah 2007	53	121	17	140	12.4%	5.64 [3.03, 10.50]	2007
Baccarani 2008	123	245	22	134	13.7%	5.13 [3.05, 8.64]	2008
Bellavance 2008	13	38	1	48	2.8%	24.44 [3.02, 197.80]	2008
Koniaris 2011	21	31	31	234	9.7%	13.75 [5.92, 31.94]	2011
Adam 2012	60	97	10	101	10.5%	14.76 [6.83, 31.90]	2012
Sogawa 2012	40	56	16	75	10.2%	9.22 [4.14, 20.53]	2012
Sapisochin 2013	68	95	19	122	11.8%	13.65 [7.04, 26.47]	2013
Jiang 2014	23	33	6	34	6.9%	10.73 [3.39, 33.99]	2014
Li 2014	105	243	7	39	9.5%	3.48 [1.48, 8.19]	2014
Total (95% CI)		**1073**		**1050**	**100.0%**	**9.61 [6.57, 14.06]**	
Total events	572		136				

Heterogeneity: Tau² = 0.20; Chi² = 21.57, df = 10 (P = 0.02); I² = 54%

Test for overall effect: Z = 11.65 (P < 0.00001)

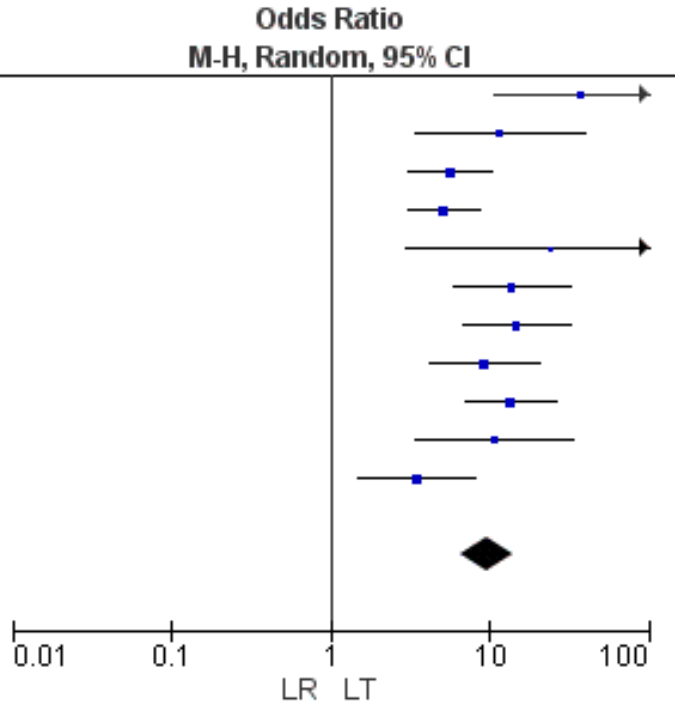


Figure 5. Taux de récidive

Partie 2

Survie du carcinome hépatocellulaire : apport de l'AFP-score dans la résection hépatique du carcinome hépatocellulaire unique

Article 2

Liver Resection for Solitary Oncologically Transplantable Hepatocellular Carcinoma: The Role of AFP-score.

World J Surg. 2018 Aug 20. doi: 10.1007/s00268-018-4769-5

Liver Resection for Solitary Oncologically Transplantable Hepatocellular Carcinoma: The Role of AFP-score.

<u>Contexte</u>

Lorsque l'on s'intéresse au traitement du carcinome hépatocellulaire, la transplantation hépatique orthotopique reste le traitement de choix car elle traite dans le même temps la tumeur hépatique et le foie d'hépatopathie sous-jacente. Cependant, en raison d'une pénurie d'organes, les recommandations ont restreint les indications de la transplantation hépatique aux patients porteurs d'un carcinome hépatocellulaire avec une survie globale espérée à 5 ans de plus de 50 %. Dans la majorité des programmes de transplantation hépatique, cette survie s'approche des survies des patients greffés pour tumeur bénigne, à savoir 70 % à 5 ans. Historiquement, ce sont les critères de Milan qui sont utilisés dans le Monde comme outil prioritaire de sélection des patients puisqu'ils sont associés à une survie à 5 ans allant de 65 % à 80 %.

Récemment, le groupe Français d'Etude de la Transplantation Hépatique, a construit un nouvel outil de sélection qui est un modèle de prédiction de récidive du carcinome hépatocellulaire après transplantation hépatique. Ce modèle, appelé « AFP-Score » a montré qu'il était plus pertinent dans la prédiction de la récidive que les critères de Milan. En France, cet outil est adopté comme outil de sélection des patients depuis Janvier 2013. La transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire est désormais contre-indiquée si l'AFP-Score est > 2, seuil au-dessus duquel la récidive est autour de 50%. Cet outil n'a jamais été validé pour les patients ayant eu une résection chirurgicale d'un carcinome hépatocellulaire.

Problématique de l'étude

La pénurie d'organe est un problème majeur de santé publique dans notre pays. En ce qui concerne la transplantation hépatique cette pénurie tend à réduire l'efficacité de la transplantation par l'allongement du temps d'attente sur liste de greffe et risque de faire sortir les patients des indications de transplantation. Pour répondre à cette pénurie, il a été développé une technique nommée la transplantation de sauvetage. Le principe consiste, chez des patients porteurs d'un carcinome hépatocellulaire entrant dans les critères de transplantation, à le réséquer dans un premier temps et secondairement à le greffer en cas de récidive ou de détérioration de la fonction hépatocellulaire. La philosophie de cette approche est de permettre de garder les greffons pour les patients qui pourraient en bénéficier le plus sans pour autant réduire la survie globale des patients réséqués et induire une perte de chance pour eux. La transplantation de sauvetage a été largement reportée précédemment mais uniquement dans le cadre des critères de Milan. Néanmoins, deux problématiques principales restent actuellement sans réponse : Quelles sont le risque de récidive et la vraie capacité de la résection première à éviter des transplantations inutiles ? Le but de cette étude est de déterminer si le score AFP appliqué aux résections hépatiques premières est :

- prédictif de récidive,
- en cas de récidive, si celle-ci est encore dans les critères de ce score –AFP ne fermant pas ainsi la porte au patient à un traitement curatif chirurgical (transplantation, nouvelle résection hépatique).

Méthodologie

L'étude a été menée à partir des données de la base prospective mono centrique de l'Hôpital Henri Mondor à Créteil qui a inclus tous les patients opérés d'une résection hépatique pour CHC sur foie de fibrose F3-F4 de 1990 à 2012.

L'objectif de l'étude étant d'évaluer l'intérêt du score AFP comme outil de prédiction de récidive, nous avons sélectionné les patients porteurs d'un CHC unique de 6 cm de diamètre maximum sur le bilan préopératoire. Les patients avec des formes infiltrantes, des formes multi nodulaires et un envahissement vasculaire, un CHC unique de plus de 6 cm diagnostiqués sur le bilan d'imagerie préopératoire ont été exclus de la population d'étude.

Les patients ont suivi un protocole chirurgical commun : diagnostic de CHC basé sur les recommandations de l'European Association for the Study of the Liver, validation de la décision chirurgicale à une réunion de concertation pluridisciplinaire d'oncologie hépatique et une gestion du bilan et des soins péri-opératoires commune.

Le suivi des patients a été réalisé après la chirurgie avec un suivi clinique, biologique (dosage d'AFP) et radiologique (TDM ou IRM).

Une variable de récidive a été créée en divisant les patients en 2 groupes : ceux avec un score AFP > 2 et ceux avec un score AFP ≤ 2.

Toutes les récidives ont été diagnostiquées et présentées à nouveau en réunion multidisciplinaire. Les traitements ont alors été adaptés à la récidive : curatif avec une transplantation de sauvetage, une résection chirurgicale itérative ou une radiofréquence ou palliatif avec une chimio-embolisation intra-artérielle, une chimiothérapie ou des soins de confort.

La partie méthodologique originale de cette étude a été l'analyse statistique qui a intégré une technique d'analyses de données manquantes : l'imputation multiple par équations chaînées.

L’analyse statistique s’est faite à partir d’une requête de la base de données. Compte tenu du caractère historique de la base et de la création ou suppression de covariables potentielles, un diagnostic de données manquantes a été effectué pour les variables d’intérêt de l’analyse statistique. Si les covariables présentaient un taux de données manquantes inférieures ou égal à 10 %, une imputation multiple a été réalisée sur ces variables afin de réaliser l’analyse statistique.

Les variables qualitatives ont été analyses avec un test du Chi2 ou de Fisher si nécessaire. La variable de récidive dans le score AFP a été étudiée en analyse univariée et une régression logistique a été générée pour l’analyse multivariée.

L’analyse de survie a été estimée par la méthode de Kaplan Meier et comparé à l’aide du test de log-rank. Les facteurs pronostiques de survie globale et de survie sans récidive ont été analysés à l’aide d’un modèle de Cox.

Principaux résultats obtenus

En ce qui concerne la validation du score AFP comme outil de sélection, l'analyse univariée a montré que les patients qui avaient un score ≤ 2 ne présentaient pas de récidive ou récidivaient avec un score AFP ≤ 2 de manière statistiquement significative.

Dans l'étude de la survie globale, l'analyse univariée a montré que le score-AFP était un facteur pronostique de la survie associé à l'âge supérieur à 65 ans et le sexe masculin. L'analyse multivariée a montré que le score-AFP et l'envahissement micro-vasculaire étaient deux facteurs pronostiques indépendants de survie globale.

Dans l'étude de la survie sans récidive, l'analyse univariée a montré que l'âge, le score METAVIR étaient des facteurs pronostiques de survie sans récidive. L'analyse multivariée a retrouvé que l'envahissement micro-vasculaire était un facteur de risque indépendant de survie sans récidive.

Le score-AFP est un outil intéressant pour la prise en charge des patients ayant un carcinome hépatocellulaire sur foie de cirrhose.

Discussion

Le score AFP a été développé à l'origine sur le postulat que les critères de Milan ne sélectionnaient pas assez certains patients qui pouvaient bénéficier de la transplantation hépatique tout en étant en dehors des critères de Milan. En effet, il a été démontré que le taux d'AFP était associé au risque de récidive après transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire (Duvoux Gastroenterol 2012). Ainsi, il a été choisi d'associer le taux d'AFP aux critères de taille et de nombre déjà connus, comme une nouvelle version des critères de Milan. De fait, les patients à haut risque de récidive après transplantation hépatique sont ceux qui ont un score supérieur à 2 :

- Une lésion de diamètre supérieur à 6 cm
- Plus de 4 nodules
- Un taux d'AFP > 1000 ng/mL
- Entre 1 et 3 lésions dont le plus grand diamètre est situé entre 3 et 6 cm

Le score AFP permet ainsi de proposer la transplantation hépatique aux patients avec des lésions multiples mais avec un taux d'AFP < 100 ng/mL et de petits diamètres (moins de 3cm pour la plus grande des lésions) qui ne sont pas éligibles selon les critères de Milan ; a contrario les patients avec une lésion unique de moins de 5 cm, donc dans les critères de Milan, mais avec un taux d'AFP> 1000 ng/mL (score AFP >2) sont à fort risque de récidive et ne sont désormais plus éligible à une transplantation hépatique. Les taux d'AFP qui étaient associés à une survie diminuée après transplantation hépatique étaient soit supérieur à 1000 ng/mL, soit supérieur à 300 ng/mL voire 100 ng/mL pour les publications les plus récentes (Yao, Hepatology 2001 ; Toso Hepatology 2009 ; She W J Hepatol 2018).

L'AFP est un marqueur dont le taux est corrélé au caractère agressif du CHC puisqu'il est associé à l'envahissement vasculaire, à la présence de nodules filles et peu exprimé dans le CHC bien différencié (Fujioka Hepatology 2001).

Tous ces éléments ont conduit à l'adoption du score AFP comme outil de sélection des patients pour la transplantation hépatique. Ce score a été validé récemment dans une autre cohorte en confirmant les résultats connus sur la prédiction de la récidive (Notarpaolo J Hepatol 2017). Cette valeur prédictive de récidive a été étudiée aussi chez les donneurs vivants avec des résultats similaires (Komorowski Neoplasma 2018). Au travers de ce travail, nous avons pu démontrer aussi que c'était un excellent outil de sélection pour les patients nécessitant une résection chirurgicale pour CHC.

Néanmoins, cela signifie que désormais certains patients, qui étaient au préalable éligible à une greffe ne le sont plus si leur score AFP est très élevé. Aucune donnée n'a déterminé pour le moment le nombre de patients que cela pouvait exclure d'un programme de transplantation hépatique.

En outre, depuis la publication de cet article princeps, d'autres scores se sont créés en utilisant des variables similaires à l'AFP score comme le RETREAT score (Mehta JAMA oncol 2017) ou le NYCA score (Halazun Ann Surg 2018) développés tous les deux aux Etats-Unis et intégrant tous les deux le taux d'AFP.

La création de tous ces scores nécessiterait une étude comparative approfondie sur les résultats chirurgicaux de la transplantation (ou de la résection) afin de valider leur impact respectif sur la récidive, la survie globale et la survie sans récidive.

Cette étude a été la première à étudier l'impact d'un score de prédiction de récidive, utilisé pour la transplantation, sur des patients réséqués. Toutefois, cette étude présente plusieurs limites :

- Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective sur une cohorte historique dont les données ont été recueillies de manière rétrospective. Dans ce type d'études, il existe un biais de sélection lié au caractère expert du centre, à la sélection des patients opérés et aux perdus de vue.
- De plus, on peut retrouver un biais d'information et de classement. Celui-ci peut être lié à une évolution des pratiques professionnelles au cours de la durée d'étude de la cohorte qui peut générer la création de nouvelles variables et la suppression d'autres variables (création ainsi de données manquantes).

Pour limiter les données manquantes, nous avons fait appel à une technique statistique qu'est l'imputation multiple par équations chaînées. En effet, les données manquantes sont fréquentes dans les bases de données analysées rétrospectivement. Plusieurs techniques de traitement des données manquantes existent. Nous allons en détailler brièvement 3 principales :

- Tout d'abord, la technique de la complete case analysis est une technique de suppression des observations qui contiennent une donnée manquante. L'étude perd de la puissance puisqu'elle perd des observations mais c'est une technique utile si le taux de données manquantes est inférieur à 5%. Certains logiciels de statistiques le font automatiquement par défaut
- Ensuite, il existe l'imputation simple par la moyenne (on met la moyenne à toutes les données manquantes ce qui fausse les résultats notamment en terme de variance), ou par la moyenne conditionnelle (on utilise un modèle de prédiction de la valeur d'une observation manquante.
- Enfin, il existe une autre technique qui consiste à réaliser une imputation multiple par équations chaînées. Par le biais de cette technique, la valeur de l'observation

manquante est remplacée par un ensemble de valeurs. Cette technique permet d'avoir un jeu de données complet. Pour chaque valeur manquante, une régression linéaire (pour les variables quantitatives) et logistique (pour les variables qualitative) va générer un jeu de données.

Pour faire face au biais de sélection et afin de limiter le nombre d'observations à supprimer pour le traitement des données manquantes, nous avons utilisé la technique d'imputation multiple par équations chaînées qui nous a permis d'utiliser l'ensemble de notre jeu de données.

Après avoir utilisé un outil de sélection de la transplantation hépatique sur une cohorte chirurgicale, la dernière partie de cette thèse s'est intéressée à un aspect qui n'a jamais été étudié au préalable. En effet, les patients qui vont être greffés pour un carcinome hépatocellulaire sont sélectionnés sur des critères cliniques, biologiques et morphologiques. Néanmoins, les données de la littérature nous ont montré qu'il y avait des aspects socio-économiques qui ont été peu exploré que ce soit pour le CHC ou la transplantation hépatique :

- Pour le CHC, on sait que c'est un cancer qui se trouve plus dans les milieux défavorisés, en partie à cause de son étiologie principale qui est la cirrhose (Sarpel Clin Transpl 2016 ; Peters J SurgRes 2017),
- Pour la transplantation hépatique, on sait que les patients issus de milieux défavorisés sont orientés plus tard que les autres vers un projet de transplantation hépatique, arrivent à l'inscription sur liste avec un score de MELD plus élevé et ont une mortalité post-transplantation plus élevée (Quillin Clin Gastro Hepatol 2014, Schwartz Clin Transpl 2014, Kemmer Transpl Proc 2011).

Afin d'étudier plus en détail cet aspect, nous avons écrit un projet de recherche qui a bénéficié d'un financement de l'Agence de Biomédecine (AOR greffe 2015) afin d'étudier l'impact des inégalités socio-économiques sur la survie après transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire.

Liver Resection for Solitary Transplantable Hepatocellular Carcinoma: The Role of AFP-score.

Benjamin Menahem[1,2], Christophe Duvoux[3], Nathalie Ganne[5], Ariane Mallat[3], Olivier Seror[6], Julien Calderaro[7,8], Guy Launoy[2], Arnaud Alves[1,2], Daniel Cherqui[9], Alain Luciani[8,10], Alexis Laurent[4,8].

1. Department of Digestive Surgery, CHU de Caen, Avenue de la côte de Nacre, 14032 Caen cedex, France
2. Normandie Univ, UNICAEN, CEA, CNRS, CHU Caen, INSERM UMR1086, Centre François Baclesse, 3 avenue du Général Harris, 14045 Caen cedex
3. Department of Hepatology, Hôpital Henri Mondor, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Créteil, France.
4. Department of Hepatobiliary, Pancreatic Surgery and Liver Transplantation, Hôpital Henri Mondor, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Créteil, France.
5. Department of Hepatogastroenterology, Hôpital Jean Verdier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Bondy, France.
6. Department of Radiology, Hôpital Jean Verdier Mondor, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Créteil, France.
7. Department of Histopathology, Hôpital Henri Mondor, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Créteil, France.
8.INSERM, UMR 955, Créteil, France
9. Department of digestive Surgery, Hôpital Paul Brousse, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Villejuif, France.
10. Department of Radiology, Hôpital Henri Mondor, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Créteil, France.

***Corresponding author:**

Alexis Laurent, MD-PhD

Department of Digestive, Hepatobiliary, Pancreatic surgery and Liver Transplantation, Hôpital Henri Mondor, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 51 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil, France.

Email: alexis.laurent@aphp.fr

Conflict of interest: Nothing to disclose

ABSTRACT

Introduction

Recently the Liver Transplant French Study Group developed the AFP-score that improved significantly the prediction of tumor recurrence when compared to Milan criteria, in case of liver transplantation for HCC. The aim of this study was to evaluate this score in case of liver resection (LR) for HCC.

Methods

From 1990 to 2012, 347 patients underwent a primary liver resection for HCC developed on Chronic Liver Disease (CLD). All patients with solitary HCC <60 mm regardless to AFP level were include. The primary end-point was to determine if AFP-score at the first LR was: predictive of recurrence if recurrence occurred within AFP-score. The secondary end-points were Overall Survival (OS) and Disease-Free Survival (DFS).

Results

One hundred and eight patients fulfilled inclusions criteria. After a mean follow-up of 62.8 ± 51.5 months, 64.8% (70/108) recurred. Among the study population, 96 were “in AFP-score” (i.e ≤2) Patients “in AFP-score” recurred in 60.4% (58/96). All recurrences were subsequently curatively treated. All patients “out AFP-score” recurred, 25% were curatively treated. At the end of the follow-up, 26 patients have been listed for LT. Among them, 21 were finally transplanted. The 5 years OS after salvage LT was 68.5% $_{95\%CI}$[50.2 – 93.0].

Conclusion

AFP-score is a useful tool for the patient’s management who are suffering from solitary HCC developed on CLD. In patients “in AFP-score”, up-front LR is not associated with a loss of chance, when compare to up-front LT, based on theoretical 5-years OS.

Keywords: hepatocellular carcinoma; afp-score; overall survival; disease free survival; salvage liver transplantation

INTRODUCTION

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common cancers and the first cause of primary liver cancer. It happens in more than 90% of case on chronic liver disease (CLD) at the stage of cirrhosis. Main cause of CLD in Europe is viral hepatitis and chronic alcoholism and non-alcoholic steatohepatitis [1-3]. Considering the overall treatment of HCC, Liver transplantation (LT) is recognized as the best treatment for HCC because it cures the tumor and the underlying CLD [4]. However, as a result of organ shortage, guidelines have recommended transplantation to HCC patients with an expected 5-year post-transplantation survival of greater than 50% [5] and an expected 5-year post-transplantation survival similar to survival achieved after liver transplantation for benign liver diseases (ie, 70%)[6]. Historically, in this setting, the Milan criteria [7] were worldwide adopted as a prioritization tool with a 5-year survival rates ranging from 65% to 80%.

Recently, the Liver Transplant French Study Group, developed a score, that is a predictive model of HCC recurrence after LT. This model, so call the "AFP-score", includes three variables: tumor number, tumor size and AFP, was shown to significantly improve prediction recurrence compared to the Milan criteria[8, 9]. In France, in patient suffering from HCC on CLD, the AFP-score has been adopted officially for selection of HCC candidates to LT since January 2013 (http://www.agence-biomedecine.fr). LT for HCC is now contra-indicated if AFP-score is > 2, a cut-off beyond which the risk of recurrence is around 50%, irrespective of Milan Criteria.

Graft shortage is the major problem in LT, because, it leads to reduce its efficiency in intention to treat (ITT) analysis [10], thus salvage LT was developed. Salvage LT, consists in patient with a solitary HCC, in resection first and transplantation if the tumor recurs or if the

liver function deteriorates[11]. The philosophy of this strategy at a national level, is to safeguarding graft livers for patients most likely to benefit, without impairing overall survival[12]. Salvage LT has been largely reported, but salvage studies have been performed in the area of Milan's criteria [13-18].

However, two major issues are raised by salvage LT, 1) the actual timing and risk of recurrence and the true ability of primary resection to spare organs and 2) the pattern of recurrence that might be no longer consistent with curative treatment. The aims of this study were therefore to assess if AFP-score at the first LR was: i) predictive of recurrence, ii) in case of recurrence, if recurrence occurred “in AFP-score” (i.e≤2). In other words, we attempted to determine whether AFP-score can be a useful tool to consider or not a salvage LT in patients suffering from solitary HCC developed on CLD.

METHODS

Patients

The source population was all the 347 consecutive patients who underwent a liver resection (LR) for a HCC developed on CLD (METAVIR F3-F4 [19]) at Henri Mondor Hospital from 1990 to 2012.

Since, the aim of the study was attempted to determine whether AFP-score can be a useful tool to consider or not a salvage LT, inclusion criteria were: patient with a primary HCC under 6cm diameter on preoperative CT-scan or MRI. Exclusion criteria were: all patients who had a resection as a bridge to LTand patients who had a second resection for recurrence of an initial HCC. In the same purpose, we also excluded, based on pre-operative imaging CT-scanpatients with multiple nodules and based onspecimen patient with macrovascular tumor invasion. To finish this selection, because the tumor size cut-off in AFP-score for solitary HCC is 60 mm, all patients with a single nodule > 6 cm were also excluded. The remaining 108 patients, were the basis of the study population.

Pre-operative management and surgery

Protocol of initial management and surgery was previously described [16]. All patients were discussed at a weekly multidisciplinary meeting including hepatologists, radiologists, pathologists and surgeons. Diagnosis of HCC was based on EASL criteria. Selection criteria for resection in patients with HCC on CLD were: CHILD-PURCOTTE class A cirrhosis[20], no esophageal varices, platelet count > $100x10^9$/L for major resection and varices grades ≤2 for minor resections and remnant liver volume > 50%. Since 2002, portal vein embolization is routinely performed before major hepatectomy in cirrhosis. Laparoscopic approach was

introduced in 1998 for selected patients with peripheral HCC located in segments 2, 3 or 6[21-23].

Post-operative cares included fast-track mobilization, proton pump inhibitors, limited intravenous fluid administration and perioperative antibioprophylaxis.

Follow-up and post-operative management

Follow-up including liver function tests, AFP and CT scan or MRI if necessary, were performed every 4 months after surgery for 3 years and twice a year after 3 years. Patients with chronic viral hepatitis B or C were treated appropriately before or after surgery.

All recurrences were discussed in the multidisciplinary meeting. Patients were also included in a repeat curative treatment adapted to their recurrence: salvage LT, repeat LR or Radiofrequency (RFA). Palliative treatments, TACE or Sorafenib, were considered if any of these curative treatments were not possible[24].

Method Analysis

Data collection

Data were blindly collected retrospectively by a SQL request from our prospective liver database. Data included the following features: demography criteria, underlying liver disease, surgical results of initial LR (postoperative morbidity according to Clavien's classification[25], initial and recurrence AFP levels, and follow-up management. Brisbane classification was used for LR [26].

End points

To determine, whether or not, AFP-score could be a useful tool to enroll them in a salvage LT program a binary variable (VAR_REC) was created. VAR_RECwas coded "1" in case

of no-recurrence or recurrence “in AFP-score”andcoded “0” in case of recurrence “out AFP-score”(i.e. AFP-score> 2) or extra hepatic recurrence.

Secondary end-points were post-operative overall survival (OS), post-operative disease free survival (DFS), perioperative results of the first LR.

To determine a potential biological back-ground may exist, the relationship between AFP-score and anatomopathological examination was examined. Tumor differentiation was based on Edmondson classification [27].

Statistical analysis

Results of descriptive continuous variables are presented as mean ± 1 standard deviation, median with range for quantitative data and numbers with percentage for qualitative data. Missing data of the database were managed with the Multiple Imputation by Chain Equation (MICE) procedure.

Dichotomous variables were tested with the Chi-square test or the exact test of Fisher when necessary. The VAR_REC variable was analyzed by a logistic regression. The 10% significative variables in the univariate analysis were included in a logistic multivariate analysis. Stepwise procedure was used to select 5% significative variables, which were considered as independent prognosis factors of recurrence.

Patient’s survival was estimated with the Kaplan-Meier’s method and compared with the log-rank test when appropriate. Prognosis factor of overall survival and disease free survival were determined with the Cox model including variable with $p<0.2$ in the univariate analysis of survival.

All statistical analyses were performed using R software, 3.2.1 version (*https://**cran**.**r**-project.org/*).

RESULTS

Population characteristics

At the first LR, among the 108 patients, 96 were “in AFP-score” (e.i.≤2) and 12 were “outAFP-score” (e.i.>2). These two groups were comparable regarding age, sex, Body Mass index, etiology of liver disease repartition, number of nodules and size of nodule before LR (table 1).

On pathological examination, patients “out AFP-score” had higher HCC Edmondson grade (p=0.04), higher rate of microvascular invasion (p=0.03) and higher rate of satellites nodes (p=0.01) (Table 1).

Primary End point

After a mean follow-up of 62.8 ± 51.5 months, 64.8% (70/108) patients experienced recurrence. Recurrence and modalities of treatment after recurrence are described in table 2.

Univariate analysis showed that before LR, patient “in AFP-score” and tumors size were statistically associated with VAR_REC = 1 (i.e. no recurrence or recurrence in AFP-score). Multivariate analysis did not find any independent factor to predict recurrence (Table 3).

The incidence of recurrence in patients “in AFP-score” was 60.4% (58/96) vs 100 % (12/12) in patients “out AFP-score” (p<0.01).

The prevalence of recurrence “in AFP-score” in patients “in AFP-score” before LR was 86.5% (45/52) vs 25% (3/12) in patients “out AFP-score” before LR.

Secondary End point

Overall survival (OS)

Considering the whole population (n=108), the mean OS was 61.5±50.5 months. OS was 86.61 % $_{95\%CI}$[80.32-93.40], 76.66 % $_{95\%CI}$[68.66-85.58] and 67.15% $_{95\%CI}$[57.62-78.26] at 1, 3 and 5 years respectively.

Three (2.8%) patients died during the post-operative course, all were operated before 1993. In the remaining population, 19 patients were older than 70 years. Among them, 13 died because of HCC recurrence and 6 were alive 5 years after LR.

Univariate analysis showed that being “in AFP-score”, age > 65 years and being a man were statistically significant to be prognosis factors of overall survival. Edmondson score, histological size of HCC and presence of micro vascular invasion were closed to be statistically significant and were forced in the multivariate analysis. Multivariate analysis showed that being “in AFP-score” and presence of micro vascular invasion were independent prognosis factors of survival in the study (Table 4).

Disease Free Survival (DFS)

Considering the whole population (n=108), the mean DFS was 32.2±31.0 months. DFS was 77.15 % $_{95\%CI}$[69.33-85.32], 48.95 % $_{95\%CI}$[39.65-60.43] and 39.41% $_{95\%CI}$[29.92-51.93] at 1, 3 and 5 years respectively. Univariate analysis showed that age and METAVIR score were statistically significant as prognosis factors of DFS (p=0.03 and p=0.05 respectively). Being a man, AFP-score, presence of micro vascular invasion and histological size of HCC were closed to be statistically significant. Multivariate analysis showed that presence of micro vascular invasion was independent predictive factors of DFS (p=0.003) (Table 5).

Outcome of Salvage transplantation in patients resected with "in AFP-score"

At the end of the follow-up, 26 patients have been listed for LT. Among them, 21 were finally transplanted, 5 were still on the waiting list and no patient experienced drop-out.Two patients died during post LT. The first one died, on post-operative day 32, secondary to peritonitis (duodenal fistula), the other died on post-operative day 58, secondary to a ventilator-associated pneumonia.

The overall survival after the first LR was 95.8% $_{95\%CI}$[57.62-78.26], 92.1% $_{95\%CI}$[57.62-78.26] and 81.1%$_{95\%CI}$[57.62-78.26] at 1, 3 and 5 year respectively.

The overall survival after LT was 90.9 % $_{95\%CI}$[79.7 – 100], 85.6% $_{95\%CI}$[71.6 – 100] and 68.5% $_{95\%CI}$[50.2 – 93.0] at 1, 3 and 5 years respectively.

The disease free survival after LT was 94.7 % $_{95\%CI}$[85.2 - 100], 82.9% $_{95\%CI}$[90.2 - 100] and 82.9% $_{95\%CI}$[90.2 - 100] at 1, 3 and 5 years respectively. Three patients recurred After LT at 11.1, 22.6 and 34.4 months and died from recurrence at 41.4, 49.3 and 35.9 months respectively.

DISCUSSION

This study suggest that AFP-score can be a useful tool to consider or not a salvage LT in patients suffering from solitary HCC developed on CLD.

Indeed, in patient resected “in AFP-score”, as the first part of treatment, experience no recurrence or in case of recurrence were theoretically still transplantable in 84%(38/45), since they all recurred “in AFP-score”, and allow to avoid 6% (6/96) of futil LT for patient who had extrahepatic recurrence.

In patient “in AFP-score”, up-front LR was associated with 67.2% 5-years OS. This OS is comparable with the one obtained in transplanted patients in AFP-model [6] and within Milan criteria[28-32]. This OS is also comparable with previous series in patients with solitary HCC <5 cm [33-35]. In the largest series [35], reporting 243 LR for patient with solitary HCC <5 cm, the 5 years OS was 76.2 %, compare to 81% in 39 LT. This OS, comparable to OS after LT, could be explained by the three principal results of the present study: 1) the low postoperative mortality (OM), 2) the type of recurrence (i.e., the primary end-point of the study) and 3) the treatment of recurrences.

Patients resected “out AFP-score” developed in 50% of the cases extrahepatic recurrence, whereas none in “in AFP-score” group. This emphasizes the ability to AFP-Score to predict a LT contra-indication, since recurrence after LT, is due to the presence of synchronous extrahepatic disease at the time of transplantation. In the modern area of LT, graft shortage, made even more necessary to minimize futile transplants and to propose as alternatives to up-front LT. That's why the AFP-score was developed and implemented in France[6]. Now-a-days, in France, patients “out AFP-score” are no more candidates to LT and patients “in AFP-score” with solitary HCC < 3 cm are no more prioritized. In addition, this

strategy permits, in patient “out AFP-score”, to avoid 6 futile transplants, in patient who experience isolated or synchronous extra-hepatic recurrence.

The present study is based on a highly selected population: patient to be consider to salvage LT. Indeed, salvage LT is mainly describing for solitary HCC, and multifocal HCC may be consecutive to a multicentric carcinogenesis as well as intrahepatic metastases [36]. The inclusion was also based on the presence or not of macrovascular tumor invasion on the final pathological exam. Indeed, since in the concept of salvage-LT, LR anatomopathological exam is by definition a pre LT exam and since macrovascular invasion is a contraindication to LT, exclude these patients. This attitude refers to the concept of “LR as a selection tool” first describe by Scatton et al.[37]

Salvage LT as the “resected and wait” concept [38] are based on our composite primary endpoint. Indeed, this strategy is relevant, if it is associated with the lowest recurrence possible, but especially if and only if these recurrences are themselves transplantable and associated overall, i.e. since the first LR, with at least the same results than up-front-LT. In the present study, patients “in AFP-score” recurred in 60% (58/96) and recurrence was in 86% (45/52) “in AFP-score”. In other words, in Child A patients, resected for a solitary HCC < 60 mm, “in AFP-score” and without macrovascular tumor on the specimen, the bet to consider a salvage LT, wins in 86% (83/96) of cases. In addition, in patients resected “in AFP-score”, 26 patients have been listed, they were no drop-out, 21 were finally transplanted, 5 were still on the waiting list. At 5 years, the overall survival after the first LR, the overall survival after LT and disease free survival after LT were 81.1%, 68.5% and 82.9% respectively. These results are comparable with the one obtained in LT in this stating [6, 28-32].

The operative mortality as also to be consider in salvage LT concept. Indeed, its risk of have to be at least the same than LT in Child A cirrhosis without additional comorbidity, which

have to be less than 5% [36]. In the present study, the OM was 2.8% after LR and 9 % after salvage LT. In our recent practice, we now consider patient to this "resect and wait" concept, if the therapeutic risk is almost null, since in high selected patient, as patients in the present study, this could attempt [39-41].

In the present study, some of patients who recurred "in AFP-score", were not proposed to salvage LT because of age or patient choice. However, they were proposed to another curative treatment. Indeed, six of them underwent a repeat LR and 8 underwent a RFA. Some might argue that these treatments are not known to be curative in case of recurrence, in the opposite to salvage LT. Repeat hepatic resection in this indication was first reported in 1986 [42], and since several series have been reported with 5 years of survival that may reach 72% to 83%[43-45]. In this setting, the results are even better if the disease-free interval is > 1 year [46]. In the same manner, RFA is common treatment after recurrence [47]. In addition, also in this setting, repeat LR or repeat RFA have been compared in a retrospective study and were associated with similar results [48].

In summary, this study provides the first evidence in order to use the AFP-score to consider or not a patient in a salvage LT program.

References

1. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, et al. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127(5 Suppl 1):S5-S16.
2. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362(9399):1907-17.
3. Caldwell SH, Crespo DM, Kang HS, et al. Obesity and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127(5 Suppl 1):S97-103.
4. Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant* 2008; 8:2547-57.
5. Neuberger J, James O. Guidelines for selection of patients for liver transplantation in the era of donor-organ shortage. *Lancet* 1999; 354(9190):1636-9.
6. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012; 143(4):986-94 e3; quiz e14-5.
7. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334(11):693-9.
8. Piñero F, Tisi Baña M, de Ataide EC, Hoyos Duque S, Marciano S, Varón A et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: evaluation of the alpha-fetoprotein model in a multicenter cohort from Latin America. Liver Int.2016; 36: 1657-1667. doi: 10.1111/liv.13159. Epub 2016 Jun 15.
9. Notarpaolo A, Layese R, Magistri P, Gambato M, Colledan M, Magini G et al. Validation of the AFP model as a predictor ofHCC recurrence in patients with viral hepatitis-related cirrhosis who had received a liver transplant for HCC. J Hepatol. 2017 Mar;66(3):552-559. doi: 10.1016/j.jhep.2016.10.038. Epub 2016 Nov 27.
10. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30(6):1434-40.

11. Majno PE, Sarasin FP, Mentha G, et al. Primary liver resection and salvage transplantation or primary liver transplantation in patients with single, small hepatocellular carcinoma and preserved liver function: an outcome-oriented decision analysis. *Hepatology* 2000; 31(4):899-906.

12. Kelley RK, Yao F. Salvage liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation: a new strategy? *Journal of Hepatology* 2012; 56:14-16.

13. Fuks D, Dokmak S, Paradis V, et al. Benefit of initial resection of hepatocellular carcinoma followed by transplantation in case of recurrence: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2012; 55:132-40.

14. Adam R, Azoulay D, Castaing D, et al. Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: a reasonable strategy? *Ann Surg* 2003; 238:508-18; discussion 518-9.

15. Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, et al. Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2003; 238:885-92; discussion 892-3.

16. Cherqui D, Laurent A, Mocellin N, et al. Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma: long-term survival and role of secondary liver transplantation. *Ann Surg* 2009; 250:738-46.

17. Patel SS, Arrington AK, McKenzie S, Mailey B, Ding M, Lee W et al. Milan Criteria and UCSF Criteria: A Preliminary Comparative Study of Liver Transplantation Outcomes in the United States.Int J Hepatol. 2012;2012:253517. doi: 10.1155/2012/253517

18. Menahem B, Lubrano J, Duvoux C, et al. Liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma in intention to treat: attempt to perform an ideal meta-analysis. Liver Transpl. 2017 Jun;23(6):836-844. doi: 10.1002/lt.24758

19. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1994; 20(1 Pt 1):15-20.

20. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60(8):646-9.

21. Cherqui D, Laurent A, Tayar C, et al. Laparoscopic liver resection for peripheral hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: midterm results and perspectives. *Ann Surg* 2006; 243(4):499-506.

22. Chouillard E, Cherqui D, Tayar C, et al. Anatomical bi- and trisegmentectomies as alternatives to extensive liver resections. *Ann Surg* 2003; 238(1):29-34.

23. Laurent A, Cherqui D, Lesurtel M, et al. Laparoscopic liver resection for subcapsular hepatocellular carcinoma complicating chronic liver disease. *Arch Surg* 2003; 138(7):763-9; discussion 769.

24. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359(4):378-90.

25. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009; 250(2):187-96.

26. Pang YY. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. HPB 2000; 2:333-39. *HPB (Oxford)* 2002; 4(2):99; author reply 99-100.

27. Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer* 1954; 7(3):462-503.

28. Margarit C, Escartin A, Castells L, et al. Resection for hepatocellular carcinoma is a good option in Child-Turcotte-Pugh class A patients with cirrhosis who are eligible for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11:1242-51.

29. Sapisochin G, Castells L, Dopazo C, et al. Single HCC in cirrhotic patients: liver resection or liver transplantation? Long-term outcome according to an intention-to-treat basis. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(4):1194-202.

30. Sogawa H, Shrager B, Jibara G, et al. Resection or transplant-listing for solitary hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma: an intention-to-treat analysis. *HPB* 2013; 15:134-141.

31. Shah SA, Cleary SP, Tan JC, et al. An analysis of resection vs transplantation for early hepatocellular carcinoma: defining the optimal therapy at a single institution. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:2608-14.

32. Jiang L, Liao A, Wen T, et al. Living donor liver transplantation or resection for Child-Pugh A hepatocellular carcinoma patients with multiple nodules meeting the Milan criteria. *Transplant International* 2014; 27:562-569.

33. Belghiti J, Fuks D. Liver resection and transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2012; 1(2):71-82.

34. Li C, Zhu WJ, Wen TF, et al. Child-Pugh A hepatitis B-related cirrhotic patients with a single hepatocellular carcinoma up to 5 cm: liver transplantation vs. resection. *J Gastrointest Surg* 2014; 18(8):1469-76.

35. Liver EAFTSOT, Cancer EOFRATO. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2012; 56:908-943.

36. Feo F, Pascale RM. Multifocal hepatocellular carcinoma: intrahepatic metastasis or multicentric carcinogenesis? *Ann Transl Med* 2015; 3(1):4.

37. Scatton O, Zalinski S, Terris B, et al. Hepatocellular carcinoma developed on compensated cirrhosis: resection as a selection tool for liver transplantation. *Liver Transpl* 2008; 14:779-88.

38. Roberts JP, Venook A, Kerlan R, et al. Hepatocellular carcinoma: Ablate and wait versus rapid transplantation. *Liver Transpl* 2010; 16(8):925-9.

39. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg* 2003; 138(11):1198-206; discussion 1206.

40. Cucchetti A, Cescon M, Golfieri R, et al. Hepatic venous pressure gradient in the preoperative assessment of patients with resectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016; 64(1):79-86.

41. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, et al. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2015; 61:526-536.

42. Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, et al. Second hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1986; 73(6):434-8.

43. Ho CM, Lee PH, Chen CL, et al. Long-term outcomes after resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma within UCSF criteria. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(3):826-33.

44. Tsujita E, Yamashita Y, Takeishi K, et al. Poor prognostic factors after repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma in the modern era. *Am Surg* 2012; 78(4):419-25.

45. Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, et al. Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Annals of Surgery* 2003; 238:703-710.

46. Chan DL, Morris DL, Chua TC. Clinical efficacy and predictors of outcomes of repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma - a systematic review. *Surg Oncol* 2013; 22(2):e23-30.

47. N'Kontchou G, Mahamoudi A, Aout M, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term results and prognostic factors in 235 Western patients with cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50:1475-83.

48. Ho CM, Lee PH, Shau WY, et al. Survival in patients with recurrent hepatocellular carcinoma after primary hepatectomy: comparative effectiveness of treatment modalities. *Surgery* 2012; 151(5):700-9.

Table 1 Population Characteristics

	Whole population N= 108 (%)	In score AFP group N= 96 (%)	Out Score AFP group N= 12 (%)	P value
Age *(SD, min-max)*	62.2 (10.0, 30.9-84.3)	61.9 (9.8, 30.9-84.3)	64.4 (11.4, 43.9-81.4)	0.51
Gender				1
Female	24 (22.2)	21 (22.3)	3 (25.0)	
Male	84 (77.8)	75 (77.7)	9 (75.0)	
BMI *(SD, min-max)*	25.9 (5, 18.7-42.7)	25.9 (5.2, 18;7-42.7)	25.6 (4.6, 19.8-31.6)	0.86
Etiology of liver disease*				0.65
Alcohol	25 (23.1)	23 (24.5)	1 (8.3)	
HBV	26 (24.1)	23 (24.5)	3 (25.0)	
HCV	41 (38.0)	35 (37.2)	6 (50.0)	
NASH	10 (9.3)	8 (8.5)	1 (8.3)	
Other	6 (5.6)	5 (5.3)	1 (8.3)	
Size of nodule before hepatectomy (mm) *(SD, min-max)*	32.8 (11.8, 10-59)	30.4 (10.8, 10-59)	45.3 (11.1, 30-58)	**0.001**
AFP serum level				**0.023**
Mean(SD,min-max)	510.2 (283.5, 1-26000)	56 (168, 1-1000)	1224.5 (1536.9, 30-26000)	
0-100	87	87	0	
100-1000	14	9	5	
>1000	7	0	7	
Surgical approach				**0.03**
Laparotomy	46 (42.6)	35 (37.2)	9 (75.0)	
laparoscopy	62 (57.4)	59 (62.8)	3 (25.0)	
Anatomopathological Examination				
Nodule Size *(SD, min-max)*	32.5 (13.2, 10-63)	31.5 (13.1, 10-63)	38.6 (10.9, 12-59)	0.06
METAVIR score*				0.16
3	22 (20.5)	17 (18.1)	5 (41.7)	
4	86 (79.5)	79(81.9)	7 (58.3)	
Edmondson Score*				**0.003**
Grade I-II	53 (55.7)	51 (57.8)	2 (16.6)	
Grade III-IV	42 (44.3)	32 (42.4)	10 (83.4)	
Microvascular invasion*				**0.03**
Yes	33 (36.7)	26 (33.3)	7 (63.6)	
No	57 (63.3)	52 (66.7)	4 (36.4)	
Satellites nodes*				**0.01**
Yes	22 (22.9)	16 (19.0)	5 (45.5)	
No	74 (77.1)	68 (81.0)	6 (54.5)	

*= missing data before MICE procedure, BMI = Body Mass Index, AFP= Alpha Foeto protein.

Table 2. Management of recurrence

	AFP-score ≤ 2 N=96 (%)	**AFP-score >2 N=12 (%)**
No recurrence	38 (39.6)	0
Hepatic	52 (54.2)	6(50)
Recurrence with AFP-score≤2	45 (46.9)	3 (25)
Curative treatment	38 (84.4)	3 (100)
Liver Transplantation	21	2
Planed LT-patient on waiting-list	5	0
Repeat hepatectomy	6	-
RFx	6	1
Palliative Care	7 (15.6)	0 (0)
TACE	6	-
CI to LT=>Chemotherapy	1	-
Recurrence with AFP score >2		
Curative treatment	7 (15.6)	3 (100)
Liver Transplantation	1	1
Planed LT-patient on waiting-list	1	0
Repeat hepatectomy	1	0
RFx	4	2
Extrahepatic	1 (1.0)	0(0)
Lung resection	1	-
Hepatic and Extrahepatic	5(5.2)	6(50)
Palliative care		
TACE + Chemotherapy	3	4
Chemotherapy	2	2

Table 3. Prognosis factors of no-recurrence or recurrence "in AFP-score"

Factor	Univariate analysis (SHR*, [95 % CI], *P*)	Multivariate analysis (HR*, [95 % CI], *P*)
Population criteria		
Age per 1 year increase	1.1, [0.5-33.3], 0.18	
Gender		
Men	1.3, [0.41-4.16], 0.87	
BMI>25	5.1, [2.5-10.1], 0.14	
Underlying Liver disease		
Alcohol	0.18, [0.11-2.17], 0.23	
HBV and HCV Viruses	0.04, [0.21-3.45], 0.78	
NASH	0.15, [0.52-4.54], 0.55	
Other	0.18, [0.28-1.61], 0.47	
AFP serum level		
AFP score ≤2	1.21, [1.01-1.48], **0.05**	1.1, [0.68-1.23], 0.51
Pre-operative size of HCC	1.1, [0.10-5.21], 0.16	
Anatomopathological exam		
METAVIR score		
F3	2.08, [0.22-5.57], 0.81	
F4	3.21, [0.54-8.79], 0.37	
Tumor Size	3.33, [1.1-7.61], **0.04**	1.25, [0.12-3.10], 0.67
R0 resection	0.19, [0.08-3.56], 0.56	
Necrosis>50%	0.51, [0.12-0.73], 0.29	
Surgica lMargin> 20mm	0.40, [0.18-2.43], 0.49	
Histopathological size of HCC	7.72, [0.26-11.7], 0.51	
Presence of satellites nodes	7.11, [0.36-10.1], 0.25	
Presence of Microvascular invasion	3.24, [0.32-6.61], 0.15	0.62, [0.17-1.50], 0.17
Differenciation degree undifferencied versus others	0.32, [0.08-0.59], 0.32	
Edmondson Grade : IV versus I-II-III	0.38, [0.12-0.76], 0.12	0.67, [0.37-2.16], 0.37

SHR: sub hazard ratio, HR: hazard ratio, BMI: body mass index; hepatitis B virus; HCV: hepatitis C virus; NASH: Non alcoholic steatohepatitis; HCC: Hepatocellular carcinoma*= HR adjusted on AFP score (forced in the model), BMI, Necrosis > 50%, Edmondson grade, Differenciation degree

Table 4. Prognosis factors of overall survival

Factor	Univariateanalysis (SHR*, [95 % CI], *P*)	Multivariateanalysis (HR*, [95 % CI], *P*)
Population criteria		
Age > 65 years	1.85, [1.03-3.35], **0.04**	
Gender *Men*	1.89, [1.01-3.55], **0.05**	1.69, [0.97-2.41], 0.10
AFP serum level>100	1.32, [0.49-3.54], 0.58	
AFP score ≤2	1.41, [0.55-3.60], **0.04**	1.47, [1.04-2.6], **0.006**
Surgical criteria		
Laparoscopy versus laparotomy	1.11, [0.54-1.75], 0.97	
Number of resected hepatic segment *(3-4 versus 1-2)*	1.20, [0.87-1.62], 0.27	
Length of surgical resection	1.00, [0.97-1.04], 0.64	
Anatomopathological examination		
METAVIR score *F4 versus F3*	2.62, [1.04-6.62],0.24	
R0 resection	1.69, [0.75-3.82], 0.21	
Necrosis>50%	0.99, [0.96-1.03], 0.82	
Surgical Margin> 20mm	1.00, [0.97-1.03], 0.97	
Histopathological size of HCC	1.55, [0.86-2.79], 0.14	
Presence of satellites nodes	1.23, [0.56-2.71], 0.56	
Presence of Microvascular invasion	1.72, [0.87-3.41], 0.10	1.10, [1.02-1.86.], **0.004**
Differenciation degree undifferencied versus others	1.89, [0.73-4.83], 0.19	
Edmondson Grade : IV versus I-II-III	1.59, [0.86-3.94], 0.15	

SHR: subhazard ratio, HR: hazard ratio, BMI: body mass index; hepatitis B virus; HCV: hepatitis C virus; NASH: Non alcoholicsteatohepatitis; HCC: Hepatocellularcarcinoma
*= HR adjusted on AFP score, gender, histological size of HCC (forced in the model), age>65 year,microvascular invasion (forced in the model), Edmondson score (forced in the model)

Table 5 Prognosis factors of Disease Free survival

Factor	Univariateanalysis (SHR*, [95 % CI], *P*)	Multivariateanalysis (HR*, [95 % CI], *P*)
Population criteria		
Age > 65 years	1.93, [1.06-3.53], **0.03**	
Gender *Men*	1.78, [0.63-3.45], 0.07	
AFP serum level>100	1.38, [0.51-3.71], 0.53	
AFP score <2	1.44, [0.56-3.70], 0.14	1.65, [1.24-2.61], 0.12
Surgical criteria		
Laparoscopy versus laparotomy	1.01, [0.56-1.85], 0.96	
Number of resected hepatic segment *(3-4 versus 1-2)*	1.26, [0.91-1.75], 0.16	
Length of surgical resection	1.00, [0.99-1.04], 0.65	
Histopathological criteria		
METAVIR score *M4 versus M3*	2.57, [1.02-6.51], **0.05**	
R0 resection	0.56, [0.43-1.03], 0.26	
Necrosis>50%	0.99, [0.96-1.04], 0.83	
Surgical Margin> 20mm	1.03, [0.97-1.05], 0.83	
Histopathological size of HCC	1.63, [0.87-3.04], 0.12	
Presence of satellites nodes	1.12, [0.48-2.56], 0.80	
Presence of Microvascular invasion	1.64, [0.82-3.33], 0.12	2.50, [1.42-10.20], **0.003**
Differenciation degree undifferencied versus others	1.94, [0.75-5.01], 0.17	
Edmondson Grade : III-IV versus I-II	1.63, [0.49-5.35], 0.43	

SHR: sub hazard ratio, HR: hazard ratio, BMI: body mass index; hepatitis B virus; HCV: hepatitis C virus; NASH: Non alcoholic steatohepatitis; HCC: Hepatocellular carcinoma
*= HR adjusted on AFP score (forced in the model), Gender (forced in the model), Age > 65 years, Microvascular invasion (forced in the model), histological size of HCC (forced in the model).

Partie 3

Survie du carcinome hépatocellulaire : Etude de l'impact des inégalités socio-économiques sur la survie des patients transplantés pour carcinome hépatocellulaire

Article 3

Socioeconomic deprivation does not impact liver transplantation outcome for hepatocellular carcinoma: a survival analysis from a national database

Soumission Annals of Surgery 2018

Socioeconomic deprivation does not impact liver transplantation outcome for hepatocellular carcinoma: a survival analysis from a national database

Contexte

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est devenu la première indication de transplantation hépatique (TH) en France ces dernières années (www.agence-biomédecine.org). Toutes les étiologies du carcinome hépatocellulaire sont principalement dominées en France par les hépatites virales et l'étiologie alcoolique. La pénétrance de ces étiologies varie en fonction des conditions sociales.

Les régions françaises présentent des inégalités sociales qui ont été étudiées dans plusieurs domaines. Certains cancers, notamment le carcinome hépatocellulaire, ont une incidence supérieure chez des patients défavorisés, quel que soit leur sexe (Bryere et al BMC cancer 2014). Parmi ces cancers, l'un d'entre eux a été étudié plus en détail à plusieurs niveaux. Le cancer colorectal, 1ère cause de cancer en France, a été étudié dans cette problématique d'inégalités socio-économiques sur deux aspects : le dépistage et la survie après début de la prise en charge. En ce qui concerne le dépistage du cancer colorectal, il a ainsi été montré que les inégalités sociales avaient un impact sur la détection des cancers colorectaux ou des cellules pré-cancéreuses (Fournel et al EJCP 2015). Cet impact des inégalités sociales se retrouve aussi dans la survie des patients pris en charge pour un cancer colorectal avec une survie réduite pour les patients défavorisés et éloignés du lieu de la prise en charge (Dejardin et al APT 2008 ; Dejardin et al health and place 2014). Il s'est alors posé la question d'étudier la faisabilité de mise en place d'accompagnateurs de patients afin de réduire l'impact de ces inégalités sociale en France (Dejardin et al RESP 2010). Il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'étude qui se soit intéressée à cette problématique de relation entre les

inégalités sociales et transplantation hépatique chez les patients transplantés pour un carcinome hépatocellulaire.

En ce qui concerne la transplantation hépatique, une agence ministérielle collecte de manière prospective les données des patients et de leur suivi avec un budget spécifique alloué. Entre 1968 et 2013, 118 364 transplantations hépatiques ont été réalisées en Europe avec une survie des patients de 71% à 5 ans et de 62 % à 10 ans entre 1988 et 2013 (www.eltr.org). Le carcinome hépatocellulaire représente à lui seul 87% des causes de transplantation hépatique pour cancer depuis 1988. La survie après transplantation hépatique pour cancer est de 61% à 5 ans et de 48% à 10 ans. En France, le carcinome hépatocellulaire représente 31.5% des motifs de transplantation hépatique et la cirrhose 26%. La survie globale pour transplantation hépatique en France est de 72.9% à 5 ans et de 62.2% à 10 ans. Cette survie est diminuée pour l'indication dont l'étiologie est une tumeur hépatique (68.1% à 5 ans et non recueillie à 10 ans) (rapport de l'agence de biomédecine de l'année 2017www.agence-biomedecine.org). Les facteurs pronostiques de survie post THO, actuellement reconnus, incluent des variables soit en rapport avec l'état physique du receveur, soit en rapport avec l'indication de la TH, soit en rapport avec les caractéristiques du greffon (notion de greffons à critères élargis). Ces facteurs pronostiques peuvent être considérés comme des facteurs « intrinsèques » à la greffe. Si nous avons définis des facteurs « intrinsèques » c'est que nous pensons qu'il existe des facteurs « extrinsèques » à la greffe qui peuvent influencer son résultat, et parmi eux le statut social nous semble une variable à étudier.

Problématique de l'étude

Il n'existe pas à notre connaissance de recherches ayant étudiées l'impact des inégalités socio-économiques sur la survie après transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire.

Les enjeux sociétaux sont extrêmement importants dans la prise en charge de ces patients à l'échelle nationale et internationale. Cet aspect des inégalités sociales a pu être étudié dans d'autres localisations avec d'autres pays européens comme le Royaume-Uni (Dejardin et al Health and place 2014).

Malheureusement, étudier à l'échelle individuelle les inégalités socio-économiques présente plusieurs difficultés. C'est pour cette raison que notre équipe a développé une version française d'un index de défavorisation permettant l'agrégation de données individuelles et devenant un index validant à l'échelle européenne (Pornet et al JECH 2012). Cet index a déjà trouvé une application dans le dépistage du cancer du sein, en démontrant que celui-ci avait un lien certain entre défavorisation et participation au dépistage du cancer du sein en France (Ouédraogo et al Prev Med 2014).

Cet index de défavorisation n'a pas été utilisé encore à l'heure actuelle, pour étudier l'impact des inégalités socio-économiques sur la survie après transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire.

Méthodologie

Les données des patients ont été extraites de la base de données Cristal de l'Agence de Biomédecine qui collecte ses données prospectivement. La période d'études a inclus les patients transplantés pour CHC entre le 1er janvier 2005 et le 31 décembre 2016. Au cours de cette période 12891 transplantations ont été effectuées dans les 20 centres de greffe en France. Le recueil de données est exhaustif car les centre de greffe ont pour obligation de transmettre les données des patients dès leur inscription sur liste d'attente à l'Agence de Biomédecine et ce, tout au long du suivi après la greffe. Ainsi, tous les évènements, comme le décès, ont été enregistré au sein de la base de données.

Cette étude s'est concentrée sur la survie après la transplantation, c'est-à-dire la durée entre la date de transplantation jusqu'au décès du patient ou la fin du suivi (la date de point a été fixée au 31/01/2018).

Afin d'étudier l'impact des inégalités socio-économiques sur la survie des patients transplantés pour CHC, nous avons utilisé l'index de défavorisation développé par notre équipe : l'index de défavorisation européen. Cet index détermine des quintiles de défavorisation (quintile 1 patient issu du milieu le plus favorisé au quintile 5 patient issu du milieu le plus défavorisé) qui sont calculés à partir des adresses postales des patients. L'index de défavorisation européen a été construit au préalable (Pornet JECH 2012).

La construction de l'index européen de défavorisation s'est faite en 3 étapes principales :

- La construction d'un indicateur individuel de défavorisation
    - Identification des besoins fondamentaux des populations en utilisant le questionnaire de la cohorte européenne EU-SILC, questionnaire spécialisé pour étudier la défavorisation

    - Sélection des besoins fondamentaux qui sont associés à la fois dans la pauvreté objective et dans la pauvreté subjective
    - Définition d'un indicateur binaire de défavorisation à partir de l'analyse de ces besoins fondamentaux de pauvretés objective et subjective
- Identification des variables communes dans la population recensée et le questionnaire EU-SILC pour les coder de la même manière dans les deux populations
- Construction de l'index de défavorisation écologique : l'index de défavorisation européen.
    - Sélection des variables associées à la défavorisation en utilisant une régression logistique
    - Enfin, les coefficients de la régression logistique seront intégrés dans le modèle final de la réalisation de l'index avec un poids correspondant au coefficient de régression

Les caractéristiques des patients et de la transplantation hépatique ont été extraites des données de la base Cristal sous forme anonymisée et par messagerie sécurisée.

L'analyse statistique a consisté en une analyse descriptive à l'aide de test de chi2, avant de conduire une analyse de survie à l'aide d'une méthode de Kaplan-Meier et de la construction d'un modèle de Cox uni et multivariée.

Les variables intégrées dans l'analyse de survie ont été : l'âge, le sexe, l'index de défavorisation européen, le score de CHILD-PUGH, le score de MELD, Le score AFP, les caractéristiques tumorales (taille maximale du CHC et nombre de CHC) et le temps d'attente sur liste.

Deux analyses de survie ont été menées en parallèle : une analyse de survie brute et une analyse de survie nette. L'analyse de survie brute est une analyse de survie quelle(s) que soi(en)t la ou les cause(s) de décès confondues du patient. Cette analyse nous montrera la survie globale des patients après l'évènement d'intérêt (ici la transplantation hépatique) mais ne pourra dire de manière précise quelle est la cause de décès précise du patient et si celle-ci peut être liée à la transplantation hépatique. La survie nette est un concept théorique qui permet de déterminer une situation hypothétique où seule la maladie étudiée serait responsable de la cause de décès. Il va exister un écart entre la survie brute et la survie nette sauf si la maladie est de mauvais pronostic ou si le suivi est trop court. Ici nous avons classés les décès pour la survie nette dans une approche par cause spécifique en reclassant les décès en 2 catégories : ceux qui étaient liés à la transplantation hépatique et ceux qui étaient liés à d'autres causes (rejet du greffon, récidive du CHC).

Enfin, nous avons souhaité regarder s'il existait un effet centre sur la mortalité après transplantation hépatique. En effet, il a été précédemment publié que les centres à haut volume de résection chirurgicale avaient une mortalité diminuée en chirurgie digestive oncologique (Kothari, Surgery 2016). Aucune donnée n'est connue pour les centres de transplantation hépatique. Pour réaliser cette analyse, nous avons utilisé une méthode d'analyse multiniveaux de survie. En effet, l'existence de plusieurs centres de greffes hépatiques crée une hiérarchie : les patients opérés dans un centre de greffe correspondent au premier niveau et ont probablement des caractéristiques communes de mortalité et nous allons nous positionner au niveau supérieur des centres afin d'étudier ces caractéristiques et de voir notamment si la mortalité variait entre les centres.

Principaux résultats obtenus

Cette étude regroupe 3865 patients ayant eu une transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire sur 10 ans de recueil d'une base de données nationale (Agence de la Biomédecine). Le suivi moyen est de 4 ans (+/-2.2).

Le premier résultat obtenu est que 33.9% des patients transplantés sont issus du quintile 5 (1314 patients) qui est celui de la population la plus défavorisée. En revanche, l'EDI n'impacte pas sur la survie après transplantation hépatique pour CHC en France (p=0.64). Deux analyses de survie ont été menées en parallèle : une analyse de survie brute et une analyse de survie nette. Le taux de décès global de la cohorte est de 27.8% soit 1075 patients décédés au cours de la période d'étude. L'analyse univariée de la survie brute a montré que le nombre de CHC supérieur à deux était un facteur pronostique de survie (p<0.0001), ainsi que le temps d'attente sur liste de transplantation (p=0.03). L'analyse univariée de la survie nette a montré que seul le nombre de CHC était un facteur pronostique (p=0.01) mais que la taille du CHC et le temps d'attente sur liste était proche de la significativité (p=0.06). Les analyses multivariées de la survie brute et nette montrent que le temps d'attente sur liste et le nombre de nodules de CHC supérieur à 2 sont deux facteurs indépendants de survie après transplantation hépatique pour CHC (p=0.009 et 0.001 pour la survie brute et p=0.03 et 0.02 pour la survie nette). La taille du CHC est un facteur indépendant de survie après TH pour CHC lorsque l'on s'intéresse à la survie nette (p=0.05).

Discussion

L'index de déprivation européen développé par notre équipe a été étudié au sein d'une cohorte de près de 4000 patients dont les données sont issues d'un recueil national prospectif de l'Agence de Biomédecine. Cette étude suggère que les patients les plus défavorisés ont une survie comparable aux autres patients, bien qu'ils représentent un tiers de la population de l'étude (près de 33% des patients sont issus du 5ème quintile).

En résumé notre système de santé actuel offre la possibilité à un patient quel que soit son niveau socio-économique d'avoir une survie équivalente pour un traitement aussi important que peut l'être une transplantation hépatique. Ainsi les patients qui arrivent à la greffe auront la même survie.

Ces résultats ouvrent le champ à des perspectives de travail :

- Cette étude s'est focalisée uniquement sur les patients greffés pour carcinome hépatocellulaire afin d'obtenir une cohorte homogène. Ainsi les analyses de survie n'ont pas été faites en intention de traiter, c'est-à-dire que les patients qui ont été inscrit à un moment sur la liste de transplantation au cours de la durée d'étude et qui ont été sortis de liste pour décès en cours d'attente ou pour évolution de leur maladie cancéreuse n'ont pu être analysé. Ce biais de sélection mérite d'être étudié dans une étude ultérieure afin de voir quelle est la proportion de patients issus notamment du 5ème quintile au sein de ces patients décédés sur liste ou sortis de liste.
- Pour des raisons de gestion d'anonymisation de liste de patients, nous n'avons pas pu déterminer dans cette première étude la distance qui séparait le domicile du patient du lieu où le patient devait être greffé. Il est connu que la localisation géographique a un impact sur la prise en charge des soins médicaux, du dépistage de certains cancers (Fournel et al, EJCP 2015). A l'heure actuelle, par exemple en Normandie, le premier

centre de transplantation se trouve au moins à 250 km : CHU de Rennes, Chu de Tours, Hôpital Beaujon et plus loin Lille. Ce sont des distances qui sont longues à couvrir pour les patients et qui nécessite une logistique adaptée pour les centres de transplantation hépatique. Cette distance peut probablement avoir un impact sur la prise en charge des patients et il serait utile de vérifier l'hypothèse que cette distance pourrait impacter sur le taux de mortalité en attente sur liste de transplantation par exemple.

- Il s'agit de la première étude française à évaluer spécifiquement l'impact des inégalités socio-économique sur les résultats de la THO pour CHC. Au vu des causes principales de la cirrhose (alcool, hépatites virales et obésité avec la stéatohépatite non alcoolique) et de leurs liens avec les inégalités socio-géographiques, un des objectifs futurs de notre équipe est d'évaluer l'impact de l'EDI sur l'histoire naturelle du CHC en fonction de son étiologie. Pour des raisons de disponibilités des données cette partie de l'étude n'a pas pu être réalisée au cours de ce premier travail.
- Nous avons retrouvé au cours de cette étude un impact de l'EDI sur la durée d'attente sur liste. Les patients issus du premier quintile ont des temps d'attente sur liste plus court que les patients issus du 5ème quintile. L'hypothèse la plus probable est que les patients issus du 5ème quintile ont des formes plus évoluées de la maladie qui rendent le temps d'attente sur liste plus court. Cette hypothèse de travail fera l'objet d'une autre étude plus approfondie, dans le prolongement de cette thèse et qui s'intègrera dans une thématique sur les inégalités socio-économiques. Les résultats préliminaires à cette future étude sont présentés dans le tableau suivant :

Impact de la défavorisation sur le temps d'attente sur liste de transplantation

Facteur	Survie Brute [95%CI]	p
EDI: Q1 Q2 Q3 Q4 Q5	 1.00, [1.00-1.00] 1.05, [0.91-1.20] 1.05, [0.92-1.20] 1.10, [0.97-1.26] 1.12, [1.00-1.26]	**0.035**
Âge	0.99, [0.98-0.99]	**<0.0001**
Sexe	1.11, [0.99-1.24]	0.36
Nombre de CHC: >=2	1.16, [1.07-1.26]	**<0.0001**
Taille du CHC	1.03, [1.01-1.04]	**<0.0001**

Afin d'explorer au mieux cette hypothèse, il faut accéder à une autre partie des patients qui sont ceux qui ont été sur liste d'attente mais non greffés pour cause de décès ou de sortie de liste pour évolution de la maladie par exemple. L'analyse de l'EDI et de son impact sera plus exhaustive et complète en intention de traiter.

Les deux autres résultats sont des facteurs inhérents à la tumeur elle-même et à la prise en charge actuelle de la transplantation hépatique.

En effet, il est prouvé que le nombre de CHC, tout comme la taille du CHC et le taux d'AFP sont des facteurs prédictifs de récidive (ce sont les éléments du score AFP (Duvoux Gastroenterol 2012)). Le taux d'AFP n'est pas ressorti au sein de cette étude, tout comme l'AFP score, car celui-ci n'est renseigné que depuis 2010 au sein de l'Agence de Biomédecine et le taux de données manquantes était trop important pour étudier de manière plus approfondi ces facteurs. Une étude ultérieure ou une étude de sous-groupe sur des données

plus récentes (depuis l'inclusion dans la base du score AFP notamment) pourrait s'envisager afin de voir l'impact de ces facteurs sur la survie.

La survie nette est définie comme la survie dans situation hypothétique où la maladie d'étude serait la seule cause possible du décès (c'est-à-dire lorsque tous les risques compétitifs de décéder sont écartés). L'étude de la survie brute varie de la survie nette pour des maladies avec un bon pronostic car plus on s'éloigne dans le temps, plus le risque que le décès soit imputable à la maladie diminue. Dans des cas comme le carcinome hépatocellulaire, la maladie est suffisamment grave pour dire que les décès peuvent être imputés à la maladie et non à une autre cause. L'étude de la survie nette moins significative. Dans le cadre de la transplantation hépatique, la survie à 10 ans est d'environ 60 % toutes causes de transplantation confondues (Rapport Agence de Biomédecine). En effet, les patients transplantés vont présenter des risques compétitifs de décès comme les immunosuppresseurs et leurs effets secondaires, les complications liées à la transplantation à court, moyen et long-terme (cardio-vasculaires, rénales, infections), les cancers immuno-induits en plus de la cause de la transplantation (récidive possible de la maladie initiale : reprise d'une intoxication éthylique, récidive virale, récidive du CHC). Parmi tous les patients greffés pour CHC, il serait intéressant de faire une étude de survie nette plus approfondie en intégrant les complications à long-terme de la transplantation hépatique (Serée O Liv Tranpl 2018).

Socioeconomic deprivation does not impact liver transplantation outcome for hepatocellular carcinoma: a survival analysis from a national database

Running head: EDI in liver transplantation

Benjamin Menahem[1,2]MD, Olivier Dejardin PhD[2,6], Arnaud Alves MD-PhD [1,2], Ludivine Launay[2], Jean Lubrano MD-PhD [1,2], Christophe Duvoux[5], Alexis Laurent MD-PhD[3,4], Guy Launoy[2]MD-PhD

1Department of Digestive Surgery, CHU de Caen, Avenue de la côte de Nacre, 14032 Caen cedex, France

2Anticipe, INSERM U1086, Pôle de recherche du CHU de Caen, Centre François Baclesse, Avenue du Général Harris, 14076 Caen cedex 5, France

3Department of Hepatobiliary, Pancreatic Surgery and Liver Transplantation, Hôpital Henri Mondor, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 51 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil, France.

4INSERM, UMR 955, Créteil, France

5Department of Hepatology, Hôpital Henri Mondor, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 51 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil, France.

6 Department of Research; CHU de Caen

***Corresponding author:**

Benjamin MENAHEM, MD-MSc

Department of Digestive surgery,

University Hospital of Caen,

Avenue de la côte de Nacre,

14032 Caen cedex.

Email: menahem-b@chu-caen.fr

Phone : +33231063221

Conflict of interest: none for all authors

Contribution of each authors:

Design of the study: Menahem, Launoy, Laurent, Alves

Data management: Menahem, Launay, Dejardin

Analysis of the data: Menahem, Dejardin

Drafting the paper: Menahem, Laurent, Lubrano

Reviewing the paper: Launoy, Alves

Funding: The study was funded by a grant of the “Agence de la Biomédecine”

Keywords: European deprivation index, hepatocellular carcinoma, liver transplantation, socio-economic inequalities

Abstract (250 words)

Introduction

To investigate the value of European Deprivation Index (EDI) and Hepatocellular carcinoma (HCC) characteristics and their relationships with outcome after liver transplantation.

Methods

Patients undergoing liver transplantation (LT) for HCC were included from a national database (from "Agence de la Biomédecine" from 2006 to 2016. Characteristics of the patients were extracted from the Cristal Database. Thus, EDI was calculated in 5 quintiles and prognosis factors of survival were determined according to a Cox model.

Results

Among the 3865 included patients, 33.9% were in the 5th quintile (quintile 1, N= 562 (14.5%), quintile 2, N=647 (16.7%), quintile 3, N= 654 (16.9%), quintile 4, N= 688 (17.8%)). Patients in each quintile were comparable regarding HCC history, especially Median size of HCC, number of nodules of HCC and AFP score. In the univariate analysis of the crude survival, having more than 2 nodules of HCC before LT and time on waiting-list were associated with a higher risk of death ($p<0.0001$ and $p=0.03$ respectively). EDI, size of HCC, MELD score, CHILD score were not statistically significant in the crude and net survival. In the both survival, time on waiting-list and number of HCC >2 were independent factor of mortality after LT for HCC ($p=0.009$ and 0.001 respectively and $p=0.03$ and 0.02 respectively).

Conclusion

EDI does not impact mortality after LT for HCC. Number of HCC and time on waiting-list are independent prognostic factors of survival after LT for HCC.

Introduction

A growing number of papers suggest that social deprivation is a determinant of management of cancer care such as survival after cancer[1-4], incidence of some cancer[5, 6], and has an impact of compliance to screening programs of some cancer[7-9], justifying thus patient navigation and interventional program[10, 11]. For Hepatocellular carcinoma (HCC), socio-economic environment influences patients' survival[12, 13] and HCC incidence[14-18]. Based upon fundamental needs or goods/services of life shared by European citizens, The European Deprivation Index is an aggregated European transnational ecological index of deprivation derived from Eurostat[8, 19] which allows comparison of social inequalities in health between European countries.

Regarding HCC, studies arising from the United States show that i) social deprivation: has an impact on access of liver transplantation (LT)[20, 21], ii) deprived patients have a higher risk of mortality after LT due to a higher MELD score [22-24], iii) deprived patients have a higher risk of graft failure[25]. Only one study does not find any socio-economic impact on post-operative outcome of LT[26]. In France, a national organization ("Agence National de Biomédecine") collects prospectively all data from patients who underwent LT, especially for HCC. To our knowledge, The EDI was never used before to study outcome after LT for HCC.

The main objective of this study was to investigate the influence of social deprivation on outcome after liver transplantation for HCC, using European Deprivation index as aggregated index.

Patients and Methods

Study population

The data of the patients were prospectively collected in the Cristal database of the Biomed French Agency ("Agence de la Biomédecine") and retrospectively analyzed. 12891 liver transplantation were registered in 20 liver transplantation centres which provided patients' information in the French Agency database from the time of registration on waiting-list to the time of liver transplantation and post-transplantation follow-up. All event arising after liver transplantation, such as death, liver failure, and medical issue are registered exhaustively in the database. From 1st January 2005 to 31st December 2016, 3940 patients underwent first liver transplantation for hepatocellular carcinoma in France. Patients with multiple organ transplantation were excluded. The end-point for the survival study was 01/31/2018. On the 3940 patients, 3865 for which address was known for EDI calculation, were included in the study (figure 1 Flow-chart of the study).

Events of interest

The study focused the survival after liver transplantation, i.e death after liver transplantation at the time of the end of the observations. Survival time was defined at the time from liver transplantation until death or the end of the follow-up.

Definition of covariates

European Deprivation Index

European Deprivation Index is an ecological deprivation index which was previously described [27] and used in several studies [5, 6, 19, 28-30]. Using the patient's address at the time of his waiting-list inscription, The EDI was calculated at the IRIS-level (IRIS: "ilôts regroupés pour

l'information statistique" or regrouped statistical clusters) which is the smallest geographical unit, for which census data are available. For analysis, the EDI was then distributed in its national quintiles [27].

Patient characteristics

Following characteristics of the patients were extracted from the Cristal database: age at transplantation, date of transplantation, gender, AFP score, date of death, cause of death, time on waiting-list, recurrence of HCC, past liver history (abdominal surgery, TIPS, portal thrombosis), past medical history of diabete mellitus, biological results on inscription on waiting-list, CHILD score, MELD score, HCC characteristics (size, number of nodules).

L*iver transplantation characteristics*

Following characteristics of liver transplantation were extracted from the Cristal database: mean time of transplantation, post-operative medical or surgical complication, donors sources characteristics (donor age, gender, BMI, donor past medical history, liver biological tests results), cold ischemia time and type of liver transplantation.

Statistical analysis

Categorical covariates were expressed as frequencies and percentages, and continuous covariates were expressed as the median and interquartile range. For univariate analysis, transplanted patients were described according to the quintile of EDI (Table 1). To explore relationship between EDI, liver characteristics, HCC characteristics and survival after liver transplantation, a Kaplan Meier curve with log rank test was performed and the EDI quintile were classified in categories (quintile 1 as reference level).

We performed two analysis of survival: a crude survival analysis and a net survival analysis. Crude survival analysis is a survival analysis whatever is the cause of death of the patients. It gives results of overall survival after LT without explore etiology of death. Net survival analysis is a theorical concept which allow to give us a hypothetical situation where only the causal disease would be the only cause of death. There will be a difference between crude and net survival except if the disease had poor prognosis or follow-up is short. In this study, cause of death were classified in two categories for the net survival analysis: those related to LT and the others (liver failure, HCC recurrence).

Since the hypothesis of a center effect might exist, a multilevel Cox model was used for survival analysis[31] with a cause-specific hazard ratio. First, an empty multilevel cox level was fitted (intercept-only model) to test the distribution of total variance across level (individuals nested in hospitals). This test was not significant (p=0.45). Finally, and in accordance to parsimony principle, a semi-parametric cox model without hierarchical structure ("classic Cox model") was used.

Confidence intervals (CI95%) were used to represent the uncertainty of the HRs. P-value <0.2 were used to select variables for the multivariate analysis. P-value <0.05 were considered as statistically significant. Proportional assumption were tested for all variables in univariate analysis and were not significant.

Since cause of death were registered in the Cristal database, cause specific survival was estimated. As for crude survival, an intercept model only was fitted.

Statistical analysis was performed with Stata software 14.

Ethic information

It was deemed non-interventional by the ethics committees of the participating institutions, approved by the French Advisory Committee on Information Processing in Material Research in the Field of Health (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche dans le Domaine de la Santé).

Results

Characteristics of the population (table 1)

Among the 12891 patients who underwent a LT during the study period, 3865 fulfilled the inclusion criteria. Mean follow-up was 49.27 months. Among the 3865 included patients, 33.9% were in the 5th quintile (quintile 1, N= 562 (14.5%), quintile 2, N=647 (16.7%), quintile 3, N= 654 (16.9%), quintile 4, N= 688 (17.8%)). Median age of LT was the same in each quintile. Sex ratio was also the same in each quintile group. Median time on waiting list decrease with the quintile (186 days range [1-2898] for quintile 5 to 229 days range [1-2919] for quintile 1). Patients in each quintile were comparable regarding HCC history, especially median size of HCC, number of nodules of HCC and AFP score.

Univariate analysis of survival (table 2)

Among the 3865 transplanted patients, there were 1075 deceased patients (27.8%) with the same ratio in each quintile: in quintile 1 157/562 (27.9%), in quintile 2 181/647 (27.9%), in quintile 3186/654 (28.4%), in quintile 4 204/688 (29.6%), in quintile 5 353/1315 (26.8%). There was no statistical difference of risk of death in each quintile (p=0.65) (Figure 2).

In the univariate analysis of the crude survival, having more than 2 nodules of HCC before LT and time on waiting-list were associated with a higher risk of death (p<0.0001 and p=0.03 respectively) (Figure 3). This result was confirmed in the univariate analysis of net survival for number of nodules of HCC. In the net survival analysis, time on waiting list and size of HCC lead to be significant and may be have an impact on survival after LT (p=0.06 for both). Thus, they were included in the multivariate analysis. EDI, size of HCC, MELD score, CHILD score were not statistically significant in both analyses of survival. Quintile 5 was compared to the

others quintile but the results were the same and EDI did not impact on survival after LT for HCC.

Multivariate analysis of survival (table 3)

Cox model was performed in crude and net survival. In crude survival, time on waiting-list and number of HCC >2 were independent factor of mortality after LT for HCC (p=0.009 and 0.001 respectively). In net survival model, Time on waiting-list, size of HCC and number of HCC > 2 were independent factors of mortality after LT for HCC (p=0.03, 0.05 and 0.02 respectively).

Multilevel analysis of center effect

To test the existence of center effect, we used a multilevel analysis, because of the hierarchical structure of individual data (level 1) and center data (level 2). At the first step of the model (detection of potential existence of center effect there was no significant effect (p=0.43) of the LT center on survival after LT for HCC.

Discussion

This study shows two main results: Social deprivation assessed by EDI does not impact on mortality after LT for HCC and independent prognosis factors of survival after LT for HCC are related to HCC and LT: number of HCC and time on waiting-list. The main strength of this study is its population consisted of a large and homogeneous cohort of patients extracted from a National Database prospectively collected.

In France, social deprivation is common for patients with HCC, as attested by the large proportion (34%) of patients in the 5th national quintile of EDI. Such an observation can be explained by the social environment of patients with chronic liver disease and HCC[21, 32]. However, EDI does not impact on survival after LT for HCC. Such a result suggests that social environment does not impact on the quality of patient management and follow-up. If the patient could be followed and lead to the LT, his survival will be the same regardless of his socio-economic status, sex and age. These results are conflicting with previous studies[22-24]. Undoubtedly, healthcare system and conditions for access to LT are strongly different between the United States and France. French national Health care and social system may lessen the influence of social status on the access to LT and outcome of the disease. However, further studies and investigations are needed to look forward to the putative association between social status and access to the waiting-list. Further studies are needed to explore more deeply the relationship between EDI and HCC prognosis and survival.

Moreover, the multivariate analysis showed that time on waiting-list impact on mortality after LT for HCC. This result is in accordance with previous studies focused on living donor patients. When compared to Brain-Dead liver donor patients, living-donor liver patients have a low time of waiting list (3months) contrary to Brain-dead liver donors. Thus, the living-donor liver patients had better survival results than the brain-dead liver donor patients[33].

In a context of scarcity of transplants, time on waiting-list is a major concern. Thus, patients are treated with several modalities (liver resection, TACE, radiofrequency). Then, patients will be followed and if a recurrence occurred within the criteria of Liver transplantation they are registered on the waiting-list (salvage procedure). This strategy of salvage liver transplantation was adopted to face the scarcity of transplants? Furthermore, tools were developed in order to select patients as the AFP-score[34].

For patients with HCC, LT is based on the MELD score. If the cirrhosis is decompensated, MELD-Score will be higher and time on waiting-list is reduced contrary to most of all patients with HCC on waiting list who have a MELD score low because of compensated cirrhosis (median of MELD-score in our study was 8.5 whatever was the quintile). So, for patients with low MELD-score, they earned points on waiting list with the size and the number of the tumors. Our study showed that the number of HCC is an independent predictive factor of overall survival of LT for HCC. This results is in accordance with the results of the other studies[34-37].

MELD-score is an independent factor of mortality in other studies [38-40]. We did not find this result probably because Median MELD-score was certainly low in our cohort of patients.

In addition the risk of drop out must be taken into consideration. AFP level > 1000 ng/mL is an independent predictive factor of recurrence and survival. Its high level or regular increase of AFP should become a contra-indication to LT[34, 41] Drop-out rate is also from 15 to 35% with center variations [42, 43]. Drop-out rate for HCC is about 15% 1-year cumulate incidence in France. Among those patients, more than a half of them were dropped out for evolution of their HCC[44]. Further investigations should be done to study impact of EDI for the dropped-out patients.

This study has several limitations. First, the selected patients had LT for HCC and drop-out patients were not selected in this study (drop-out rate was 15% during the study period). This

might induce a selection bias in the study. However, it homogenized the cohort to analyze impact of EDI on patients who had a LT for HCC which was one of the main primary objective. Then, Concerning the EDI, it has been selected at the time of the inscription of the patients on the waiting-list. It might be possible for the patient to change his address. Moreover, we did not calculate the distance between patient's home address and liver transplantation center address. In France, there is 20 liver transplantation center for the entire country and people may have quite long distance from their home to the LT center. Finally, using aggregated index, as EDI, leads to the unavoidable ecological bias even if it is minimized by using IRIS level which is the smallest geographical area for which census data are available.

In conclusion, this study showed that EDI does not impact on survival for patient who underwent a LT for HCC but impact on time on waiting-list. Number of nodules and time on waiting list are, contrary to EDI, independent prognostic factors of survival. Time on waiting-list is a major concern and it should be studied forward in an area of graft liver shortage in many countries.

Acknowledgments: Catherine for his work on the EDI in INSERM U1086 ANTICIPE, Vincent Di Martino and Bruno Heyd from University hospital of Besancon, Martine Neau-Cransac and Laurence Chiche from University hospital of Bordeaux, Armand Abergel and Denis Pezet from University Hospital of Clermont-Ferrand, Vincent Leroy and Jean-Luc Faucheron from University hospital of Grenoble, Sébastien Dharancy and François-René Pruvot from University hospital of Lille, Jérome Dumortier, Christian Ducerf, Alain Lachaux and Rémi Dubois from Hospices Civils of Lyon, Danielle Botta-Fridlund and Yves-Patrice Le Treut from University hospital of Marseille Conception, Bertrand Raquelaure and Arnaud Delarue from University hospital of Marseille Timone, Georges Pageaux and Fabrizio Panaro from University Hospital of Montpellier, Rodolphe Anty and Jean Gugenheim from University hospital of Nice, Dominique Debray and Christophe Chardot From Necker Enfant Malades, Christophe Duvoux from Créteil Henri Mondor Hospital, Francois Durand and Olivier Soubrane from Beaujon Hospital Paris, Emmanuel Jacquemin and Sophie Branchereau from Le Kremlin-Bicêtre Paris, Yvon Calmus and Olivier Scatton from La Pitié Salpêtrière Paris, Didier Samuel and Daniel Cherqui from Paul Brousse Hospital Villejuif, Pauline Houssel-Debry and Karim Boudjema from University Hospital of Rennes, Camille Besch and Philippe Bachelier from University Hospital of Strasbourg, Nassim Kamar and Bertrand Suc from University Hospital of Toulouse and Ephrem Salamé from University Hospital of Tours.

References

1. Woods L, Rachet B and Coleman M. Origins of socio-economic inequalities in cancer survival: a review. Ann Oncol. 2006; 17: 5-19
2. Launay L, Dejardin O, Pornet C, et al. Influence of socioeconomic environment on survival in patients diagnosed with esophageal cancer: a population-based study.Dis Esophagus. 2012 Nov-Dec;25(8):723-30. doi: 10.1111/j.1442-2050.2011.01312.x
3. Dejardin O, Bouvier AM, Faivre J et al. Access to care, socioeconomic deprivation and colon cancer survival. Alim Pharm Ther 2008; 27: 940-949
4. Dejardin O, Jones AP, Rachet B et al. The influence of geographical access to health care and material deprivation on colorectal cancer survival: Evidence from France and England. Health and Place 2014; 30: 36-44
5. Bryere J, Dejardin O, Bouvier V et al. Socioeconomic environment and cancer incidence: a french population-based study in Normandy. BMC Cancer 2014; 14:87
6. Bryere J, Menvielle G, Dejardin O et al. Neighborhood deprivation and risk of head and neck cancer: A multilevel analysis from France. Oral Oncol 2017; 71: 144-149
7. Pornet C, Dejardin O, Morlais F et al. Socioeconomic and healthcare supply statistical determinants of compliance to mammography screening programs: a multilevel analysis in Calvados, France. Cancer Epidemiol 2010; 34: 309-315
8. Pornet C, Dejardin O, Morlais F et al. Socioeconomic determinants for compliance to colorectal cancer screening. A multilevel analysis. J Epidemiol Community Health. 2010; 64 : 318-324
9. Ouedraogo S, Dabakuyo T-S, Roussot A. et al. European transnational ecological deprivation index and participation in population-based breast cancer screening programms in France. Preventive Medecine 2014; 63: 103-108

10. Dejardin O, Berchi C, Mignon A et al. Social inequalities in health from observational studies to intervention: can the patient navigator reduce social inequalities in cancer patients? Rev Ep Santé Publique 2011; 59: 45-51
11. Guillaume E., Dejardin O., Bouvier V et al. Patient navigation to reduce social inequalities in colorectal cancer screening participation: A cluster randomized controlled trial. Prev Med 2017; 103: 76-83
12. Clark P, Stuart K, Legget B. et al. Remoteness, race and social disadvantage: disparities in hepatocellular carcinoma incidence and survival in Queensland Australia. Liv Int 2015; 35: 2584-2594
13. Wang S, Sun H, Xie Z et al. Improved survival of patients with hepatocellular carcinoma and disparities by age, race and socioeconomic status by decade, 1983-2012. Oncotarget 2016; 7: 59820-5983.
14. Peng W, Chen Y, Jiang Q et al. Spatial analysis of hepatocellular carcinoma and socioeconomic status in China from a population base Cancer Registry. Cancer Epidemiol 2010; 34: 29-33
15. Konfortion J, Coupland V, Kocher H et al. Time and deprivation trands in incidence of primary liver cancer subtypes in England. J Eval Clin Pract 2014; 20: 498-504
16. Major J, Sargent J, Graubard B et al. Local geographic variation in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma: contributions of socioeconomic deprivation, alcohol retail outlets and lifestyle. Ann Epidemiol 2014; 24: 104-110
17. Jembere N, Campitelli M, Sherman M et al. Influence of socioeconomic status on survival of hepatocellular carcinoma in the Ontario population: a population based study, 1990-2009. PLos One, 2012; 7: 1-10

18. Ford M, Ivanina E, Desai P et al. Geographic epidemiology of hepatocellular carcinoma, viral hepatitis and socioeconomic position in New York City. Cancer Cause control 2017; 28: 779-789
19. Guillaume E, Pornet C, Dejardin O et al. Development of a cross-cultural deprivation index in five European countries.J Epidemiol Community Health. 2016 May;70(5):493-9. doi: 10.1136/jech-2015-205729
20. Sarpel U, Suprun M, Sofianou A et al. Disentagling the effects of race and socioeconomic factors on liver transplantation rate for hepatocellular carcinoma. Clin Transplant 2016; 30: 714-721
21. Peters N, Javed A, He J et al. Associations of socioeconomics, surgical therapy and survival of early stage hepatocellular carcinoma. J Surg Res. 2017; 210: 253-260
22. Quillin R, Wilson G, Wima K et al. Neighborhood level effects of socioeconomic status on liver transplant selection and recipient survival. Clin Gastroenterol and Hepatol 2014; 12: 1934-1941
23. Schwartz A, Schiano T, Kim-Schluger L et al. Geographic disparity: the dilemma of lower socioeconomic status, multiple listing, and death on the liver transplant waiting list. Clin Transplant 2014; 28: 1075-1079
24. Kemmer N, Alsina A, Neff G et al. Social determinants of orthotopic liver transplantation candidacy: role of patients related factors. Tranpl Proc 2011; 43: 3769-3772
25. Thammana R, Knechtle S, Romero R et al. Racial and socioeconomic disparities in pediatric and young adult liver transplant outcomes. Liv Transpl 2014; 20: 100-115
26. Yoo H, Galabova V, Edwin D et al. Socioeconomic status does not affect the outcome of liver transplantation. Liv Transpl 2002; 8: 1133-1137

27. Pornet C, Delpierre C, Dejardin O et al. Construction of an adaptable european transational ecological deprivation index: The French version. J Epidemiol Community Health 2012; 66: 982-989
28. Châtelet V, Bayat-Makoei S, Vigneau C et al. Renal transplantation outcome and social deprivation in the French healthcare system: a cohort study using the European Deprivation Index.Transpl Int. 2018 Oct;31(10):1089-1098. doi: 10.1111/tri.13161
29. Zadnik V, Guillaume E, Lokar K et al. Slovenian version of the european deprivation index at municipal level. Zdr Varst 2018; 57: 47-54
30. Rollet Q, Bouvier V, Launay L et al. No effect of comorbidities on the association between social deprivation and geographical access to the reference care center in the management of colon cancer. Dig Liver Dis. 2018; 50: 297-304. doi: 10.1016/j.dld.2017.10.015
31. Goldstein H. Multilevel statistical model. London 1er ed Arnold 1995.
32. Artinyan A, Mailey B, Sanchez-Luege N et al. Race, ethnicity and socioeconomic status influence the survival of patients with hepatocellular carcinoma in the United States. Cancer 210; 1367-1377
33. Azoulay D, Audureau E, Bhangui P et al. Living or Brain-dead Donor Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter, Western, Intent-to-treat Cohort Study. Ann Surg. 2017; 266: 1035-1044. doi: 10.1097/SLA.0000000000001986
34. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012; 143(4):986-94 e3; quiz e14-5.

35. Pinna AD, Yang T, Mazzaferro V et al. Liver Transplantation and Hepatic Resection can Achieve Cure for Hepatocellular Carcinoma. Ann Surg. 2018 Aug 3. doi: 10.1097/SLA.0000000000002889. [Epub ahead of print]

36. Costentin CE, Bababekov YJ, Zhu AX et al. Is it time to reconsider the Milan Criteria for selecting patients with hepatocellular carcinoma for deceased-donor liver transplantation? Hepatology. 2018 Sep 19. doi: 10.1002/hep.302784

37. Di Sandro S, Sposito C, Lauterio A et al. Proposal of Prognostic Survival Models before and after Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma in Potentially Transplantable Patients. J Am Coll Surg. 2018 Jun; 226: 1147-1159. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2018.03.025.

38. Bittermann T, Makar G, Goldberg DS. Early post-transplant survival: Interaction of MELD score and hospitalization status. J Hepatol. 2015; 63: 601-8. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.034. Epub 2015 Apr 7.

39. Staufer K, Kivaranovic D, Rasoul-Rockenschaub S et al. Waitlist mortality and post-transplant survival in patients with cholestatic liver disease - Impact of changes in allocation policy. HPB (Oxford). 2018 Oct; 20 (10): 916-924. doi: 10.1016/j.hpb.2018.03.013

40. Allen AM, Heimbach JK, Larson JJ et al. Reduced Access to Liver Transplantation in Women: Role of Height, MELD Exception Scores, and Renal Function Underestimation. Transplantation. 2018; 102: 1710-1716. doi: 10.1097/TP.0000000000002196

41. Vibert E, Azoulay D, Hoti E et al. Progression of alphafoetprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. Am J Tranpl. 2010; 10: 129-137

42. Foxton MR, Al-Freah MA, Portal AJ et al. Increased model for end-stage liver disease score at the time of liver transplant results in prolonged hospitalization and overall intensive care unit costs. Liver Transpl. 2010; 16: 668-77. doi: 10.1002/lt.22027.
43. Goldberg DS, Makar G, Bittermann T et al. Center variation in the use of nonstandardized model for end-stage liver disease exception points. Liver Transpl. 2013; 19: 1330-42. doi: 10.1002/lt.23732. Epub 2013 Oct 10.
44. Rapport activité ABM 2017 www.agence-biomedecine.org

Number of patients N=3865	Quintile 1 N= 562(%)	Quintile 2 N= 647(%)	Quintile 3 N= 654(%)	Quintile 4 N= 688(%)	Quintile 5 N= 1314(%)
Age (median [range])	60.8 [18-72]	60.1 [18-73]	59.7 [18-73]	59.3 [18-75]	58.7 [18-73]
Sex					
Male	498 (88.6)	564 (87.2)	576 (88.1)	603 (87.6)	1120 (85.2)
Female	64 (11.4)	83 (12.8)	78 (11.9)	85 (12.4)	194 (14.8)
Medical history					
Diabetes mellitus Y/N	169/393	201/446	200/454	185/503	389/925
Renal Dialysis Y/N	5/557	9/638	10/644	8/680	20/1294
Liver history					
CHILD-PUGH Score A/B/C	7/398/157	6/437/204	8/466/180	11/465/212	23/924/367
MELD Score (median [range])	7.7 [2-40]	8.6 [4-40]	8.6 [4-40]	9.1 [2-40]	8.5 [2-40]
HCC history					
AFP serum level (g/dL)(median[range])	9.0 [0-3038]	7.2 [0.5-1974]	7.6 [0.2-15000]	6.8 [1-15000]	8 [1-15000]
Size of HCC (cm) (median [range])	2.6 [0.3-30]	2.7 [0.2-27]	2.6 [0.2-30]	2.5 [0.2-26]	2.6 [0.2-30]
Number of nodules					
≤3	520 (92.5)	585 (90.4)	596 (91.1)	632 (91.8)	1222 (93.0)
3-6	40 (7.1)	54 (8.3)	54 (8.3)	51 (7.4)	82 (6.2)
>6	2 (0.4)	8 (1.3)	4 (0.6)	5 (0.8)	10 (0.8)
AFP score					
<2	494 (87.9)	564 (87.1)	573 (87.6)	610 (88.7)	1154 (87.8)
≥2	68 (12.1)	80 (12.9)	80 (12.4)	78 (11.3)	160 (12.2)
LT History					
Time on waiting-list [median[range], days)	229 [1-2919]	218 [1-1661]	215 [1-1533]	194 [1-1415]	186 [1-2898]
Type of liver transplanted					
Total	524 (93.2)	609 (94.1)	618 (94.5)	664 (96.5)	1208 (91.9)
Right	32 (5.7)	35 (5.4)	31 (4.7)	19 (2.7)	94 (7.1)
Left	6 (1.1)	3 (0.5)	5 (0.8)	5 (0.8)	12 (1.0)
Time of cold ischemia (median [range], min)	495 [57-3600]	461 [62-3600]	473 [69-3600]	465 [48-3600]	472 [46-3600]

Table 1. Population characteristics

Legend: MELD= Model for End-stage Liver Disease; HCC= hepatocellular carcinoma; LT= Liver transplantation; AFP= alpha foeto protein; quintile 5 is the most defavorized

Factor	Crude Survival		Net Survival	
	HR*, [95%CI]	p-value	HR, [95%CI]	p-value
Patient characteristics				
Age	1.01 [1.00-1.02]	0.06	1.00[0.99-1.01]	0.85
Sex	0.86 [0.70-1.06]	0.90	0.90 0.75-1.07]	0.86
EDI		0.57		0.65
Quintile 1	1.00 [1.00-1.00]		1.00[1.00-1.00]	
Quintile 2	1.06 [0.84-1.34]		1.03[0.83-1.28]	
Quintile 3	1.02 [0.81-1.30]		1.06[0.85-1.31]	
Quintile 4	1.08 [0.86-1.37]		1.15[0.93-1.41]	
Quintile 5	0.96 [0.78-1.18]		1.02[0.84-1.23]	
Liver characteristics				
CHILD Score		0.15		0.64
A	1.00 [1.00-1.00]		1.00 [1.00-1.00]	
B	1.63[0.73-3.64		0.97[0.56-1.67]	
C	1.82 [0.81-4.08]		1.04[0.60-1.80]	
MELD Score >18	1.03[0.61-1.81]	0.46	1.01 [1.00-1.01]	0.25
AFP score >2	1.07 [0.89-1.30]	0.98	1.03 [0.86-1.24]	0.72
Tumor characteristics				
Size of HCC	0.98 [0.96-1.01]	0.19	0.98 [0.95-1.00]	0.06
Number of HCC ≥2	1.27 [1.10-1.46]	**<0.0001**	1.17 [1.03-	**0.01**
LT characteristics				
Time on waiting list	1.02 [1.01-1.04]	**0.03**	1.00 [1.00-1.00]	0.06

Table 2. Univariate analysis of crude and net Survival according to EDI, liver characteristics and tumor characteristics

Legends: MELD= Model for End-stage Liver Disease; HCC= hepatocellular carcinoma; LT= Liver transplantation; AFP= alpha foeto protein;

Factor	Crude survival HR [95%CI]		Net survival HR [95%CI]			
	HR	p	HR			p
Age	1.01, [1.00-1.02]	0.08	1.00	0.99	1.01	0.942
Sex ***Females*** ***Males***	0.86, [0.69-1.06]	0.72	0.90, [0.74-1.08]			0.65
TWL	1.07, [1.04-1.24]	**0.009**	1.04, [1.02-1.11]			**0.03**
Size HCC	0.98, [0.96-1.01]	0.19	0.98, [0.95-1.00]			**0.05**
Number of HCC ***<2*** ***>=2***	1.26, [1.09-1.45]	**0.001**	1.16, [1.02-1.31]			**0.02**

Table 3: Multivariate analysis of the survival model

Legends: HR=Hazard ratio, TWL=time on waiting list, HCC= hepatocellular carcinoma

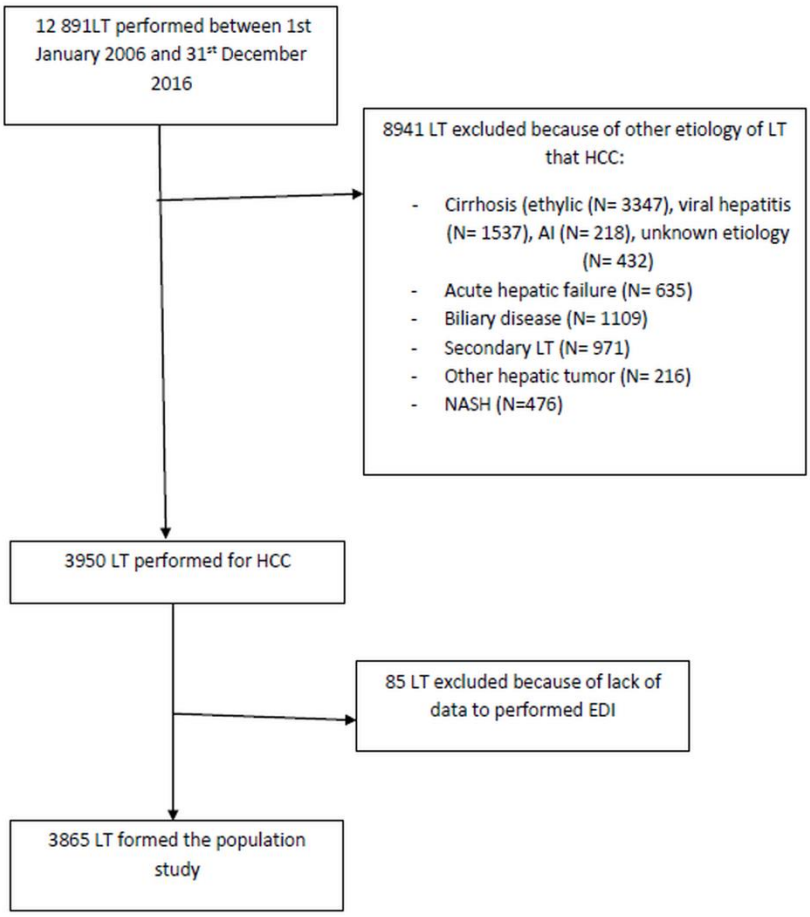


Figure 1. Flow-chart of the study

Legends: EDI= European deprivation Index, AI=auto-immun, LT=Liver transplantation, NASH= non-alcoholic steatohepatitis, HCC= hepatocellular carcinoma

Figure 1. Flow-Chart of the Study

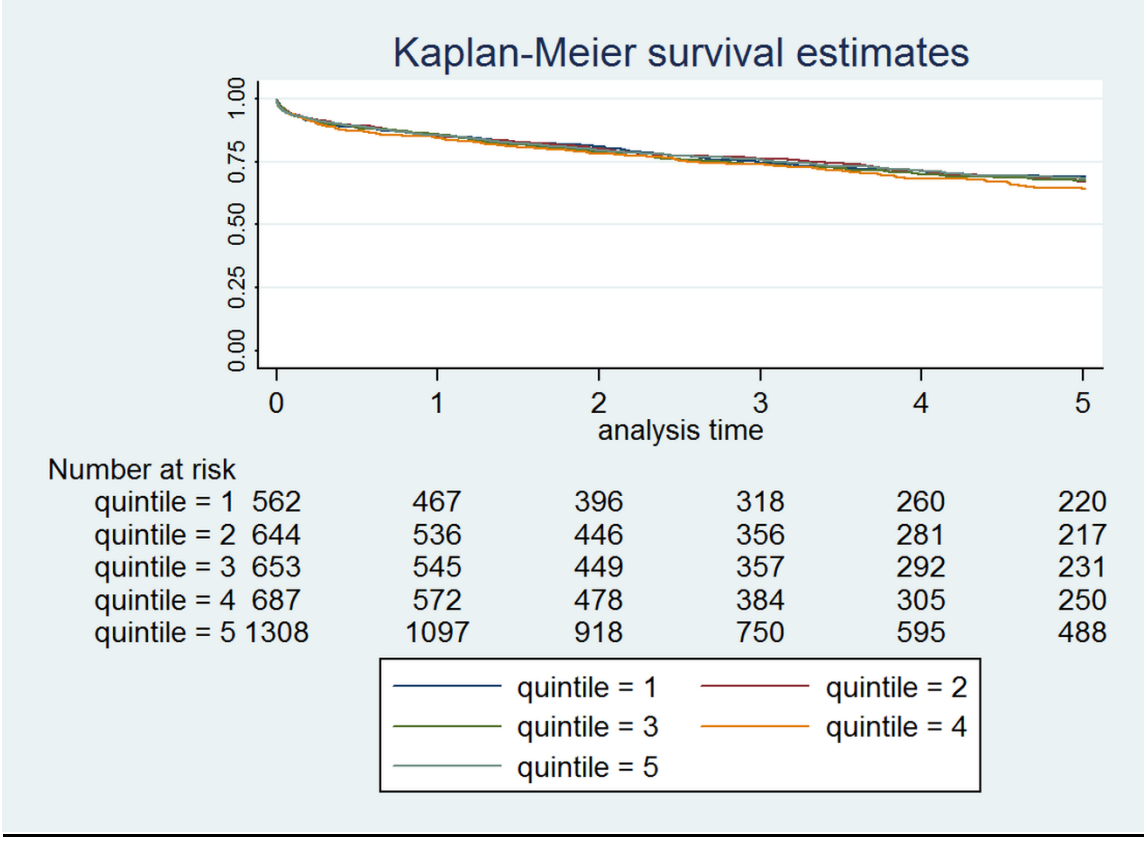


Figure 2. Impact of EDI on Survival after LT for HCC

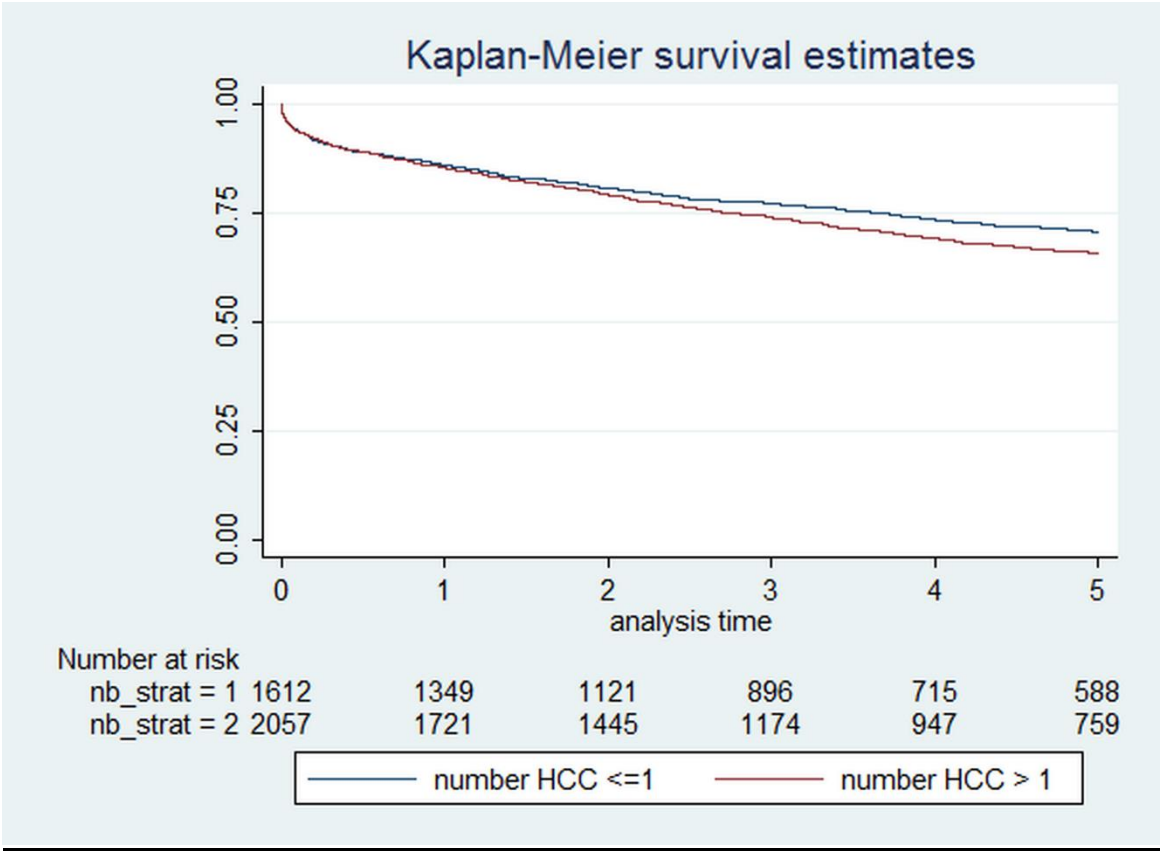


Figure 3. Impact of number of HCC on Survival after LT for HCC

Conclusions – Perspectives

Le carcinome hépatocellulaire reste une tumeur grave dont l'incidence a augmenté jusqu'en 2012 mais qui se stabilise depuis quelques années. Les progrès du dépistage ont justifié l'augmentation d'incidence entre 1980 et 2012 et les progrès thérapeutique du traitement du CHC et de ses causes expliquent la stabilisation globale d'incidence depuis 2012. En revanche, on constate que la part prise par certaines étiologies varie. En effet, la stéato-hépatite alcoolique augmente avec l'augmentation de la prévalence de l'obésité et du diabète en France et il existe de plus en plus de cirrhose d'origine métabolique. Ainsi la prise en charge du CHC, qui passe par la prise en charge de la cirrhose et de ses étiologies, va changer au cours des prochaines années.

La part de plus en plus importante de l'obésité avec un taux d'obèse en France, par exemple, de 15%, l'amélioration des moyens diagnostics de la stéato-hépatite non-alcoolique et l'augmentation conséquente de la chirurgie de l'obésité auront potentiellement un impact sur la survenue de cirrhose d'origine métabolique et de CHC sur ces cirrhoses dans les années à venir. De plus, l'amélioration des traitements antiviraux, notamment de l'hépatite C, vont aussi impacter sur la survenue de cirrhose à hépatite C virale guérie ou en réduire l'incidence et de fait, diminuer l'incidence de CHC.

La résection chirurgicale et la transplantation hépatique restent les deux traitements curateurs principaux du carcinome hépatocellulaire. La radiofréquence, utilisée fréquemment en traitement d'attente pour liste de greffe ou comme traitement par certaines équipes des petits CHC (Kato BJS 2018) présente un intérêt car elle diminue les durées d'hospitalisation (médiane de 4 jours contre 10 jours pour la chirurgie), et réduit significativement la morbidité post-opératoire (24% pour le groupe chirurgie versus 10% dans le groupe radiofréquence) sans diminuer la survie globale. En revanche, le taux de récidive reste supérieur dans le groupe

radiofréquence (Kato BJS 2018). Les autres traitements (chimio-embolisation, chimiothérapie…) utilisés en attente de greffe ou lorsque le patient a un stade trop élevé de la maladie ne donnent pas d'aussi bons résultats sur la survie.

Au cours de cette thèse, nous avons pu constater dans un premier temps que la transplantation hépatique donnait de meilleurs résultats sur la survie à long terme par rapport à la résection chirurgicale. Or, des études encore récentes (Pang oncotarget 2016) cherchent encore à comparer ces deux techniques alors qu'il faudrait peut-être les utiliser comme un traitement séquentiel de la prise en charge de la maladie. Tous les patients ne seront pas transplantables mais nombre d'entre eux resteront opérables, particulièrement dans des centres-experts. Les progrès de la prise en charge chirurgicale péri-opératoire, les moyens de préparation du foie adjacent à la lésion, la connaissance de l'anatomie fonctionnelle hépatique permettent de proposer une chirurgie à de nombreux patients. Il faut développer des axes de recours pour ces patients porteurs de CHC pour leur offrir la possibilité d'accéder à tout l'éventail thérapeutique possible. Un circuit court est en cours de réflexion dans notre région sur ce sujet.

Pour explorer cette question nous avons utilisé comme outil méthodologique la méta-analyse. Depuis le déroulement de cette méta-analyse de nouvelles perspectives se sont présentées. En effet, la méta-analyse est un outil utile pour faire le point sur des données comparatives d'un même traitement. Elle nécessite désormais un enregistrement sur Prospero, qui est un site d'enregistrement des méta-analyses au même titre que l'est clinicaltrial.gov pour les essais thérapeutiques. Ceci a été créé afin de protéger les droits des auteurs de méta-analyses comme pour les essais cliniques. Le futur de la méta-analyse réside probablement dans la méta-analyse en réseau. Il existe déjà des publications sur le sujet. Dans le domaine de la transplantation hépatique par exemple, il s'agit d'une méta-analyse sur les

solutés de préservation des greffons (Rao, Int J Surg, 2018) nous avons cité déjà dans ce travail cette de Katsanos qui a comparé différents protocoles de Chimio-embolisation artérielle et de radiothérapie externe (Katsanos PLos One 2017). Pour étudier l'ensemble des traitements du CHC selon les critères BCLC et les recommandations, il serait utile d'intégrer la technique de méta-analyse en réseau pour comparer entre eux l'ensemble des traitements avec l'ensemble des résultats de survie (à court, moyen et long terme). La méta-analyse en réseau permet d'inclure l'ensemble des traitements donnés pour une prise en charge, de les comparer deux à deux selon le principe de transitivité (si on compare A vs B et B vs C, la méta-analyse en réseaux peut comparer les résultats pour A vs C) et de mettre à jour les résultats de manière dynamique dès qu'une nouvelle étude est disponible. Notre laboratoire travaille sur cette technique dans deux autres applications en cancérologie (cancer du rectum et cancer du pancréas) et nous allons ensuite appliquer cette technique pour le carcinome hépatocellulaire.

Comme nous avons pu le constater au cours de ce travail, le carcinome hépatocellulaire est devenu la première cause de transplantation hépatique avec une utilisation du score AFP depuis quelques années au sein de l'Agence de Biomédecine. Depuis la publication de ce score en 2012, d'autres équipes ont tenté de créer leur propre score dont les critères ressemblent au score AFP. Il est reconnu que la taille de la lésion, le nombre et le caractère sécrétant du CHC sont des facteurs de risques clairement identifiés de récidive, donc de survie diminuée. Nous avons pu étudier l'intérêt de ce score dans la sélection des patients en vue d'une résection et constater son intérêt dans la prédiction de la récidive et de son impact sur la survie des patients réséqués. Il pourrait être intéressant d'étudier l'intérêt de score sur tous les patients opérés d'un CHC sur foie cirrhotique afin de confirmer les résultats.

Dans la dernière partie de cette thèse, nous nous sommes intéressés à la relation entre les inégalités socio-économiques et le carcinome hépatocellulaire. Nous avons pu constater que l'outil développé par notre équipe montrait que la transplantation hépatique était une seconde chance pour tous les patients. L'analyse secondaire du temps d'attente a permis de soulever une raison : les patients du 5ème quintile arriverait à la greffe avec une forme plus avancée de la maladie, ce qui expliquerait que leur temps d'attente soit réduit sur liste et que de fait, la survie à 5 ans soit comparables dans chaque quintile. Pour prolonger ce travail, nous allons donc nous intéresser à tous les patients inscrits sur liste d'attente de greffe hépatique pour CHC (en incluant les patients sortis sur liste pour décès (avec une analyse de la cause des décès), évolution de la maladie ou autre cause) et nous intéresser à l'étude de l'impact de l'EDI sur le temps d'attente sur liste de transplantation hépatique.

Bibliographie

A

- Adam R, Azoulay D, Castaing D, et al. Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: a reasonable strategy? *Ann Surg* 2003; 238:508-18; discussion 518-9.

- Adam R, Bhangui P, Vibert E, Azoulay D, Pelletier G, Duclos-Vallée J-C, et al. Resection or transplantation for early hepatocellular carcinoma in a cirrhotic liver: does size define the best oncological strategy? *Ann Surg* 2012 ;256 :883–891.

- Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population based registries in 71 countries. *Lancet* 2018; 391: 1023-75

- Allen AM, Heimbach JK, Larson JJ et al. Reduced Access to Liver Transplantation in Women: Role of Height, MELD Exception Scores, and Renal Function Underestimation. *Transplantation*. 2018; 102: 1710-1716. doi: 10.1097/TP.0000000000002196

- Alvarez FA, Castaing D, Figueroa Ret al. Natural history of portal vein embolization before liver resection: a 23-year analysis of intention-to-treat results. *Surgery*. 2018; 163: 1257-1263. doi: 10.1016/j.surg.2017.12.027.

- Andolino DL, Johnson CS et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Radiatoncolbiol Phys*. 2011; 15: 447-453

- Anyiwe K, Qiao Y, De P et al. Effect of socio-economic status on hepatocellular carcinoma incidence and stage at diagnosis, a population based cohort study. *Liv Int* 2016; 36: 902-910

- Artinyan A, Mailey B, Sanchez-Luege N et al. Race, ethnicity and socioeconomic status influence the survival of patients with hepatocellular carcinoma in the United states. *Cancer* 210; 1367-1377

- Ayuso C, Rimoal J, Vilana R et al. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma (HCC) : current guidelines. *Eur J Rad*. 2018; 101: 72-81

- Azoulay D, Castaing D, Krissat J, et al. Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility and safety of major liver resection for hepatocellular carcinoma in injured liver. *Ann Surg*. 2000; 232: 665-72.

- Azoulay D, Audureau E, Bhangui P et al. Living or Brain-dead Donor Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter, Western, Intent-to-treat Cohort Study. *Ann Surg*. 2017; 266: 1035-1044. doi: 10.1097/SLA.0000000000001986

B.

- Baccarani U, Isola M, Adani GL, Benzoni E, Avellini C, Lorenzin D, et al. Superiority of transplantation versus resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Transpl Int* 2008; 21: 247–54.

- Baccarani U, Benzoni E, Adani GL, Avellini C, Lorenzin D, Sainz-Barriga M, et al. Superiority of Transplantation Versus Resection for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinoma. *Transplant Proc* 2007; 39: 1898–1900.

- Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, et al. Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2003; 238:885-92; discussion 892-3.

- Belghiti J, Fuks D. Liver resection and transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2012; 1: 71-82.

- Bellavance EC, Lumpkins KM, Mentha G, Marques HP, Capussotti L, Pulitano C, et al. Surgical Management of Early-Stage Hepatocellular Carcinoma: Resection or Transplantation? *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1699–1708.

- Belot A, Remontet L, Launoy G et al. Competing risk models to estimate the excess mortality and the first recurrent-event hazards. *BMC Medical Research Methodology* 2011; 11:78

- Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, et al. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2015; 61:526-536.

- Bieze M, Klümpen HJ Verheij J. et al. Diagnostic accuracy of (18) F-methyl-choline positron emission tomography/computed tomography for intra and extra hepatic hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2014; 59: 996-1006

- Bigourdan J. Small hepatocellular carcinoma in Child A cirrhotic patients: Hepatic resection versus transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:513–520.

- Bittermann T, Makar G, Goldberg DS. Early post-transplant survival: Interaction of MELD score and hospitalization status. *J Hepatol*. 2015; 63: 601-8. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.034. Epub 2015 Apr 7.

- Blais S, Dejardin O, Boutreux S et al. Social determinants of access to reference care centres for patients with colorectal cancer--a multilevel analysis. *Eur J Cancer*. 2006; 42: 3041-8.

- Bolondi L, Gaiani S, Celli N, et al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005; 42: 27-34.

- Boleslawski E, Petrovai G, Truant S et al./ Hepatic venous pressure gradient in the assessment of portal hypertension before liver resection in patients with cirrhosis. Br J Surg. 2012; 99: 855-63. doi: 10.1002/bjs.8753. Epub 2012 Apr 17.

- Bosch FX, Ribes J, Diaz M, et al. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*2004; 127(5 Suppl 1):S5-S16.

- Boussouard S, Itti E, Lin S.J. et al. Functional imaging of hepatocellular carcinoma using diffusion-weighted MRI and(18)F-FDG PET/CT in patients on waiting-list for liver transplantation. *Cancer Imaging* 2016; 16: 4.

- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 27-34

- Bruix J, Han KH, Gores G, et al. Liver cancer: Approaching a personalized care. *J Hepatol* 2015; 62(1 Suppl):S144-56.

- Bryce C, Angus D, Arnold R et al. Sociodemographic differences in early access to liver transplantation services. *Am J Transplant* 2009; 9: 2092-2101

- Bryere J, Dejardin O, Bouvier V et al. Socioeconomic environment and cancer incidence: a french population-based study in Normandy. *BMC Cancer* 2014; 14:87

- Bryere J, Pornet C, Copin N et al. Assessment of the ecological bias of seven aggregate social deprivation indices. *BMC Public Health*. 2017; 17: 86. doi: 10.1186/s12889-016-4007-8

- Bryere J, Menvielle G, Dejardin O et al. Neighborhood deprivation and risk of head and neck cancer: A multilevel analysis from France. *Oral Oncol* 2017; 71: 144-149

C.

- Caldwell SH, Crespo DM, Kang HS, et al. Obesity and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127(5 Suppl 1):S97-103.

- Cartier V, Aubé C. Gastrointestinal imaging: tips and traps in the diagnosis of smallHCC. *Diagn Interv Imaging*. 2013; 94: 697-712. doi: 10.1016/j.diii.2013.03.007

- Castillas-Lièvre M.A., Franco D., Gervais P et al. Diagnostic value of combining 11C-Choline and 18F-FDG PET/CT in hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med*. 2016; 43: 852-859

- Cauchy F, Fuks D, Belghiti J. HCC: current surgical treatment concepts. *Langenbecks Arch Surg.* 2012; 397: 681-95. doi: 10.1007/s00423-012-0911-2

- Cauchy F, Zalinski S, Dokmak S et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with the metabolic syndrome. *Br J Surg*. 2013; 100: 113-21. doi: 10.1002/bjs.8963

- Center MM, Jemal A. International trends in liver cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 2362-8. doi: 10.1158/1055-9965

- Chan DL, Morris DL, Chua TC. Clinical efficacy and predictors of outcomes of repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma - a systematic review. *Surg Oncol* 2013; 22(2):e23-30.

- Châtelet V, Bayat-Makoei S, Vigneau C et al. Renal transplantation outcome and social deprivation in the French healthcare system: a cohort study using the European Deprivation Index.*Transpl Int*. 2018; 31: 1089-1098. doi: 10.1111/tri.13161

- Chen M, Li J, Zheng Y et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243: 321-328

- Chen K, Pan Y, Hu GY et al. Laparoscopic Versus Open Major Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2018 Sep 1. doi: 10.1097/SLE.0000000000000567.

- Cheng AL, Kang YK, Chen Z et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009; 10: 25-34. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70285-7

- Cheng AL, Finn RS, Qin S et al. Phase III tiral of lenvatinib vs sorafenib in first line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2017; 35: suppl 4001

- Cherqui D, Laurent A, Tayar C, et al. Laparoscopic liver resection for peripheral hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: midterm results and perspectives. *Ann Surg* 2006; 243(4):499-506.

- Cherqui D, Laurent A, Mocellin N, et al. Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma: long-term survival and role of secondary liver transplantation. *Ann Surg* 2009; 250:738-46.

- Chiche L, Menahem B, Bazille C et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver after hepatectomy. *World J Surg*. 2013 Oct;37(10):2410-8. doi: 10.1007/s00268-013-2127-1.

- Chouillard E, Cherqui D, Tayar C, et al. Anatomical bi- and trisegmentectomies as alternatives to extensive liver resections. *Ann Surg* 2003; 238(1):29-34.

- Cillo U, Bassanello M, Vitale A et al. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available? *J Hepatol* 2004 ;40: 124-31.

- Cillo U, Vitale A, Volk ML, Frigo AC, Grigoletto F, Brolese A, et al. The survival benefit of liver transplantation in hepatocellular carcinoma patients. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 642–649.

- Clark P, Stuart K, Legget B. et al. Remoteness, race and social disadvantage: disparities in hepatocellular carcinoma incidence and survival in Queensland Australia. *Liv Int* 2015; 35: 2584-2594

- Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009; 250(2):187-96.

- Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt M et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma : an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012; 13: 11-22

- Costentin CE, Bababekov YJ, Zhu AX et al. Is it time to reconsider the Milan Criteria for selecting patients with hepatocellular carcinoma for deceased-donor liver transplantation? *Hepatology*. 2018 Sep 19. doi: 10.1002/hep.30278

- Cowling T, Jennings L, Goldstein R et al. Social reintegration after liver transplantation; findings in alcohol-related and non-alcohol-related transplant recipients. *Ann Surg* 2004; 239: 93-98

- Cucchetti A, Cescon M, Golfieri R, et al. Hepatic venous pressure gradient in the preoperative assessment of patients with resectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016; 64(1):79-86.

D.

- De Baere C, Delva D, Kloeck A et al. Return to work and social participation: does type of organ transplantation matter? *Transplantation* 2010; 89: 1009-1015

- Debry O, Govaerts L Derrover A et al. Prognostic value of (18) F-FDG PET/CT in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3049-3054

- Decaens T., Hurvoya M and Duvoux C. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastro Clin Biol*. 2009; 33: 61-69

- Dejardin O, Bouvier AM, Faivre J et al. Access to care, socioeconomic deprivation and colon cancer survival. *Alim Pharm Ther* 2008; 27: 940-949

- Dejardin O, Berchi C, Mignon A et al. Social inequalities in health from observational studies to intervention: can the patient navigator reduce social inequalities in cancer patients? *Rev Ep Santé Publique* 2011; 59: 45-51

- Dejardin O, Jones AP, Rachet B et al. The influence of geographical access to health care and material deprivation on colorectal cancer survival: Evidence from France and England. *Health and Place* 2014; 30: 36-44

- Delis G, Bayokiannis N, Tassopoulos K et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma exceeding Milan criteria. *Surg Oncol* 2010; 19: 200-207

- Dew A, Dimartini A, Ladner D et al. Psychosocial outcomes 3 to 10 years after donation in the adul to adult living donor liver transplantation cohort study. *Transplantation* 2016; 100: 1257-1269

- Dharancy S, Boitard J, Decaen T et al. Comparison of two techniques of trans-arterial chemoembolization before liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a case – controlled study. *Liver Transpl* 2007; 13: 665-671

- Di Martini A, Dew A, Liu Q et al. Social and financial outcomes of living liver donation: a prospective investigation within the adult-to-adult living donor liver transplantation cohort study 2 (A2ALL-2). *Am J Tranpl* 2017; 17: 1081-1096

- Di Sandro S, Sposito C, Lauterio A et al. Proposal of Prognostic Survival Models before and after Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma in Potentially Transplantable Patients. *J Am Coll Surg*. 2018; 226: 1147-1159. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2018.03.025.

- Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012; 143: 986-94 e3; quiz e14-5.

E.

- EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908–943.

- Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer* 1954; 7: 462-503.

F.

- Felli E, Cillo U, Pinna AD et al. Salvageliver transplantation after laparoscopicresection for hepatocellular carcinoma: a multicenter experience. *Updates Surg*. 2015; 67: 215-22. doi: 10.1007/s13304-015-0323-2

- Feo F, Pascale RM. Multifocal hepatocellular carcinoma: intrahepatic metastasis or multicentric carcinogenesis? *Ann Transl Med* 2015; 3(1):4.

- Ford M, Ivanina E, Desai P et al. Geographic epidemiology of hepatocellular carcinoma, viral hepatitis and socioeconomic position in New York City. *Cancer Cause control* 2017; 28: 779-789

- Fournel I, Bourredjem A, Sauleau E-A et al. Small-area geographic and socio-economic inequalities in colorectal tumour detection in France. *Eur J Canc Prev* 2015; published ahead of print DOI 10.1097/CEJ.0000000000000175

- Foxton MR, Al-Freah MA, Portal AJ et al. Increased model for end-stage liver disease score at the time of liver transplant results in prolonged hospitalization and overall intensive care unit costs. *Liver Transpl*. 2010; 16: 668-77. doi: 10.1002/lt.22027.

- Fujioka M, Nakashima Y, Nakashima O, et al. Immunohistologic study on the expressions of alpha-foetoprotein and protein induced by vitamin K absence or antagonist II in surgically resected small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001; 34: 1128-1134

- Fuks D, Dokmak S, Paradis V, et al. Benefit of initial resection of hepatocellular carcinoma followed by transplantation in case of recurrence: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2012; 55:132-40.

G.

- Gadiparthi C, Cholankeril G, Yoo ER et al. Waitlist Outcomes in Liver Transplant Candidates with High MELD and Severe Hepatic Encephalopathy. *Dig Dis Sci*. 2018; 63: 1647-1653. doi: 10.1007/s10620-018-5032-5

- Goetzmann L, Wagner-Huber R, Klaghofer R et al. Waiting for a liver transplant: psychosocial well-being, spirituality and need for counselling. *Transpl Proc* 2006; 38: 2931-2936

- Goldberg DS, Makar G, Bittermann T et al. Center variation in the use of nonstandardized model for end-stage liver disease exception points. *Liver Transpl*. 2013; 19: 1330-42. doi: 10.1002/lt.23732. Epub 2013 Oct 10.

- Guillaume E, Pornet C, Dejardin O et al. Development of a cross-cultural deprivation index in five European countries.J Epidemiol Community Health. 2016; 70: 493-9. doi: 10.1136/jech-2015-205729

- Guillaume E., Dejardin O., Bouvier V et al. Patient navigation to reduce social inequalities in colorectal cancer screening participation: A cluster randomized controlled trial. *Prev Med* 2017; 103: 76-83

H.

- Halazun KJ, Tabrizian P, Najjar M, Et al. Is it Time to Abandon the Milan Criteria? Results of a Bicoastal US Collaboration to Redefine Hepatocellular Carcinoma Liver Transplantation Selection Policies. *Ann Surg*. 2018; 268: 690-699. doi: 10.1097/SLA.0000000000002964.

- Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, Kudo M, et al. Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey. *J Hepatol* 2013; 58: 724–729.

- Havard S, Deguen S, Bodin J et al. A small-area index of socioeconomic deprivation to capture health inequalities in France. *Soc Sci Med*. 2008; 67: 2007-16. doi: 10.1016/j.socscimed.2008.09.031

- He G, Zheng C, Huo H et al. TACE combined with dendritic cells and cytokine-induced killer cells in the treatment of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2016; 40: 436-442. doi: 10.1016/j.intimp.2016.09.015

- Hilgard P, Hamami M, Fouly E et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microsphere in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology* 2010; 52: 1741-1749

- Ho CM, Lee PH, Chen CL, et al. Long-term outcomes after resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma within UCSF criteria. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(3):826-33.

- Ho CM, Lee PH, Shau WY, et al. Survival in patients with recurrent hepatocellular carcinoma after primary hepatectomy: comparative effectiveness of treatment modalities. *Surgery* 2012; 151(5):700-9.

- Huang L, Yan Z, Cheng H et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming the Milan criteria. *Ann Surg*. 2010; 252: 903-912

I.

- Ikeda M, Arai Y, Park SJ et al. Prospective study of transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma : an Asian cooperative study between Japan and Korea. J Vasc INterv Radiol 2013; 24: 490-500

- Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg* 2003; 138(11):1198-206; discussion 1206.

- Ioannou GN, Green P, Lowy E et al. Differences in hepatocellular carcinoma risk, predictors and trends over time according to etiology of cirrhosis. PLoS One. 2018 Sep 27;13(9):e0204412. doi: 10.1371/journal.pone.0204412

J.

- Jambon C, Dejardin O, Morlais F et al. Social and geographical determinants of cancer care management in France - colorectal cancer incidence in Calvados from 1997 to 2004. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2010 Jun;58(3):207-16. doi: 10.1016/j.respe.2010.01.004

- Jembere N, Campitelli M, Sherman M et al. Influence of socioeconomic status on survival of hepatocellular carcinoma in the Ontario population: a population based study, 1990-2009. *PLos One*, 2012; 7: 1-10

- Jiang L, Liao A, Wen T, Yan L, Li B, Yang J. Living donor liver transplantation or resection for Child-Pugh A hepatocellular carcinoma patients with multiple nodules meeting the Milan criteria. *Transpl Int* 2014 ;27 :562–569.

K.

- Katsanos K, Kitrou P, Spiliopoulos S et al. Comparative effectiveness of different transarterial embolization therapies alone or in combination with local ablative or adjuvant systemic treatments for unresectable hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017; 12: e0184597. doi: 10.1371/journal.pone.0184597

- Kelley RK, Yao F. Salvage liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation: a new strategy? *Journal of Hepatology* 2012; 56:14-16.

- Kemmer N, Alsina A, Neff G et al. Social determinants of orthotopic liver transplantation candidacy: role of patients related factors. *Tranpl Proc* 2011; 43: 3769-3772

- Kim D, Li AA, Perumpail BJ, et al. Changing Trends in Etiology- and Ethnicity-Based Annual Mortality Rates of Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma in the United States. *Hepatology*. 2018 Jul 16. doi: 10.1002/hep.30161

- Kobayashi T, Aikata H, Honda F et al. Preoperative fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission Tomography/ computed Tomography for prediction of microvascular invasion in small hepatocellular carcinoma. *J Comput Assit Tomogr* 2016; 40: 524-530

- Komorowski AL, Hsu CC, Julka KD, et al. AFP role in predicting recurrence of hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation in HCV patients. - *Neoplasma*. 2018; 65: 455-460. doi: 10.4149/neo_2018_170315N184.

- Konfortion J, Coupland V, Kocher H et al. Time and deprivation trands in incidence of primary liver cancer subtypes in England. *J Eval Clin Pract* 2014; 20: 498-504

- Koniaris LG, Levi DM, Pedroso FE, Franceschi D, Tzakis AG, Santamaria-Barria JA, et al. Is surgical resection superior to transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma? *Ann Surg* 2011 ;254 :527–537; discussion 537–538.

- Kothari AN, Blanco BA, Brownlee SA et al. Characterizing the role of a high-volume cancer resection ecosystem on low-volume, high-quality surgical care. Surgery. 2016; 160: 839-849. doi: 10.1016/j.surg.2016.07.002

- Kwon JH, Bae SH, Kim JY et al. Long-term effect of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma ineligible for local ablation therapy or surgical resection. Stereotactic radiotherapy for liver cancer. *BMC Cancer*. 2010 Sep 3;10:475. doi: 10.1186/1471-2407-10-475.

L.

- Lalloué B, Monnez JM, Padilla C et al. A statistical procedure to create a neighborhood socioeconomic index for health inequalities analysis. *Int J Equity Health*. 2013 28; 12-21. doi: 10.1186/1475-9276-12-21

- Launay L, Dejardin O, Pornet C, et al. Influence of socioeconomic environment on survival in patients diagnosed with esophageal cancer: a population-based study. *Dis Esophagus*. 2012; 25: 723-30. doi: 10.1111/j.1442-2050.2011.01312.x

- Laurent A, Cherqui D, Lesurtel M, et al. Laparoscopic liver resection for subcapsular hepatocellular carcinoma complicating chronic liver disease. *Arch Surg* 2003; 138: 763-9; discussion 769.

- Laurent A, Tayar C, Andréoletti M et al. Laparoscopic liver resection facilitates salvageliver transplantation for hepatocellular carcinoma.J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2009; 16: 310-4. doi: 10.1007/s00534-009-0063-0

- Lepage C, Capocaccia R, Hackl M et al. Survival in patients with primary liver cancer, gallbladder and extrahepatic biliary tract cancer and pancreatic cancer in Europe 1999-2007 : Results of EUROCARE-5, *Eur J Canc*, 2015; 51: 2169-2178

- Le Roy B, Grégoire E, Cossé C et al. Indocyanine Green Retention Rates at 15 min Predicted Hepatic Decompensation in a Western Population. *World J Surg*. 2018; 42: 2570-2578. doi: 10.1007/s00268-018-4464-6.

- Lee D, Him S, Kim Y et al. (18)F-FDG PET/CT predicts early tumor recurrence in living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transpl Int* 2013; 26: 50-60

- Lee MW, Lim HK, Rhim H et al. Percutaneous Radiofrequency Ablation of Small (1-2 cm) Hepatocellular Carcinomas Inconspicuous on B-Mode Ultrasonographic Imaging: Usefulness of Combined Fusion Imaging with MRI and Contrast-Enhanced Ultrasonography. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018 14; 2012-2018. doi: 10.1155/2018/7926923

- Li C, Zhu WJ, Wen TF, et al. Child-Pugh A hepatitis B-related cirrhotic patients with a single hepatocellular carcinoma up to 5 cm: liver transplantation vs. resection. *J Gastrointest Surg* 2014; 18(8):1469-76.

- Liao M, Zhu Z, Wang H et al. Adjuvant transarterial chemoembolization for patients after curative resection of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2017; 52: 624-634. doi: 10.1080/00365521.2017.1292365

- Lim C, Chow P, Allen J-C et al. Systematic review of outcomes of liver resection for early hepatocellular carcinoma within the Milan Criteria. *Br J Surg* 2012; 99: 1622-1629

- Lim C, Vibert E, Azoulay D et al. Indocyanine green fluorescence imaging in the surgical management of liver cancers: current facts and future implications. *J Visc Surg*. 2014; 151: 117-24. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2013.11.003

- Lim C, Compagnon P, Sebagh Met al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma larger than 10 cm: preoperative risk stratification to prevent futile surgery. *HPB (Oxford)*. 2015; 17: 611-23. doi: 10.1111/hpb.12416

- Lin C, Liao C, Chu L et al. Predictive value of 18 F-FDG PET/CT for vascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Clin Nucl Med* 2017; 42: e183-187

- Liver EAFTSOT, Cancer EOFRATO. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2012; 56:908-943.

- Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30(6):1434-40.

- Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-442

- Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362(9399):1907-17.

- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359(4):378-90.

- Lui WY, Chau GY, Wu CW, King KL. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in elderly cirrhotic patients. *Hepatogastroenterology* 1999;46:640–645.

- Luo J, Guo RP, Lai EC et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular with portal vein tumor thrombosis: a prospective comparative study. Ann Surg Oncol 2011; 18: 413-420.

M.

- Ma K, Chok K, She W et al. Defining optimal surgical treatment for recurrent hepatocellular carcinoma: a propensity score matched analysis. *Liv Transpl* 2018; 24: 1062-1069

- Majno PE, Sarasin FP, Mentha G, et al. Primary liver resection and salvage transplantation or primary liver transplantation in patients with single, small hepatocellular carcinoma and preserved liver function: an outcome-oriented decision analysis. *Hepatology* 2000; 31(4):899-906.

- Major J, Sargent J, Graubard B et al. Local geographic variation in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma: contributions of socioeconomic deprivation, alcohol retail outlets and lifestyle. *Ann Epidemiol* 2014; 24: 104-110

- Margarit C, Escartin A, Castells L, et al. Resection for hepatocellular carcinoma is a good option in Child-Turcotte-Pugh class A patients with cirrhosis who are eligible for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11:1242-51.

- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334(11):693-9.

- Mazzaferro V, Llovet J, Miceli R et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria : a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2009; 10: 35-43

- Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl* 2011;17 Suppl 2:S44–57.

- Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, Et al. Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) Score for Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplant. *JAMA Oncol.* 2017; 3: 493-500. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5116.

- Menahem B, Lubrano J, Duvoux C, et al. Liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma in intention to treat: attempt to perform an ideal meta-analysis. *Liver Transpl*. 2017; 23: 836-844. doi: 10.1002/lt.24758. Review.

- Merle P Mornex F and Trepo C. innovative therapy for hepatocellular carinoma: three dimensional high dose photon radiotherapy. *Cancer Lett* 2009; 286: 129-133

- Merle P, Mornex F. Transarterial chemoembolization and conformal radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer Radiother*. 2011; 15: 69-71. doi: 10.1016/j.canrad.2010.11.001

- The French METAVIR Cooperative Study Group . Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994; 20(1 Pt 1):15-20.

- Millet G, Truant S, Leteurtre E et al. Volumetric analysis of remnantliver regeneration after major hepatectomy in bevacizumab-treated patients: a case-matched study in 82 patients. *Ann Surg*. 2012; 256: 755-61; discussion 761-2. doi: 10.1097/SLA.0b013e31827381ca

- Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, et al. Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2003; 238:703-710.

- Minami Y, Kawasaki T, Kudo M et al. Treatment of large and/or multiple hepatic malignancies: open surgical approaches of radiofrequency ablation. *Hepatogastroenterology*. 2007; 54: 2358-60.

- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009;151:264–9.

- Mohkam K, Golse N, Bonal Met al. Conformal radiotherapy as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: is it safe? *Future Oncol*. 2016; 12: 1577-86. doi: 10.2217/fon-2016-0083.

N.

- N'Kontchou G, Aout M, Laurent A et al. Survival after radiofrequency ablation and salvagetransplantation in patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh A cirrhosis. *J Hepatol.* 2012; 56: 160-6. doi: 10.1016/j.jhep.2011.03.026

- Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, et al. Second hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1986; 73: 434-8.

- Nahon P, Layese R, Bourcier V et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma After Direct Antiviral Therapy for HCV in Patients With Cirrhosis Included in Surveillance Programs. *Gastroenterology*. 2018 Jul 18. pii: S0016-5085(18)34781-4. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.015

- Nam HC, Jang B, Song MJ. Transarterial chemoembolization with drug-eluting beads in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*. 2016; 22: 8853-8861.

- Navasa M, Bruix J. Multifaceted perspective of the waiting list for liver transplantation: the value of pharmacokinetic models. *Hepatology* 2010; 51: 12–15.

- Neuberger J, James O. Guidelines for selection of patients for liver transplantation in the era of donor-organ shortage. *Lancet* 1999; 354(9190):1636-9.

- N'Kontchou G, Mahamoudi A, Aout M, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term results and prognostic factors in 235 Western patients with cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50:1475-83

- Nortapaolo A, Layese R, Magistri P et al. Validation of the AFP model as a predictor of HCC recurrence in patients with viral hepatitis-related cirrhosis who had received a liver transplant for HCC. *J Hepatol* 2017; 66: 552-559

O.

- Ogata S, Belghiti J, Farges O, Varma D, Sibert A, Vilgrain V. Sequential arterial and portal vein embolizations before right hepatectomy in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2006; 93: 1091-8

- Ouedraogo S, Dabakuyo T-S, Roussot A. et al. European transnational ecological deprivation index and participation in population-based breast cancer screening programms in France. *Preventive Medecine* 2014; 63: 103-108

P.

- Pang YY. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. HPB 2000; 2:333-39. *HPB (Oxford)* 2002; 4: 99; author reply 99-100.

- Peng Z, Zhang Y, Chen L et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma : a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 426-432

- Peng W, Chen Y, Jiang Q et al. Spatial analysis of hepatocellular carcinoma and socioeconomic status in China from a population base Cancer Registry. *Cancer Epidemiol* 2010; 34: 29-33

- Pelletier SJ, Fu S, Thyagarajan V, Romero-Marrero C, Batheja MJ, Punch JD, et al. An intention-to-treat analysis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma using organ procurement transplant network data. *Liver Transplant* 2009 ;15 :859–68.

- Peters N, Javed A, He J et al. Associations of socioeconomics, surgical therapy and survival of early stage hepatocellular carcinoma. *J Surg Res*. 2017; 210: 253-260

- Pinna AD, Yang T, Mazzaferro V et al. Liver Transplantation and Hepatic Resection can Achieve Cure for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg*. 2018 Aug 3. doi: 10.1097/SLA.0000000000002889. [Epub ahead of print]

- Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60(8):646-9.

- Pornet C, Dejardin O, Morlais F et al. Socioeconomic determinants for compliance to colorectal cancer screening. A multilevel analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2010; 64: 318-324

- Pornet C, Dejardin O, Morlais F et al. Socioeconomic and healthcare supply statistical determinants of compliance to mammography screening programs: a multilevel analysis in Calvados, France. *Cancer Epidemiol* 2010; 34: 309-315

- Pornet C, Delpierre C, Dejardin O et al. Construction of an adaptable european transational ecological deprivation index: The French version. *J Epidemiol Community Health* 2012; 66: 982-989

Q.

- Quillin R, Wilson G, Wima K et al. Neighborhood level effects of socioeconomic status on liver transplant selection and recipient survival. *Clin Gastroenterol and Hepatol* 2014; 12: 1934-1941

R.

- Rao F, Yang J, Gong C et al. Systematic review of preservation solutions for allografts for liver transplantation based on a network meta-analysis. *Int J Surg*. 2018 Jun;54(Pt A):1-6. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.04.024. Epub 2018 Apr 21.

- Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant* 2008; 8:2547-57.

- Regimbeau JM, Farges O, Shen B et al. Is surgery for large hepatocellular carcinoma justified? *J Hepatol*. 1999; 31: 1062-1068

- Rey G, Jougla E, Fouillet A et al. Ecological association between a deprivationindex and mortality in France over the period 1997 - 2001: variations with spatial scale, degree of

urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health*. 2009; 9: 33. doi: 10.1186/1471-2458-9-33

- Rimola J, Forner A, Reig M et al. Cholangiocarcinoma in cirrhosis: absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009; 50: 791-798

- Roayaie S, Obeidat K, Sposito C, Mariani L, Bhoori S, Pellegrinelli A, et al. Resection of hepatocellular cancer ≤2 cm: results from two Western centers. *Hepatology Baltim Md* 2013; 57: 1426–1435.

- Roberts JP, Venook A, Kerlan R, et al. Hepatocellular carcinoma: Ablate and wait versus rapid transplantation. *Liver Transpl* 2010; 16: 925-9.

- Rollet Q, Bouvier V, Launay L et al. No effect of comorbidities on the association between social deprivation and geographical access to the reference care center in the management of colon cancer. *Dig Liver Dis*. 2018; 50: 297-304. doi: 10.1016/j.dld.2017.10.015

- Ronot M, Cauchy F, Gregoli Bet al. Sequential transarterial chemoembolization and portal vein embolization before resection is a valid oncological strategy for unilobar hepatocellular carcinoma regardless of the tumor burden. *HPB* (Oxford). 2016; 18: 684-90. doi: 10.1016/j.hpb.2016.05.012

S.

- Sahota A, Zaghla H, Adkins R et al. Predictors of emplyment after liver transplantation. *Clin Transplant* 2006; 20: 490-495

- Salem R, Lewandowski R, Kulik L et al. Radioembolization results in longer-time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011; 140: 497-507

- Santambrogio R, Kluger MD, Costa M et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh's A cirrhosis: is clinical evidence of portal hypertension a

contraindication? *HPB (Oxford).* 2013; 15: 78-84. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00594.x. Epub 2012 Oct 24.

- Santos G, Goncalves L, Buzzo N et al. Quality of life, depression, and psychosocial characteristics of patient awaiting liver transplants. *Transplant Proc* 2012; 44: 2413-2415

- Sapisochin G, Castells L, Dopazo C, et al. Single HCC in cirrhotic patients: liver resection or liver transplantation? Long-term outcome according to an intention-to-treat basis. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(4):1194-202.

- Sarpel U, Suprun M, Sofianou A et al. Disentagling the effects of race and socioeconomic factors on liver transplantation rate for hepatocellular carcinoma. *Clin Transplant* 2016; 30: 714-721

- Scatton O, Zalinski S, Terris B, et al. Hepatocellular carcinoma developed on compensated cirrhosis: resection as a selection tool for liver transplantation. *Liver Transpl* 2008; 14:779-88.

- Schwartz A, Schiano T, Kim-Schluger L et al. Geographic disparity : the dilemma of lower socioeconomic status, multiple listing, and death on the liver transplant waiting list. *Clin Transplant* 2014; 28: 1075-1079

- Scrucca L, Santucci A, Aversa F. Competing risk analysis using R: an easy guide for clinicians. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:381–387.

- Sérée O, Altieri M, Guillaume E et al. Long-term risk of solid organ de novo malignancies after liver transplantation: a French national study on 11226 patients. *Liver Transpl*. 2018 Jul 18. doi: 10.1002/lt.25310

- Seror O, N'Kontchou G, Ibraheem M et al. Large (>or=5.0-cm) HCCs: multipolar RF ablation with three internally cooled bipolar electrodes--initial experience in 26 patients. *Radiology* 2008; 248: 288-96. doi: 10.1148/radiol.2481071101

- Shah SA, Cleary SP, Tan JC, et al. An analysis of resection vs transplantation for early hepatocellular carcinoma: defining the optimal therapy at a single institution. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:2608-14.

- She WH, Chan ACY, Cheung TT et al. Survival outcomes of liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with normal, high and very high preoperative alpha-fetoprotein levels. *World J Hepatol*. 2018; 10: 308-318. doi: 10.4254/wjh.v10.i2.308.

- Shebl F, Capo-Ramos D, Graubard B et al. Socioeconomic status and hepatocellular carcinoma in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 1330-1335

- Shi M, Zhang CQ, Zhang YQ, Liang XM, Li JQ. Micrometastases of solitary hepatocellular carcinoma and appropriate resection margin. *World J Surg* 2004;28:376–381.

-Shi M, Guo RP, Lin XJ, et al. Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2007; 245:36-43

- Shi J, Lai C, Li N et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2073-2080

- Singal A, Li X, Tiro J et al. Racial, Social and clinical determinants of hepatocellular carcinoma surveillance. *Am J Med* 2015; 128: 90e1-e7

- Sogawa H, Shrager B, Jibara G, et al. Resection or transplant-listing for solitary hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma: an intention-to-treat analysis. *HPB* 2013; 15:134-141.

- Song MJ, Park CH, Kim JD,et al . Drug-eluting bead loaded with doxorubicin versus conventional Lipiodol-based transarterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a case-control study of Asian patients. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2011;23:521–527

- Staufer K, Kivaranovic D, Rasoul-Rockenschaub S et al. Waitlist mortality and post-transplant survival in patients with cholestatic liver disease - Impact of changes in allocation policy. *HPB (Oxford)*. 2018; 20: 916-924. doi: 10.1016/j.hpb.2018.03.013

- Stewart S, Kwong S, Bowlus C et al. Racial ethnic disparities in hepatocellular carcinoma treatment and survival in California 1988-2012 *World J GE*. 2016; 22: 8584-8595

- Stilley C, Di Martini A, Tarter R et al.Liver transplant recipient: individual, social and environmental resources. *Prog Transplant* 2010 ; 20 : 68-74

T.

- Taefi A, Abrishami A, Nasseri-Moghaddam S, Eghtesad B, Sherman M. Surgical resection versus liver transplant for patients with hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst. Rev*., John Wiley & Sons, Ltd; 2013.

- Takayasu K, Muramatsu Y, Shima Y et al. Hepatic lobar atrophy following obstruction of the ipsilateral portal vein from hilar cholangiocarcinoma. *Radiology*. 1986; 160: 389-93.

- Tang QH, Li AJ, Yang GM et al. Surgical resection versus conformal radiotherapy combined with TACE for resectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a comparative study. World J Surg. 2013 Jun;37(6):1362-70. doi: 10.1007/s00268-013-1969-x

- Thammana R, Knechtle S, Romero R et al. Racial and socioeconomic disparities in pediatric and young adult liver transplant outcomes. *Liv Transpl* 2014; 20: 100-115

- Toso C, Asthana S, Bigam DL, et al. Reassessing selection criteria prior to liver tranplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the scientific registry of transplant recipient database. *Hepatology* 2009; 49: 832-838

- Trinchet JC, Alperovitch A, Bedossa P et al. [Epidemiology, prevention, screening and diagnosis of hepatocellular carcinoma]. *Bull Cancer* 2009 Jan;96(1):35-43. doi: 10.1684/bdc.2009.0791

- Truant S, Oberlin O, Sergent G et al. Remnantliver volume to body weight ratio > or =0.5%: A new cut-off to estimate postoperative risks after extended resection in noncirrhotic liver. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 22-33. Epub 2006 Nov 16

- Tsujita E, Yamashita Y, Takeishi K, et al. Poor prognostic factors after repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma in the modern era. *Am Surg* 2012; 78: 419-25.

V.

- Van Lienden KP, van den Esschert JW, de Graaf W et al. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013; 36: 25-34. doi: 10.1007/s00270-012-0440-y. Epub 2012 Jul 18.

- Vibert E, Azoulay D, Hoti E et al. Progression of alphafoetprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients : a critical factor. *Am J Tranpl*. 2010; 10: 129-137

W.

- Walter M, Schollet G, MOyzes D et al. Psychosocial prediction of abstinence from ethanol in alcoholic recipients following liver transplantation. *Transpl Proc* 2002; 34: 1239-1241

- Wang S, Sun H, Xie Z et al. Improved survival of patients with hepatocellular carcinoma and disparities by age, race and socioeconomic status by decade, 1983-2012. *Oncotarget* 2016; 7: 59820-5983.

Y.

- Yamamoto K, Miyakama S, Hirota S et al. Hepatic arterial embolization for unresectable hepatocellular carcinomas: do technical factors affect prognosis? Jpn J Radiol. 2012; 30: 560-566

- Yao FY, Ferrell L, Bass NM et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33: 1394-1403

- Yoo H, Galabova V, Edwin D et al. Socioeconomic status does not affect the outcome of liver transplantation. *Liv Transpl* 2002; 8: 1133-1137

- Yun EH, Lim MK, Oh J-K et al. Combined effect of socioeconomic status, viral hepatitis and lifestyles on hepatocellular carcinoma risk in Korea. *Br J Canc* 2010; 13: 741-746

Z.

- Zadnik V, Guillaume E, Lokar K et al. Slovenian version of the european deprivation index at municipal level. *Zdr Varst* 2018; 57: 47-54

Facteurs pronostiques de survie du carcinome hépatocellulaire. Approche épidémiologico-chirurgicale

Mots-Clefs : carcinome hépatocellulaire. Chirurgie. Transplantation hépatique. Survie. Inégalités socio-économiques.

Résumé en Français

L'objectif de ce travail était d'évaluer, selon une approche épidémiologique et thérapeutique transversale multimodale, les facteurs pronostiques de survie du CHC dans le cadre de sa prise en charge chirurgicale après transplantation hépatique ou résection chirurgicale. La première étape a été de déterminer les données de survie de la littérature après ces deux traitements chirurgicaux. Nous avons donc réalisé une méta-analyse des données de la littérature afin de comparer les résultats de la survie globale et de la survie sans récidive chez les patients transplantés ou réséqués pour CHC. La deuxième étape a consisté à étudier le score AFP, outil utilisé pour la sélection des patients en vue d'une transplantation hépatique, et de son intérêt pronostique sur la survie dans une cohorte de patients traités par une résection chirurgicale pour CHC. Enfin, la troisième étape a été d'étudier l'impact des inégalités socio-économiques, au moyen de l'index de défavorisation développé par notre équipe, sur la survie des patients transplantés pour carcinome hépatocellulaire.

La méta-analyse a montré que le bénéfice de la transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire en termes de survie globale pour les patients dans les critères de Milan, n'avait pas de bénéfice avant 10 ans après la chirurgie contrairement à la survie sans récidive où il existait une différence significative dès 3 ans après la chirurgie.

La deuxième étude a cherché à déterminer si le score AFP, outil de sélection des patients pour transplantation hépatique pour CHC était lui aussi un bon outil de sélection pour les patients à opérer d'une chirurgie. Nous avons pu montrer que ce score était prédictif de récidive après résection hépatique et que si les patients étaient dans le score, cette récidive pouvait bénéficier d'un traitement curateur.

Résumé en Anglais

The objective of this work was to assess in an epidemiological and a surgical ways prognosis factors of HCC after liver transplantation or liver resection. First step was to determine in a methodological review the overall and disease free survival results of these two techniques. Second step was to use the AFP-score, selection tool for patients with HCC who need liver transplantation in France, as selection tool for a group of patients who underwent surgical resection for transplantable HCC. Final step was to study influence of social deprivation on survival of patients who underwent liver transplantation for HCC in a Nation-wide study.

The meta-analysis showed that Liver Transplantation, in patients with HCC meeting the Milan criteria had no benefits before 10 years for OS, compared to Liver resection. For DFS, the benefit is obtain after 3 years.

AFP-score is a useful tool for the patient's management who are suffering from solitary HCC developed on CLD. In patients "in AFP-score", up-front LR is not associated with a loss of chance, when compare to up-front LT, based on theoretical 5-years OS.

European Deprivation Index does not impact mortality after LT for HCC. Number of HCC and time on waiting-list are independent prognostic factors of survival after liver transplantation for HCC.