



HAL
open science

Corrélation radio-anatomique dans le carcinome hépatocellulaire traité par transplantation hépatique : impact de la chimioembolisation néoadjuvante

Laetitia Lecoq

► **To cite this version:**

Laetitia Lecoq. Corrélation radio-anatomique dans le carcinome hépatocellulaire traité par transplantation hépatique : impact de la chimioembolisation néoadjuvante. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00868068

HAL Id: dumas-00868068

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00868068v1>

Submitted on 1 Oct 2013

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année 2013

N°

**CORRELATION RADIO-ANATOMIQUE
DANS LE CARCINOME
HEPATOCELLULAIRE TRAITÉ PAR
TRANSPLANTATION HEPATIQUE :
IMPACT DE LA CHIMIOEMBOLISATION
NEO-ADJUVANTE**

**THESE PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT DE
MEDECINE DIPLÔME D'ÉTAT**

Laetitia LECOQ

Née le 11 Avril 1986 à Bron (69)

**SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE
GRENOBLE**

Le 9 Septembre 2013

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

:

Monsieur le Professeur Jean Pierre ZARSKI
Monsieur le Professeur Christian LETOUBLON
Monsieur le Professeur Ivan BRICAULT
Madame le Docteur Nathalie STURM
Monsieur le Docteur Thomas DECAENS
Monsieur le Professeur Vincent LEROY

Président du jury

Directeur de thèse

REMERCIEMENTS

Au Professeur Leroy, mon directeur de thèse, pour toutes ces heures passées sur ce travail, à s'arracher les cheveux. Merci pour votre soutien, vos précieux conseils depuis le début. Parce que la thèse n'est pas qu'un travail solitaire et parce qu'il faut toujours un chef qui mène, dirige et oriente, merci pour tout.

Au Professeur Zarski, notre grand patron, pour votre soutien depuis ce tout premier jour et pour m'avoir accompagnée pendant tout cet internat. Je n'aurai pas pu choisir quelqu'un d'autre comme président de jury.

Au Professeur Letoublon, le grand maître de la transplantation hépatique à Grenoble, celui par qui tout a commencé. Merci de me faire l'honneur de faire partie de ce jury.

Au Professeur Bricault, pour toute l'aide précieuse apportée pendant tout cet internat, à relire des scanners et faire des drainages en urgence. Parce que là aussi c'était une évidence que vous fassiez parti du jury, tellement nos disciplines sont intriquées.

Au Docteur Sturm, pour la grande spécialiste du foie que vous êtes. Parce que je n'ai même pas eu besoin de faire relire les lames tellement tout est clair. Avec toute ma considération.

Au Docteur Decaens, que je n'ai pu connaître que par e-mail interposés, mais aussi par tous vos articles que j'ai cités en référence. Merci de vous faire juge de ce travail, j'espère que vous serez indulgent en tant que grand spécialiste du sujet. En attendant de pouvoir travailler ensemble, merci.

A tous ceux qui m'ont aidé pour cette thèse.

A Jérôme Gendre qui a eu la patience de relire les scanners.

A Alice qui m'a aidé dans les méandres de SPSS.

Aux infirmières de transplantation et spécialement à Annie qui m'a sorti les dossiers et les informations dont j'avais besoin.

A Mme Di Bartolomeo.

A Aurélie, parce qu'il faut bien te mettre à part, mais je n'en dirai pas plus pour ne pas tomber dans le pathos dégoulinant (je sais que tu serais bien à l'aise !).

A tous les médecins du service.

A Nicolas et Pr Bonaz qui m'ont initiée à la gastro (all right !), à Marie Noëlle, Caroline, Hichem, Aurora, Sandrine et Anca, à Victoire pour sa gentillesse et sa si grande générosité.

A tous ceux qui sont déjà partis, mes premières assistantes, Gaëlle et Anne Gaëlle, qui m'ont tout appris quand je ne savais rien, à Oana, au Dr Bichard.

A mes co-internes de gastro, parce que je me suis sentie bien seule au début... Mais qu'est ce que serait la gastro sans vous maintenant ! Sans les jérémiades de Gaël (que je vois déjà en train de dire « mais moi je me pains jamais ! », tu sais que tu seras toujours notre mascotte à toutes, seul mec entouré de toutes ces filles), sans les potins de Justine (je comprendrai jamais comment tu peux arriver à tout savoir !) et sans nos ptites nouvelles Bleuenn et Sandie, et nos plus vieilles Aude et Audrey, même si nos chemins n'ont fait que se croiser jusqu'à présent. Et pour Camille, et nos 2 années de folie qui nous attendent !

A tous mes autres co-internes dont j'ai croisé la route, parce qu'après tout vous avez été ma famille le temps d'un semestre.

A toute l'équipe du 7^{ème} étage pour m'avoir tant appris pendant ces quatre années. Pour les infirmières du service, d'endoscopie et de consultation, les secrétaires, les ARC, les cadres, les aides soignantes, les ASH, les brancardiers et j'espère que je n'ai oublié personne !

A toute l'équipe de gastro-entérologie d'Annecy, et à toute celle de Chambéry.

A toute l'équipe de radiothérapie, et à toute celle de l'hôpital de jour d'oncologie.

A mes parents, qui me supportent et soutiennent depuis toujours. A mon grand frère, que JE supporte depuis toujours. A ma sœur, le 1^{er} (faux) docteur de la famille. Vous me connaissez assez bien pour savoir que je ne m'étendrai pas sur les mots pour dire tout le bien que je pense de vous.

A toute ma famille.

A mes amis. A Clo. A Anne Laure

A tous ceux que j'aurai pu oublier, parce que Justine n'a pas pu relire, et parce que je ne voudrais blesser personne !

A Vincent, parce que je ne trouverai jamais les bons mots, et parce que tu sais aussi combien je déteste ça ! Pour être là pour tout depuis plus de 10 ans, et pour encore bien longtemps j'espère.

Au petit poussin Marius, qui est resté bien sage pendant ces longs mois et qui j'espère le restera pour quelques années encore...

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
TABLE DES MATIERES	4
LISTE DES ABREVIATIONS	5
RESUME	6
INTRODUCTION	7
EPIDEMIOLOGIE	8
ETIOLOGIE	8
DEPISTAGE ET SURVEILLANCE	8
<i>Population à risque</i>	8
<i>Modalités de surveillance</i>	9
DIAGNOSTIC DE CHC	9
CLASSIFICATION DU CHC	10
TRAITEMENT DU CHC	11
<i>Transplantation Hépatique</i>	11
Critères de sélection pour la TH	13
Score alpha-protéine	13
TRAITEMENT NEO-ADJUVANT	15
<i>La CEL comme traitement d'attente</i>	15
<i>Downstaging</i>	16
Critères d'inclusion.....	16
Critères d'efficacité	16
Résultats du downstaging	17
ARTICLE	18
DISCUSSION	41
CORRELATION ENTRE L'IMAGERIE PREOPERATOIRE ET L'HISTOLOGIE	42
<i>Corrélation radio-anatomique sur le nombre et la taille</i>	42
<i>Corrélation radio-anatomique sur les critères de sélection</i>	43
<i>Corrélation radio-anatomique après CEL</i>	43
TRAITEMENT NEO-ADJUVANT D'ATTENTE VS DOWNSTAGING	45
LA REPONSE A LA CEL, LE MEILLEUR CRITERE DE SELECTION ?	46
REFERENCES	47
ANNEXES	53
CONCLUSION	59
LISTE DES PROFESSEURS	61
LISTE DES MAITRES DE CONFERENCE	66
SERMENT D'HIPPOCRATE	68

LISTE DES ABREVIATIONS

AFP	Alphafoeto protéine
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
CEL	Chimioembolisation lipiodolée
CHC	Carcinome hépatocellulaire
EASL	European Association for the Study of Liver
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
IRM	Imagerie par resonance magnétique
MELD	Model for End-stage Liver Disease
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
TH	Transplantation hépatique
UCSF	University of California, San Francisco

RESUME

L'attribution des greffons hépatiques pour CHC repose en France depuis mars 2013 sur le score AFP, qui prend en compte le nombre et la taille des nodules viables en imagerie et le taux d'AFP. L'objectif de cette étude était d'évaluer la reproductibilité de ce score entre l'imagerie et l'histologie, et son impact sur la récurrence et la survie après TH.

Cent malades consécutifs transplantés pour CHC dans un seul centre entre 2005 et 2012 ont été inclus. Une CEL néo-adjuvante était effectuée chez 54 malades. Une comparaison était effectuée entre la dernière imagerie préopératoire et l'explant sur un total de 322 nodules.

Une corrélation significative était observée pour le diamètre cumulé ($r=0,77$, $p=0,001$) et le nombre de nodules ($r=0,77$, $p=0,001$) entre l'imagerie et l'histologie. Quarante-deux nodules, essentiellement de petite taille (11,2 mm) étaient vus en histologie mais non sur l'imagerie, mais sans impact sur la récurrence. La concordance entre le score AFP estimé par la radiologie et par l'histologie était excellente (90%). Elle était supérieure à celle observée pour les critères de Milan.

La nécrose tumorale moyenne était de 68% en imagerie, et 57% en histologie. Parmi les malades ayant obtenu une réponse tumorale complète, seuls 28% avaient une nécrose complète sur l'histologie. En utilisant la tumeur viable uniquement, la probabilité de récurrence à 5 ans était significativement plus élevée chez les patients à haut risque dans le score AFP comparés à ceux à faible risque (33.3% vs 14.6%, $p=0.02$). Il n'y avait pas de différences sur la récurrence entre les critères de Milan et le score AFP, mais le score AFP permettait de transplanter 13% de patients en plus par rapport aux critères de Milan, avec un bon pronostic.

Cette étude indépendante valide l'utilisation du score AFP et la prise en compte du tissu tumoral viable dans le bilan lésionnel.

INTRODUCTION

EPIDEMIOLOGIE

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le sixième cancer le plus fréquent dans le monde (749 000 nouveaux cas en 2008) et la troisième cause de mortalité par cancer. En 2008, il était responsable de 695 000 décès. Il est plus fréquent chez l'homme que chez la femme avec un ratio de 2.4 (478 000 décès par an dans le monde chez l'homme contre 217 000 chez la femme) [1].

Les pays en voie de développement sont les plus touchés. Les régions de forte incidence sont principalement l'Asie du Sud Est, l'Afrique centrale et l'Afrique de l'Ouest, qui représentent 85% des cas dans le monde. La distribution géographique de l'incidence est comparable à celle observée pour la mortalité (*Annexe 1*).

L'incidence du CHC est actuellement en augmentation dans le monde.

ETIOLOGIE

Le CHC est la plus fréquente des tumeurs primitives du foie. On retrouve dans environ 90% des cas un facteur de risque sous jacent. La cirrhose est le principal, et ce quelle que soit son origine, même si le risque est plus élevé chez les patients porteurs d'une hépatite virale. Le risque de développer un CHC est estimé entre 1 et 3% par an [2], mais ce chiffre peut augmenter si d'autres facteurs de risques sont associés tels que l'obésité ou le diabète.

DEPISTAGE ET SURVEILLANCE

Population à risque

Pour que le dépistage soit à la fois efficace et peu coûteux, une population à risque a été définie.

Dans ses recommandations de pratique clinique de 2012, l'EASL [3] (*annexe 2*) a ainsi recommandé le dépistage :

- Pour les patients cirrhotiques Child-Pugh A et B
- Pour les patients cirrhotiques Child-Pugh C en attente de transplantation hépatique seulement. Les autres patients Child-Pugh C ne doivent pas être dépistés car ne pourront pas recevoir de traitement par la suite.
- Pour les patients porteurs d'une hépatite B sans cirrhose mais avec une hépatite B active ou des antécédents familiaux de CHC
- Pour les patients porteurs d'une hépatite C chronique non cirrhotique mais avec une fibrose avancée (F3)

L'AASLD avait également établi une population à risque dans ses recommandations de pratique clinique en 2005 [4]. Elle est relativement semblable à celle de l'EASL (*annexe 3*).

Modalités de surveillance

Un seul essai contrôlé randomisé a démontré l'efficacité d'un programme de surveillance. Cette étude chinoise [5] a inclus 18816 patients et a retrouvé une réduction de mortalité due au CHC de 37% avec un programme de surveillance incluant un dosage d'alphafoeto protéine (AFP) et une échographie tous les 6 mois.

Cette étude avait conduit l'AASLD [4] à recommander le dépistage du CHC chez les patients à risque par la réalisation d'une échographie abdominale semestrielle. L'EASL a également recommandé cette surveillance [3]. Le dosage de l'AFP couplé à l'échographie n'est pas conseillé étant donné sa faible sensibilité.

DIAGNOSTIC DE CHC

Le CHC a la particularité de pouvoir être diagnostiqué sur des critères non invasifs d'imagerie chez les patients cirrhotiques. L'AASLD en 2005 (*Annexe 4*) puis plus récemment l'EASL en 2012 (*Figure 1*) [3-4] ont publié les critères radiologiques nécessaires pour confirmer le diagnostic de CHC et ainsi éviter la biopsie hépatique.

⇒ Pour les nodules de moins de 1cm découverts en échographie, indication de surveillance par une nouvelle échographie à 4 mois. Si le nodule est inchangé, poursuite de la surveillance.

⇒ Pour les nodules entre 1 et 2cm, indication de réaliser une imagerie complémentaire soit par scanner soit par IRM. Les caractéristiques typiques d'un CHC sont 1/ nodule hypervasculaire à la phase artérielle et 2/ présence d'un lavage au temps portal. Depuis 2012, une seule imagerie est suffisante dans les centres experts. Sinon 2 imageries (IRM et scanner) doivent être pratiquées.

⇒ Pour les nodules supérieurs à 2cm, le diagnostic de CHC est posé si la tumeur possède des caractéristiques typiques sur un seul examen d'imagerie.

Il n'y a plus nécessité d'avoir un taux d'AFP élevé pour affirmer le diagnostic grâce à l'évolution des performances d'imagerie diagnostique.

Le diagnostic histologique est nécessaire chez les patients non cirrhotiques, ou pour les nodules atypiques en imagerie qui ne correspondent pas aux critères précédemment décrits.

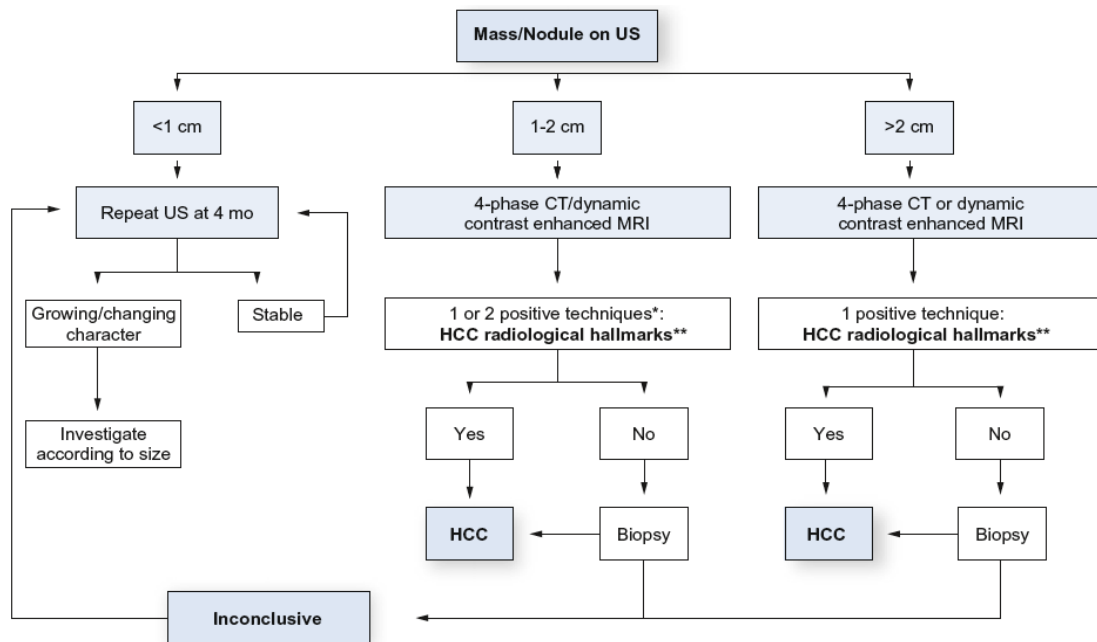


Figure 1. Critères diagnostiques du CHC selon l’EASL en 2012

* Une imagerie seulement est recommandée dans les centres experts

** Caractéristiques typiques du CHC : nodule hypervasculaire avec lavage veineux/portale

Figure extraite de *Clinical Practice Guidelines : Management of Hepatocellular Carcinoma* établi par l’EASL et l’EORTC, publié dans *Journal of Hepatology*, 2012 vol. 56 ; 908-943

Si le diagnostic de CHC est posé, le bilan d’extension devra comporter au minimum un scanner thoraco-abdomino-pelvien. D’autres examens complémentaires pourront être pratiqués en fonction des symptômes cliniques.

CLASSIFICATION DU CHC

Les classifications sont utilisées en cancérologie pour permettre d’établir un pronostic et de proposer le traitement le plus approprié en fonction de l’évolution de la maladie.

Habituellement la plus utilisée en cancérologie est la classification TNM (Tumor Nodes Metastasis). La 7^{ème} et dernière édition date de 2010 (*Annexe 5*) [6]. Pour le CHC, cette classification TNM pose plusieurs problèmes. Premièrement elle prend en compte l’invasion vasculaire qui ne peut être appréciée que si les patients ont bénéficié d’une chirurgie. Mais surtout elle ne prend pas en compte le foie non tumoral, c’est à dire la maladie sous jacente du foie et sa gravité.

Dans ces conditions, la classification recommandée actuellement par l’EASL et l’AASLD [3,7] est celle de BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer). Elle prend en compte l’état général

du patient, la sévérité de la cirrhose et l'extension tumorale. Dans la dernière version de cette classification parue en 2008 [8], 5 stades sont définis (BCLC 0, A, B, C et D) représentés dans la figure 2.

Tumor stage	General state of health	Tumor characteristics	Child stage
0 Very early	Good	Single nodule <2 cm	A & B
A Early	Good	Single nodule <5 cm, 3 nodules <3 cm	A & B
B Intermediate	Good	Large, multiple nodules	A & B
C Advanced	Reduced	Vascular invasion, extrahepatic secondaries	A & B
D Terminal	Severely reduced	Any form	C

Figure 2. Classification BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer)

TRAITEMENT DU CHC

Grâce à cette classification BCLC, un algorithme thérapeutique a pu être établi (*figure 3*).

Ainsi, on peut s'orienter :

- vers un traitement curatif pour les BCLC 0 et A avec la résection chirurgicale, la radiofréquence ou la transplantation hépatique
- vers la chimioembolisation pour les BCLC B
- vers la chimiothérapie, en première intention le sorafenib, pour les stades plus avancés (BCLC C) qui ont une atteinte vasculaire ou métastatique
- vers les soins de support exclusifs pour les patients BCLC D

Transplantation Hépatique

Les débuts de la transplantation hépatique (TH) pour le CHC furent difficiles. En effet, en l'absence de critères de sélection, les résultats étaient médiocres avec des taux de récurrence élevés et des survies à 1 et 5 ans bien inférieures à celles observées dans la TH pour des pathologies bénignes.

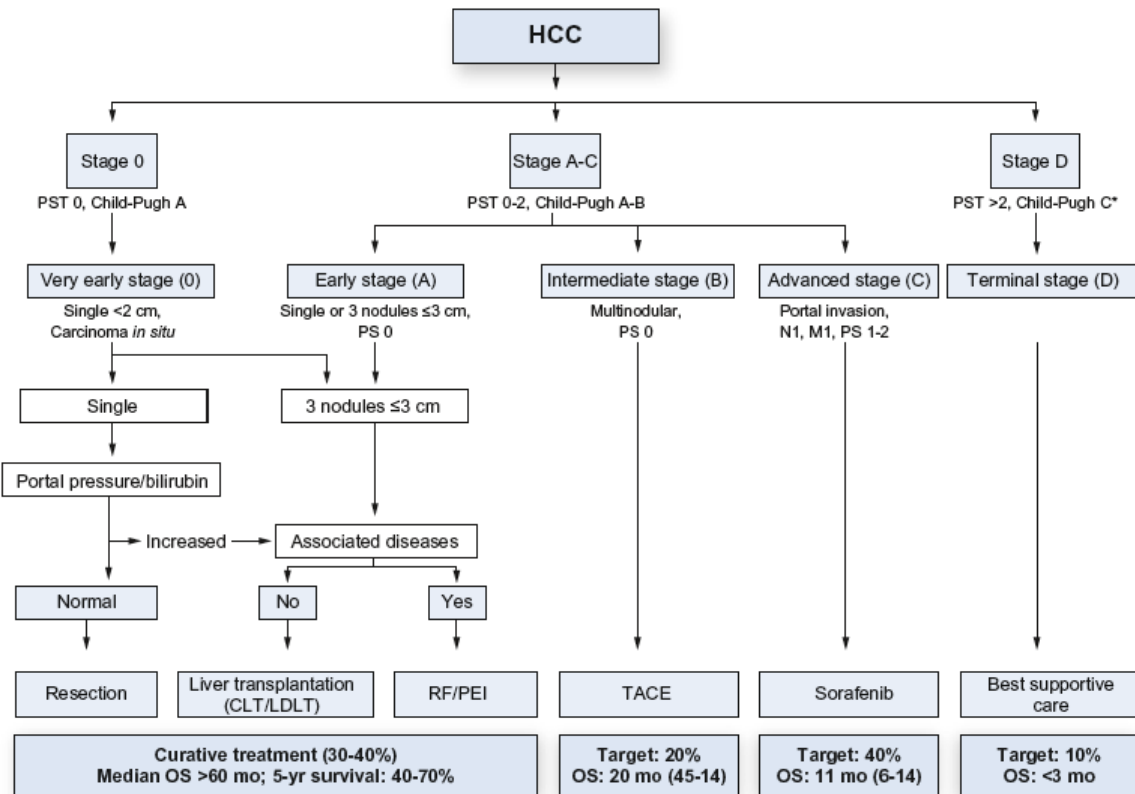


Figure 3. Options thérapeutiques en fonction de la classification BCLC, selon l'EASL 2012

Figure extraite de *Clinical Practice Guidelines : Management of Hepatocellular Carcinoma* établi par l'EASL et l'EORTC, publié dans *Journal of Hepatology*, 2012 vol. 56 ; 908-943

En 1996, l'équipe de Mazzaferro [9] a établi les **critères de Milan**, qui régissent toujours l'attribution des greffons dans de nombreux pays. Cette étude prospective portait sur 48 patients qui avaient en imagerie un nodule de moins de 5cm ou 3 nodules de moins de 3cm. Une comparaison a été faite entre les 35 patients qui remplissaient ces critères sur l'explant et les 13 patients (27%) qui finalement sortaient des critères à l'analyse histologique. Il existait une différence significative à la fois pour la survie globale à 4 ans (85% contre 50%, $p=0.01$) et la survie sans récurrence à 4 ans (92% contre 59%, $p=0.002$).

Cette étude a conduit à faire de la TH le traitement de choix des CHC de petite taille lorsque la résection est impossible, soit en raison de la gravité de la cirrhose sous-jacente, soit en raison de la localisation de la tumeur.

L'objectif actuel de la TH pour le CHC est d'avoir des résultats similaires à la TH pour des pathologies non tumorales. Ainsi, la mortalité péri-opératoire, à 1 an et à 5 ans ne doit pas excéder respectivement 3%, 10% et 30%.

Critères de sélection pour la TH (Tableau 1)

Depuis l'apparition des critères de Milan, de nombreuses équipes ont voulu élargir ces critères de sélection, considérés comme trop restrictifs [10].

L'équipe de Yao en 2001 [11] a défini les critères de San Francisco (UCSF, University of California, San Francisco) soit 1 nodule $\leq 6.5\text{cm}$ ou ≤ 3 nodules $\leq 4.5\text{cm}$ avec un diamètre cumulé total $\leq 8\text{cm}$. Cette étude rétrospective portait sur 70 patients. Les 60 patients qui rentraient dans ces critères à l'anatomopathologie avaient une survie à 1 an significativement plus élevée que les 10 patients qui les dépassaient (90% contre 50%, $p=0.0005$).

Ces résultats ont ensuite été validés sur l'analyse de l'imagerie pré opératoire, les critères de San Francisco permettaient donc de sélectionner les patients avant la TH [12].

Par la suite, une grande étude rétrospective multicentrique [13] parue en 2009 et portant sur 1556 patients a établi les critères dits « up to seven » qui sont déterminés par l'absence d'invasion microvasculaire et le nombre total de nodule additionné à la taille du plus gros nodule qui ne doit pas excéder 7. La survie globale à 5 ans pour ce groupe de patients était de 71.2%, similaire à celle des patients dans les critères de Milan (73.3%) et bien supérieure à celle des patients excédant les 2 critères (48.1%).

Milan	1 nodule $\leq 5\text{cm}$ ou ≤ 3 nodules $\leq 3\text{cm}$
USCF	1 nodule $\leq 6,5\text{cm}$ ou ≤ 3 nodules $\leq 4,5\text{cm}$ avec un diamètre cumulé total $\leq 8\text{cm}$
Up to seven	Absence d'invasion microvasculaire Somme du nombre de nodules et de la taille du plus gros nodule ≤ 7

Tableau 1. Les critères de sélection principalement utilisés pour le CHC dans la TH

UCSF, University of California, San Francisco

Score alpha-protéine

Plus récemment en 2012, l'équipe de Duvoux et al. [14] a publié le score « alpha-protéine ». Ce score a l'avantage de prendre en compte le nombre et la taille du plus gros nodule basés sur l'imagerie pré opératoire, mais aussi la concentration d'alphafoeto protéine (AFP).

En effet l'AFP est un facteur de mauvais pronostic du CHC connu depuis de nombreuses années [15]. Dans la TH, il a été identifié comme facteur prédictif de diminution de la survie.

Le taux d'AFP défini comme de mauvais pronostic varie selon les études, la limite n'étant pas bien établie et pouvant être fixée à 10ng/mL [16], 300ng/mL [17], 400ng/mL [18, 19], 455ng/mL [20] ou même 1000ng/mL [11] selon les auteurs.

Pour la pratique clinique courante, une version simplifiée du score alpha-protéine a été établie (tableau 2). Une valeur supérieure à 2 définit le groupe de patients à fort risque, une valeur inférieure ou égale à 2 celui à faible risque.

Variables	β coefficient	Hazard ratio	Points
Largest diameter, cm			
≤ 3	0	1	0
3-6	0.272	1.31	1
> 6	1.347	3.84	4
Number of nodules			
1-3	0	1	0
≥ 4	0.696	2.01	2
AFP level, ng/mL			
≤ 100	0	1	0
100-1000	0.668	1.95	2
> 1000	0.945	2.57	3

NOTE. The score is calculated by adding the individual points for each obtained variable. A cut-off value of 2 separates between patients at high and low risk of recurrence. In this simplified version, a cut-off value of 2 selected exactly the same patients as the original Cox score cut-off value of 0.7.

Tableau 2. Version simplifiée du score alpha-protéine

Tableau extrait de l'article de Duvoux C, *Gastroenterology*, 2012 ;143 :986-994

Les patients dans le groupe à faible risque du score alpha-protéine avaient un risque de récurrence à 5 ans significativement plus faible que les patients dans le groupe à fort risque (respectivement 8.8% contre 50.6%, $p < 0.001$). On retrouvait la même tendance pour la survie globale à 5 ans (respectivement 67.8% contre 47.5%, $p = 0.002$).

En plus de ces bons résultats sur la survie et la récurrence, le score alpha-protéine semble également supérieur aux critères de Milan. En effet, les patients inclus dans les critères de Milan mais avec un taux d'AFP > 1000 ng/mL (donc dans le groupe à haut risque du score alpha-protéine) avaient un risque de récurrence plus élevé que les patients ayant une AFP < 1000 ng/mL (37.1% contre 13.3%, $p < 0.001$). A l'opposé, les patients en dehors des critères de Milan mais avec un score alpha-protéine ≤ 2 et une AFP ≤ 100 ng/mL avaient un risque de récurrence significativement plus faible que les patients en dehors des 2 critères (14.4% contre 47.6%, $p = 0.006$). La prise en compte de l'AFP avec des valeurs limites définies à 100ng/mL et 1000ng/mL permet donc de mieux prédire la récurrence en post TH.

Ceci a conduit à utiliser le score alpha-protéine comme critère de sélection pour la TH en France.

L'autre avantage de ce score est qu'il ne prend en compte que la tumeur viable en imagerie et non pas la tumeur totale. Ceci met donc en avant l'intérêt d'un traitement néo-adjuvant.

TRAITEMENT NEO-ADJUVANT

Le traitement des CHC en néo-adjuvant avant la TH est de pratique courante mais les preuves scientifiques restent faibles, comme l'atteste les recommandations de l'EASL-EORTC de 2012 [3] (*Annexe 6*).

La **chimioembolisation lipiodolée** (CEL) est actuellement le traitement le plus utilisé.

La CEL comme traitement d'attente

Malgré les faibles niveaux de preuve, l'EASL recommande de réaliser un traitement préopératoire seulement si la durée d'attente sur liste est estimée supérieure à 6 mois, afin d'éviter la progression tumorale [3].

En effet, dans le contexte actuel de pénurie de greffon, le risque de sortir de liste de TH en raison d'une attente trop longue sur liste est autour de 20%, pouvant aller même jusqu'à 46% [21].

Graziadei et al. [22] ont retrouvé que ce risque de sortir de liste était nul si les patients bénéficiaient d'une CEL préopératoire, malgré un temps d'attente sur liste de 200 jours en moyenne. D'autres études ont montré l'intérêt de la CEL comme traitement d'attente sur liste, permettant une stabilité voir une régression des tumeurs [23-25]

Même si il n'existe pas d'étude randomisée, le risque de sortir de liste est moins important après traitement néo-adjuvant, et ce d'autant plus que le temps d'attente sur liste est long.

Par contre, les effets de la CEL néo-adjuvante sur la survie et la récurrence après TH sont beaucoup moins évidents [26-29].

Decaens et al. [26], retrouvaient dans une étude cas témoin portant sur 100 patients traités par CEL et 100 patients contrôles une survie globale à 5 ans identiques (59.4% contre 59.3%). Une autre étude cas témoin portant sur 31 patients [27] retrouvait également une absence de différence entre les patients traités par CEL et non traités sur la survie globale (84% contre 91%), la survie sans récurrence (74% contre 85%) et la récurrence après TH (23% contre 12%).

Seehorfer et al. [28] retrouvaient de même un taux de récurrence et une survie à 5 ans similaires entre les patients ayant bénéficié d'une CEL ou non.

Dans toutes ces études rétrospectives, les patients inclus avaient les mêmes caractéristiques initialement.

Mais l'intérêt de la CEL est surtout d'induire une nécrose tumorale et donc d'essayer de faire accéder à la TH des patients qui sont initialement en dehors de tout critère et qui répondent efficacement à la CEL. Ce concept est connu sous le nom de downstaging,

Downstaging

Le concept de downstaging est plus récent. Deux revues sont parues récemment sur son intérêt dans le CHC [30,31].

Le premier à avoir étudié la CEL dans ce contexte est Majno [32]. Il a démontré que les patients qui avaient un downstaging des tumeurs > 3cm et une nécrose complète en anatomopathologie avaient une meilleure survie sans récurrence que les patients ayant une réponse incomplète à la CEL ou pas de CEL.

Le taux de downstaging varie beaucoup d'une étude à l'autre, passant de 24 à 90% [22,24, 33,37]. Cette large fourchette est due à la grande disparité des critères à la fois d'inclusion et d'efficacité de la CEL.

Critères d'inclusion

Sur toutes les études étudiant le downstaging, chacune détermine les critères d'inclusion différemment. Ainsi, certains auteurs choisissent de ne pas mettre de limite de taille et de nombre [24,33,35], d'autres définissent de nouveaux critères d'inclusion [34,37] plus larges que ceux utilisés actuellement.

Critères d'efficacité

Concernant les critères d'efficacité qui définissent le downstaging, la plupart des études se basent sur les critères de Milan [24,34,37]. D'autres ont pris en compte les critères Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) [33,35,38]. Les études les plus récentes [34,37] ne prennent en compte que la tumeur viable et les zones de nécrose vues en imagerie sont exclues.

Résultats du downstaging

Dans l'étude de Millonig [38], la réponse tumorale complète ou partielle après CEL était associée à une meilleure survie globale à 1 an, 2 ans et 5 ans mais seulement pour le sous groupe de patients initialement dans les critères de Milan.

De nombreuses autres études ont montré l'efficacité d'un traitement néo-adjuvant également pour des patients initialement hors critères mais qui rentrent dans les critères de Milan après downstaging.

Ravaioli et al. [34] retrouvaient une survie sans récurrence à 1 an et 3 ans similaire entre les patients ayant bénéficié d'un downstaging (78% et 71% respectivement) et les patients dans les critères de Milan initialement (80% et 71%, p=ns).

Yao et al. [37,39] ont étudié 61 patients excédant les critères de Milan. Les patients ayant un downstaging efficace ont été transplantés, la survie globale à 1 an et 4 ans était respectivement de 87.5% et de 69.3%.

Globalement, ces études montrent qu'un traitement néo-adjuvant doit être proposé à tout patient porteur de CHC non métastatique. Si un downstaging est acquis, une transplantation hépatique pourra être proposée car la survie et la récurrence sont identiques à celles de patients transplantés dans les critères initialement [22,33,34,37,40].

Toute la difficulté réside dans le fait que le pronostic est principalement lié à l'analyse histologique et que les premiers critères étudiés (critères de Milan) étaient basés dessus.

Il existe donc une nécessité de forte corrélation entre l'imagerie et l'anatomopathologie pour la détection des tumeurs (nombre et taille) mais également pour l'évaluation de la tumeur viable en imagerie après traitement néo-adjuvant.

Ce travail avait donc pour but :

- D'évaluer la corrélation entre l'imagerie et l'anatomopathologie sur le nombre et la taille des nodules
- D'évaluer la corrélation entre la tumeur viable en imagerie et la nécrose tumorale en anatomopathologie après CEL et ainsi évaluer l'intérêt de la CEL néo-adjuvante
- D'évaluer le score alpha-protéine, en comparaison avec les critères de Milan, en prenant en compte seulement la tumeur viable.

ARTICLE

Use of the viable tumor as a predictor of hepatocellular carcinoma recurrence after preoperative transarterial chemoembolization: a radiological-pathological correlation

Laetitia Lecoq¹, Nathalie Sturm², Jérôme Gendre³, Christian Letoublon⁴, Thomas Decaens¹,
Vincent Leroy¹

¹ Clinique d'hépto-gastro-entérologie, CHU de Grenoble, France ; ² Service d'anatomopathologie, CHU de Grenoble, France ; ³ Service de radiologie et imagerie médicale, CHU de Grenoble, France ; ⁴ Clinique de chirurgie digestive et de l'urgence, CHU de Grenoble, France

Key words

AFP score

Liver transplantation

Tumor downstaging

Abbreviations

AFP, Alphafoeto protéine; AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases; CT, Computerized Tomography; EASL, European Association for the Study of Liver; LT, Liver Transplantation; MELD, Model for End-stage Liver Disease; MRI, Magnetic Resonance Imaging; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TACE, TransArterial ChemoEmbolization.

No conflict of interests

ABSTRACT

Nowadays, the liver organ allocation depends on Milan criteria which have been extended recently with AFP score, taking into account number and size of viable nodules and AFP level. The study was designed to evaluate the reproducibility of this criteria and the viable tumor after neo-adjuvant TACE, using a radiological-pathological correlation, and determine the impact on HCC recurrence and survival after liver transplantation.

One hundred consecutive patients transplanted for HCC in a unique centre between 2005 and 2012 were included. A neo-adjuvant TACE was performed for 54 patients. A comparison was made between the last imaging done before LT and histology, on a total of 322 nodules.

A significant correlation between imaging and histology was observed for the total tumor size ($r=0.77$, $p=0.001$) and the number of nodules ($r=0.77$, $p=0.001$). Ninety six nodules, mostly of small size (11.2mm) were seen on histology but not on imaging, with no impact on recurrence. There was a good concordance for Milan criteria between imaging and histology (81%) but lower than for AFP score (90%). The mean tumor necrosis was 68% on imaging and 57% on histology. Among the patients who had a complete tumor response on imaging, only 28% actually had a total tumor necrosis on histology. Using the viable tumor on imaging, the probability of recurrence at 5 years was significantly higher for patients at high risk in AFP score compared with low risk (33.3% vs 14.6%, $p=0.02$). There were no differences on recurrence between Milan criteria and AFP score, but AFP score allowed LT to 13% more patients compared with Milan criteria.

This study validates the use of viable tumor and AFP score for liver transplantation listing.

INTRODUCTION

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the sixth most common cancer worldwide and the third most common cause of death from cancer [1]. Liver transplantation (LT) is an interesting therapeutic option for HCC, because it removes both the tumor and the underlying liver disease. However, because of donor shortage, LT for HCC is expected to reach a 5 year survival rate similar to the one achieved in benign liver disease, meaning around 70%.

In these conditions, LT is considered to be the best treatment for early-stage and unresectable HCC. Since 1996, the Milan criteria [9] (one nodule under 5cm or less than 3 nodules not exceeding 3cm) are used for the organ allocation in many countries, including United States, despite many recent studies showing an excellent 5 year survival with expanded criteria [10]. Among them, the alpha-protein score [14] includes the total number of nodules, the size of the largest tumor and the alphafoetoprotein level (AFP). The criteria for number and size of nodules are less restrictive than Milan criteria and allow LT to a larger population with an excellent 5 year survival rate (67.8% for the low risk group). In the same time it excludes patients with AFP > 1000ng/ml, a well known poor prognostic factor [11,16-20]. This score takes account only the viable tumor on imaging, which reflects more the actual situation.

Indeed, many programs choose to perform a neo-adjuvant treatment before LT, mainly Trans Arterial Chemo Embolization (TACE), because of the long waiting time on list and the risk of dropout. TACE is also used as downstaging, to reduce tumor size and allow patients outside the selection criteria to finally include it.

However, the benefit of neo-adjuvant TACE remains uncertain because no studies showed a benefit in survival [26-29]. Downstaging procedures are even more controversial, even if some studies suggest that recurrence and survival are similar to patients transplanted inside Milan criteria [22,33,34,37,40].

The purpose of this study was to evaluate the correlation between imaging and histology, including the evaluation of tumor response on imaging compared with tumor necrosis on the explant when a TACE was performed, and to estimate the impact on recurrence and survival after LT.

PATIENTS AND METHODS

Patient Population

Between January 2005 and August 2012, a total of 248 patients had undergone liver transplantation in Grenoble, France. Among them, we included all the patients with HCC on histology, either it was found before transplantation or not.

All patients had an imaging by CT completed with an MRI if necessary while listed. An imaging control by ultrasound, CT or MRI was performed every 3 months on the waiting list.

The diagnosis of HCC was based on non invasive methods of AASLD (Association for the Study of Liver Diseases) practice guidelines [4]. Nodules between 1 and 2cm in cirrhotic liver with hypervascular and washout in the portal/venous phase in two dynamics imaging techniques or nodules superior to 2cm in cirrhotic liver either with typical features of HCC on one dynamic imaging or hypervascular nodules with AFP superior to 200ng/ml were considered as HCCs. In all other cases, a biopsy was performed.

Once patients were listed, a systematic preoperative treatment was proposed for patients with HCC, depending on the Child Pugh class.

The final patient population included 100 patients (40%), with a total number of nodules of 252 on imaging and 322 on histology.

Sixteen patients had an incidental HCC.

Imaging Technique

The abdomen was imaged from the dome of the diaphragm to the iliac crests.

CT examinations were performed with a multiphase contrast-enhanced spiral CT, on a 16 detector row Siemens® CT or a 64 detector row Philips® CT. The contrast was 100 or 150mL of XENETIX® 350 which was injected intravenously at a rate of 4 mL per second. Noncontrast images with 3mm collimation were first performed followed by late arterial images with a 15 seconds delay and 3mm collimation and portal venous phase images with a 50 seconds delay and 3mm collimation. For patients who could not have CT (renal insufficiency, iode allergy) or when CT was not informative, a gadolinium-enhanced MRI was performed.

We studied the last imaging done before transplantation, either a CT for 87 patients (87%) or an MRI for 13 patients (13%). Seven patients who had neo-adjuvant treatment couldn't have an imaging after it because of a short delay between TACE and LT.

One radiologist retrospectively reviewed CT for patients with a high discordance between imaging and pathology (15% of all CTs). He reviewed all images independently and was blinded to patient and histopathological outcomes.

If a neo-adjuvant treatment was performed (n=54), we studied on the last imaging both the total tumor (including necrotic nodules) and the viable tumor. We estimated the viable tumor with the residual lesion enhancement, just as described in mRECIST (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) [6], and the lipiodol fixation of the lesion. Patients with necrosis $\geq 95\%$ were considered as complete tumor response.

Neo-adjuvant treatment protocol

Of the 54 patients who had a preoperative treatment, 51 (94%) had TACE, 2 patients (4%) had a percutaneous radiofrequency and 1 patient (2%) had both TACE and radiofrequency.

For TACE, selective celiac and superior mesenteric angiography was performed to assess the hepatic vascular anatomy. The feeding arteries of the lesion were catheterized as selectively as possible in 27 patients, the other 25 patients having a global TACE. The chemoembolization solution containing 10 mL of lipiodol and 25 to 100 mg of doxorubicin and was injected under fluoroscopic control, just before mechanical obstruction.

Among the 27 patients who had a selective TACE, 8 patients had TACE with DC beads with diameters from 100 to 300 μm or from 300 to 500 μm charged with doxorubicin.

Thirty two patients (63%) underwent only 1 session, 17 patients 2 sessions (33%) and 2 patients 3 sessions (4%) (mean 1.41 ± 0.57)

Correlation with histopathology

All explanted livers were sliced serially at 5 to 10 mm intervals. First a macroscopic evaluation was performed to detect neoplastic nodules. Then all sections were embedded in paraffin and cut into 3 to 4 μm serial sections for standard hematoxylin-eosin staining. All sections were carefully screened, and all tumors detected were noted for mapping. The necrosis percentage was defined as the volume of necrotic areas divided by the total tumor volume. Patients with necrosis $\geq 95\%$ were considered as complete tumor response. The degree of tumor differentiation was graded according to Edmonson criteria. Patients who had multiple nodules with different differentiation were grouped according to the worst histologic grade.

All the histologic examinations were performed by one experienced hepatopathologist.

Patient follow-up

All patients were followed up with clinical exam, biological test including AFP and an ultrasound every year at 3, 6, 9 and 12 months then every 6 months for life.

A routine thoraco-abdominal CT or MRI was performed every 6 months during 2 years or if symptoms appeared to detect HCC recurrence.

No adjuvant therapy was administrated after LT.

Since 2009, immunosuppression was replaced with mtor inhibitor (everolimus) instead of calcineurin inhibitor after 3 months if the tumor volume exceeded Milan criteria on histology.

Statistical analysis

All statistical analysis (chi-square test, Student test, Kaplan-Meier estimate, log rank test) were performed using IBM® SPSS program v21 for Windows®.

RESULTS

Patient and tumor characteristics

The patient characteristics are summarized in Table 1. Fifty four patients were in the neo-adjuvant treatment group and 46 patients did not have a neo-adjuvant treatment. No differences were observed for age (median of 57 years), gender and AFP score between the 2 groups.

The most common etiology of cirrhosis was HCV (43%) in the neo-adjuvant group compared with alcohol (76%) in the other group ($p=0.001$).

The Child-Pugh score (48% of Child-Pugh C vs 7%) and the MELD score (17.6 vs 10.6) were significantly higher in the no preoperative treatment group ($p<0.001$), because whenever it was possible, a TACE was performed as a bridge to LT. The mean waiting time for LT was significantly lower (103 days vs 152 days) in the no preoperative treatment group ($p=0.038$) because the cirrhosis was more severe.

The tumor characteristics are summarized in Table 2. The main difference was observed on imaging with a significantly higher number of nodules (2 vs 1, $p=0.009$), sum of tumor diameters (53 vs 24mm, $p=0.001$) and diameter of largest tumor (30 vs 18mm, $p=0.001$) in the preoperative treatment group.

On the other hand, no differences were observed on histology between the 2 groups for number of nodules (2.5 vs 2, $p=ns$) or sum of tumor diameters (45 vs 30mm, $p=ns$). The only statistical difference was the diameter of largest tumor (30 vs 19mm, $p=0.004$) which was higher in the preoperative treatment group.

No other statistical differences were found on the histological characteristics such as macrovascular invasion, microvascular invasion, histological grading or satellite nodules.

Number of nodules

We first evaluated one of the most important predictive factors of recurrence, the total number of nodules, which included both viable and post TACE necrotic tumors.

For the 100 patients included in the study, 252 nodules were seen on imaging and 322 nodules on histology. On the 252 nodules seen on imaging, 26 nodules (10%) were not HCC on histology but adenoma or regeneration nodules. They were mainly hypervascular (96%), with washout in 46% of cases with a median size of 16mm (range 9-33mm).

On the 322 nodules seen on histology, 96 nodules (30%) were not seen on imaging.

For 43% of patients, the number of nodules seen on imaging was the same as the number seen on histology. The number of nodules was discordant between imaging and histology for 57% of patients. Imaging underestimated the number of nodules for 47% of patients and overestimated it for 10% of patients.

The figure 1 showed the correlation between imaging and histology for the total number of nodules. Sixteen patients (16%) had an incidental tumor, meaning a HCC found on the explant but not seen on imaging. Only one patient (6%) had 2 tumors on histology, all the others had just 1 nodule. For the non incidental tumors, the total number of nodules was in a majority of cases the same on imaging as on histology (63% for 1 nodule, 39% for 2 nodules, 53% for 3 nodules and 77% for more than 4 nodules). A high correlation was found with a Pearson correlation coefficient of 0.768 ($p=0.001$).

Size of nodules

Size of nodules is the second major predictive factor of recurrence after LT.

We first evaluated the characteristics of the 96 incidental nodules. The only difference between these nodules and the 226 nodules seen on imaging and histology was the size. The Figure 2 showed that incidental nodules were significantly smaller than those detected (median size 11mm vs 21mm, $p=0.001$), almost all of them were inferior to 2cm.

We then studied the size of the largest tumor and the total tumor size for the 100 patients included (figure 3). The Pearson correlation coefficient was 0.637 ($p=0.001$) for the size of the largest tumor and was 0.771 ($p=0.001$) for the total tumor size, proving an excellent correlation between imaging and histology.

Considering the 2 groups of patients (neo-adjuvant TACE or not), a good correlation was found for the size of nodules. For the 46 patients who did not have a neo-adjuvant treatment, the Pearson correlation coefficient was 0.514 ($p=0.001$) for the size of the largest tumor and 0.905 ($p=0.001$) for the total tumor size. For the 54 patients who had a neo-adjuvant TACE, it was respectively 0.678 ($p=0.001$) and 0.672 ($p=0.001$) for the size of the largest tumor and the total tumor size.

Looking only at the total tumor size, it was higher in the neo-adjuvant TACE group compared with the no neo-adjuvant, both on imaging (mean of 62mm vs 32mm, $p=0.001$) and on histology (mean of 59mm vs 44mm, $p=0.06$). However, total tumor size included both viable and necrotic tumor. Recent studies have demonstrated that we should take account only the viable tumor as selection criteria [41-42]

Viable tumor

We studied the viable tumor for patients who had a neo-adjuvant treatment (n=54).

As shown in Table 3, total tumor size using the whole tumor had an average of 62mm on imaging and 59mm on histology, but dropped to respectively 25mm and 31mm when only the viable tumor was taking account. The mean necrosis had an average of $68\% \pm 40\%$ on imaging and $57\% \pm 40\%$ on histology.

The Pearson correlation coefficient was 0.778 (p=0.001) for the total viable tumor size between imaging and histology and 0.627 for the evaluation of necrosis (p=0.001).

Despite the good correlation for the total viable tumor and the mean necrosis percentage, a large percentage of patients (45%) were overestimated by imaging. Indeed, patients were classified in 4 groups depending on the tumor percentage of necrosis: total necrosis ($\geq 95\%$), partial necrosis (50-94% and 5-49%) and absence of necrosis ($< 5\%$). Only 47 patients were studied because of 7 missing data (no CT was done after TACE and viable tumor could not be compared with histology). Twenty patients (42%) were well classified between imaging and histology, but 21 patients (45%) had a tumor response overestimated on CT, and 6 patients (13%) were underestimated by imaging.

Regarding the total tumor response, 24 patients (44%) had a necrosis superior to 95% on imaging. It represented a mean necrosis of 68% on histology. Only 7 on the 24 patients (28%) also had a complete necrosis on histology. Consequently, 72% of patients were considered in remission but the CT overestimated the tumor response. Ten patients (42%) had a necrosis between 50% and 94%, 5 patients (21%) between 5% and 49% and 2 patients (8%) had a necrosis inferior to 4% on histology.

On histology, complete tumor necrosis was found in 15 patients (28%).

Classification according to predictive score

We evaluated 2 predictive scores of recurrence after LT, the gold standard (Milan criteria) and a more recent one (AFP score). Milan criteria are defined by 1 nodule under 5cm or not more than 3 nodules with a maximum diameter of 3cm. This score is currently used in many countries including USA. We also studied AFP score, based on the number and size of viable tumor on preoperative imaging and AFP level. This score is already used in France for the organ allocation.

We only used the viable tumor on last imaging before LT for classification, both for alpha-protein score and for Milan criteria.

The figure 4 evaluated the correlation of these scores between imaging and histology.

Regarding the Milan criteria, 78% of the patients were inside on imaging and 71% on histology. The Pearson correlation index for Milan criteria between imaging and histology was 0.512, $p=0.001$. Nineteen patients (19%) had a discordance of classification between imaging and histology. Six patients were outside Milan criteria on imaging but turned inside on histology. For 4 patients, the cause of the discordance was the number of nodules overestimated on imaging and for the 2 remaining patients it was the size of the largest tumor also overestimated on CT. On the opposite, 13 patients were inside Milan criteria on imaging but finally turned outside on histology. In majority of cases (85%) the discordance was on the number of nodules because CT or MRI underestimated it. But as we have seen above, these nodules not detected on imaging were smaller, with a median size of 11mm.

Regarding the AFP score, 91% of the patients were inside on imaging and 85% on histology, this was consequently a less restrictive score than Milan criteria. The correlation was also excellent between imaging and histology with a Pearson correlation coefficient of 0.553 ($p=0.001$). The discordance between imaging and histology was mainly due to the size of nodules (87.5%), because this score did not give a limit for the number of nodules. AFP level excluded 4 patients on imaging (44%) and histology (27%).

Comparing the 2 scores, 15 patients were inside alpha-protein score and outside Milan criteria on imaging, including 3 recurrences (20%). On the opposite, only 2 patients were inside Milan criteria on imaging but were outside alpha-protein score because of AFP higher than 100ng/l, including 1 patient who had a recurrence (50%). Alpha-protein score was less restrictive and allowed LT to 13 patients more than Milan criteria on imaging.

Regarding the 16 patients who had an incidental tumor, they were all inside Milan criteria and AFP score on histology. None of these patients had a microvascular invasion and AFP was always under 20ng/L. No recurrence was observed in this group, confirming the good prognosis of these incidental tumors.

Impact on survival and recurrence

Eleven recurrences occurred during the follow up period, 9 were dead and 2 in remission in March 2013. Seven recurrences (64%) were a metastasis evolution, 2 were a hepatic recurrence, 2 were infiltrative HCC not seen on imaging before transplantation.

Twenty eight patients died, 32% of recurrence, 39% of complications of liver transplantation, 7% of cancers other than HCC and 22% of other causes.

The mean follow up was 33.1 ± 27 months. The 5 year recurrence free survival was 63.2%.

The 5 year recurrence free survival was similar between patients who had a preoperative TACE and those who did not (respectively 60.2% vs 67.2%, $p=0.18$).

We then studied the impact of the nodules not seen on imaging. We compared the probability of recurrence at 5 years for patients with underestimated number of nodules on imaging ($n=47$, 6.4%) and patients with no discordance between imaging and histology ($n=43$, 28.5%, $p=0.04$). These nodules not seen on imaging did not impact the risk of recurrence, they were even of better prognosis because it included the 16 patients with incidental tumors.

Regarding the Milan criteria, patients who met the criteria on histology had a 5 year recurrence free survival of 66.1% compared to 55.7% for patients outside ($p=0.30$). This was similar for Milan criteria on imaging (respectively 62.5% for patients inside vs 65.5% for patients outside, $p=0.75$).

For AFP score, the 5 year recurrence free survival was 62.9% for patients with a low risk compared with 66.7% for patients at high risk ($p=0.11$) on histology and 64.8% compared with 60% on imaging ($p=0.71$).

The figure 5 showed the Kaplan Meier probability of recurrence according to Milan criteria and alpha-protein score, both on imaging and histology. The probability of recurrence at 5 years was respectively 32.2% for patients outside Milan criteria on imaging and 11.1% for patients inside on imaging ($p=0.065$). On histology, the difference was significant between patients outside (probability of recurrence at 5 years of 32.5%) and inside (9.8%, $p=0.025$). Regarding AFP score, the Kaplan Meier probability of recurrence at 5 years was 33,3% ($n=9$) for patients at high risk on imaging and 14,6% ($n=91$) for patients at low risk ($p=0,023$). The probability of recurrence at 5 years was also significantly higher for patients at high risk on histology (35% $n=15$) compared with patients at low risk (12.3% $n=85$) ($p=0.01$).

DISCUSSION

Nowadays the diagnosis of HCC is based on non invasive imaging criteria in patients with cirrhosis [3,7]. These imaging, represented mainly by CT multidetector row and MRI, need to be very efficient in order not to mistreat patients.

A few studies tried to determine sensitivity and specificity of imaging making a correlation with the explant analysis after LT [43-45]. Luca et al [43] showed a overall sensitivity of multidetector row CT of 78% for nodules under 10mm and 98% for nodules above 20mm. Lu et al. [45] compared 2 imaging techniques (multidetector row CT and MRI) with a sensitivity around 80% for the number of nodules and more than 85% for the size of nodules for both imaging. Our study also confirmed the good correlation between imaging and histology, both for total number of nodules and for the size of the largest tumor ($p<0.0001$, figure 1 and 2).

Despite the good correlation, 47% of patients had a number of nodules underestimated by CT. But the discordance was mainly due to small nodules not detected on imaging significantly smaller than nodules seen on histology (11mm vs 21mm, $p=0.001$). These nodules did not impact on survival and recurrence. Boin et al. [44] also found the same results with 42.2% of patients outside Milan criteria on the explant but the 10 year survival rate was similar (57% for patients inside Milan versus 47% for patients outside). Sugimashi et al. [46] also concluded that the detection of small HCCs (<10mm) and well-differentiated HCCs was significantly lower and these nodules could drop patients outside Milan criteria on histology, but the recurrence-free survival rate was similar to the patients inside Milan criteria on histology.

The lack of sensitivity for small nodules detection was the main reason why patients dropped outside Milan criteria on histology. Indeed, in 85% of cases, patients were inside criteria on imaging but outside on histology because of the number of nodules underestimated by CT. But this concerned only 13 patients, and our study showed an excellent correlation for Milan criteria between imaging and histology ($p=0.001$).

However, Milan criteria are considered to be too restrictive. Many studies in the past years summarized in a review [47] tried to find a better selection system to avoid the exclusion of too many patients and in the same time achieve a 5 year survival rate around 70%. Nowadays, the most used selection criteria are UCSF (1 nodule under 6.5cm or not more than 3 nodules under 4.5cm with a total tumor size not exceeding 8cm) [11,12] and up to seven criteria (the

addition of the number of nodules and the size of the largest tumor can not exceed 7) [13]. More recently, the alpha-protein score was released, based both on imaging (number and size of nodules) and AFP level [14]. This is an interesting score because AFP is known to be a poor prognostic factor in many studies [11,16-20]. It also has the advantage to take account only the viable tumor. In our study, we showed a good correlation between imaging and histology for this score ($p=0.001$). Most of all, this score permitted to allow LT to 13 patients more (13%) than with Milan criteria.

Regarding the neo-adjuvant treatment and the viable tumor, the first to evaluate his effect was Majno [32]. In his study, 27% of patients had a complete tumor necrosis and 52% had a downstaging. No significant difference was observed in survival between patients with TACE or without, although the total tumor size was significantly higher in patients who received TACE (62mm vs 32mm, $p<0.0001$). In our study, complete necrosis on histology was seen in 28% of the treated lesions and the mean necrosis was 57%. This was quite similar to other reports with complete necrosis from 15% to 43% (23,27,36,37,48-51], with an average around 35%, and a mean necrosis found on histology from 57% to 72.5% [48,49,52-54]

We did not find significant differences for recurrence between patients with neo-adjuvant TACE or not ($p=0.63$), as in other studies [26-29].

Even if impact on long term outcome is uncertain, EASL [3] recommends a preoperative treatment if the waiting list exceeds 6 months, to avoid dropout.

In our study, we chose to use only the viable tumor after TACE even for the Milan criteria, including consequently patients who had an efficient downstaging. This was already studied by some authors like Ravaioli et al. [34] who compared a group inside Milan criteria and a group initially outside conventional criteria but within Milan criteria after the downstaging procedure. The 1 and 3 years disease free survival were comparable (respectively 80% and 71% in the Milan group and 78% and 71% in the downstaging). Yao et al. [37] had the same conclusion. The 1 and 4 year recurrence free survival were respectively 96% and 92% after downstaging. More recently, a study from Otto et al. [42] demonstrated that response to pre-transplant TACE was a better predictive factor than being in the Milan criteria on the imaging at referral. If selection criteria were expanded to response to pre-transplant TACE taking account the viable tumor, it could permit to patients initially outside criteria and who had an efficient downstaging to benefit from LT.

The most important issue is to correlate radiological and pathological tumor response to neoadjuvant TACE. Indeed, imaging for evaluation of necrosis after TACE seems to be less efficient than without preoperative treatment. In our study, 72% of patients who had a neoadjuvant treatment with a complete tumor response on imaging had an overestimation of the treated lesions compared to the explant analysis.

Hunt et al. [55] showed the same results with a sensitivity of 36% and a specificity of 57% for CT. This was not better for MRI with sensitivity and specificity of respectively 43% and 75%. These results were far from those without TACE, with sensitivity and specificity close to 80% like seen above. In 2013, Bargellini et al. [41] published a study with good results using mRECIST criteria to assess tumor response. Sensitivity and specificity of CT in detecting complete necrosis were 87.5% and 68.9% respectively, but CT overestimated response in 21.9% of patients.

In order to better correlate tumor response, some authors tried to define more specific criteria than mRECIST. A recent study from Kwan et al. [56] evaluated the radiological predictive factors of necrosis on the explant. On post TACE CT, a lack of residual contrast enhancement, a decrease in the lesion size, a high lesion density due to accumulation of ethiodized oil and a diffuse distribution of ethiodized oil throughout the lesion were correlated with near complete tumor necrosis on histology.

In conclusion, we showed a good correlation between imaging and histology, for both nodule and tumor size. Imaging tended to underestimate the number of nodules, but these nodules were small and did not impact on recurrence. We validated the use of only the viable tumor for selection criteria and not the whole tumor, which could allow LT to all patients who had an efficient downstaging. The 2 predictive scores studied, Milan criteria and alpha-protein score, showed both acceptable 5 year recurrence free survival. This last score could be validated for the organ allocation because it reflects more the actual situation taking account only the viable tumor with less restrictive selection criteria. The main issue remains to better correlate imaging and histology after TACE, even if great advances have been made in the last few years. Indeed, imaging rather overestimated the tumor response after neoadjuvant treatment and we should be careful not to temporarily contraindicate those patients who have no viable tumor seen on imaging but not complete necrosis on histology at last.

Table 1 - Patient demographics				
	Neo-adjuvant therapy (n=54)	No neo-adjuvant therapy (n=46)	All patients	p-value
Age, years (range)	57 (43-68)	57 (45-66)	57 (43-68)	ns
Sex (%)				
Male	49 (91)	39 (85)	88 (88)	ns
Female	5 (9)	7 (15)	12 (12)	
Etiology of cirrhosis (%)				
Alcohol	19 (36)	35 (76)	55 (55)	<0.001
HBV	9 (17)	2 (5)	29 (29)	
HCV	23 (43)	6 (13)	11 (11)	
Others	3 (5)	2 (4)	5 (5)	
Child (%)				
A	39 (73)	2 (4)	42 (42)	<0.001
B	10 (20)	22 (48)	32 (32)	
C	4 (7)	22 (48)	26 (26)	
MELD, median (range)	10 (6-25)	15 (8-44)	12 (6-44)	<0.001
Mean waiting time, days (range) (n=96)	146 (5-444)	56 (2-614)	97 (2-614)	0.038
Distribution of Alpha fetoprotein (%)				
<10 ng/mL	25 (46)	31 (67)	66 (66)	ns
10-400 ng/mL	25 (46)	12 (26)	37 (37)	
>400 ng/mL	4 (8)	3 (7)	7 (7)	
Alpha fetoprotein (range)	11.5 (1-1250)	6 (1-1774)	8 (1-1774)	ns

Table 2 - Tumor characteristics

	Neo-adjuvant therapy	No neo-adjuvant therapy	All patients	p-value
On imaging				
Number of nodules (range)	2 (0-10)	1 (0-10)	2 (0-10)	0.009
Sum of tumor diameters (mm) (range)	53 (0-150)	24 (0-131)	41 (0-150)	< 0.001
Diameter of largest tumor (mm) (range)	30 (0-80)	18 (0-80)	25 (0-80)	< 0.001
On histopathology				
Number of nodules (range)	2.5 (1-10)	2 (1-10)	2 (1-10)	ns
Sum of tumor diameters (mm) (range)	45 (7-150)	30 (2-145)	42 (2-150)	ns
Diameter of largest tumor (mm) (range)	30(7-80)	19 (2-60)	25 (2-80)	0.004
Macrovascular invasion (%)	1 (2)	1 (2)	2 (2)	ns
Microvascular invasion (%)	18 (33)	17 (37)	35 (35)	ns
Histologic grading (%) (n=90)				
well	15 (34)	14 (31)	29 (32)	ns
moderate	29 (66)	31 (67)	60 (67)	
poor	0	1 (2)	1 (1)	
Satellite nodules (%)	18 (33)	10 (22)	28 (28)	ns

Table 3 - Evaluation of the total tumor size for patients who had a preoperative treatment (n=54)

	Imaging	Histology
Total tumor size (mm) (mean, standard deviation)	62 ± 38	59 ± 39
Total viable tumor size (mm) (mean, standard deviation)	25 ± 40*	31 ± 43
Percentage of necrosis (mean, standard deviation)	68 ± 40*	57 ± 40
* viable tumor on imaging was estimated with a residual lesion enhancement and the lipiodol fixation of the nodule (n=47)		

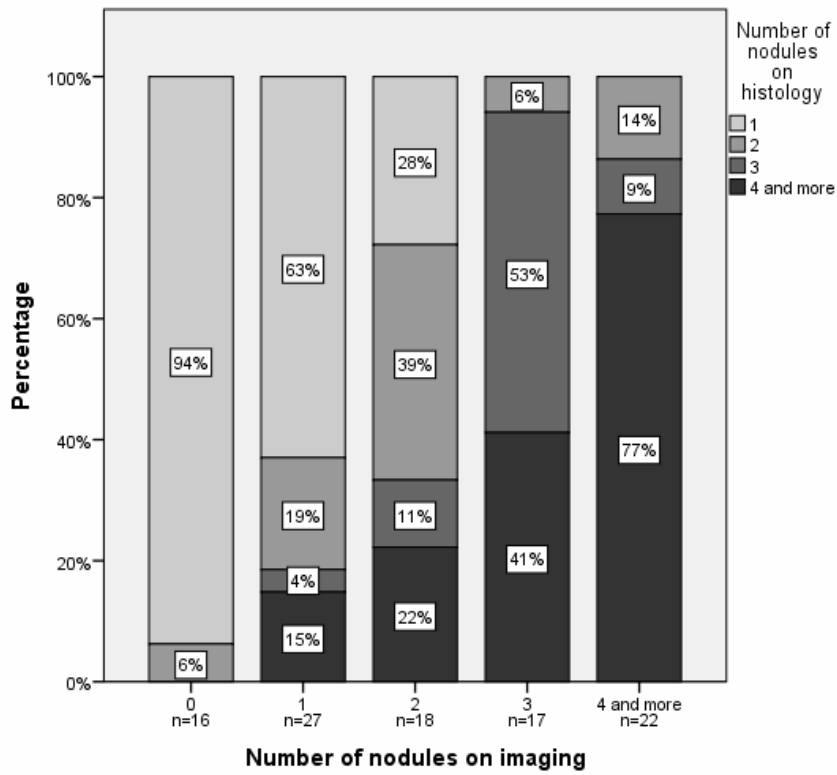


Figure 1. Radio-anatomic correlation for the number of nodules
 The Pearson correlation coefficient is 0.768 (p=0.001)

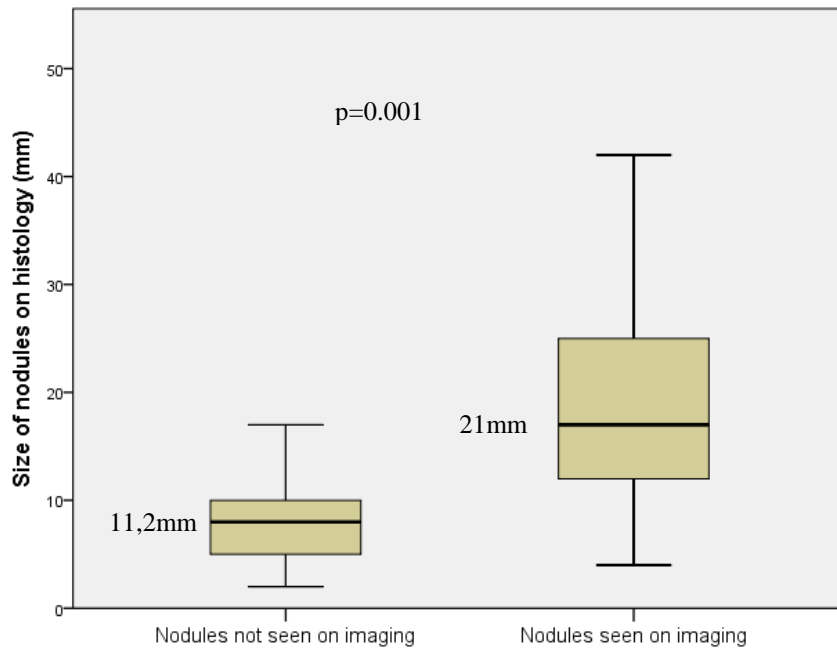


Figure 2. Size comparison between nodules not seen on imaging and histology and nodules seen only on histology and missed on imaging

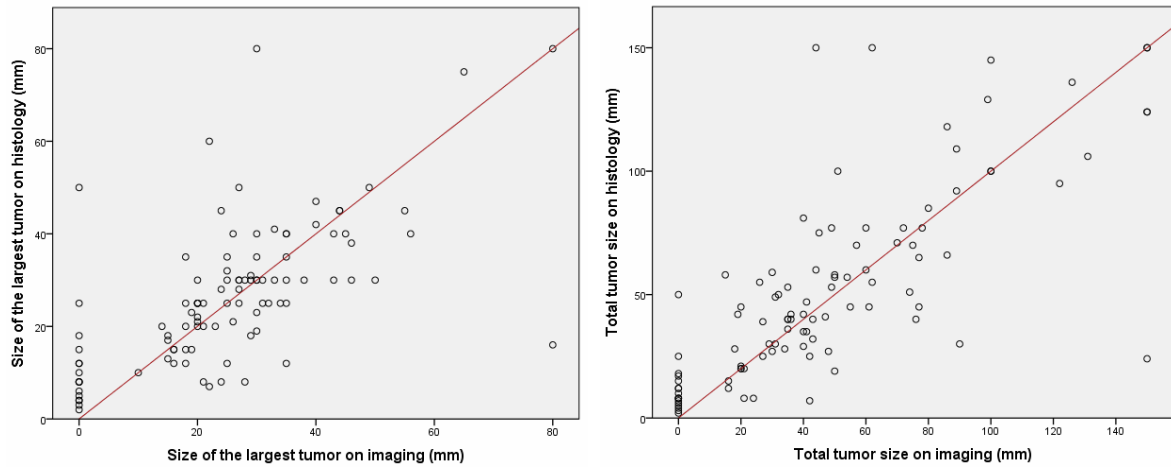


Figure 3. Correlation between imaging and histology for size of the largest tumor and total tumor size.

Pearson correlation coefficient = 0.637 ($p=0.001$) for size of the largest tumor.

Pearson correlation coefficient = 0.771 ($p=0.001$) for total tumor size

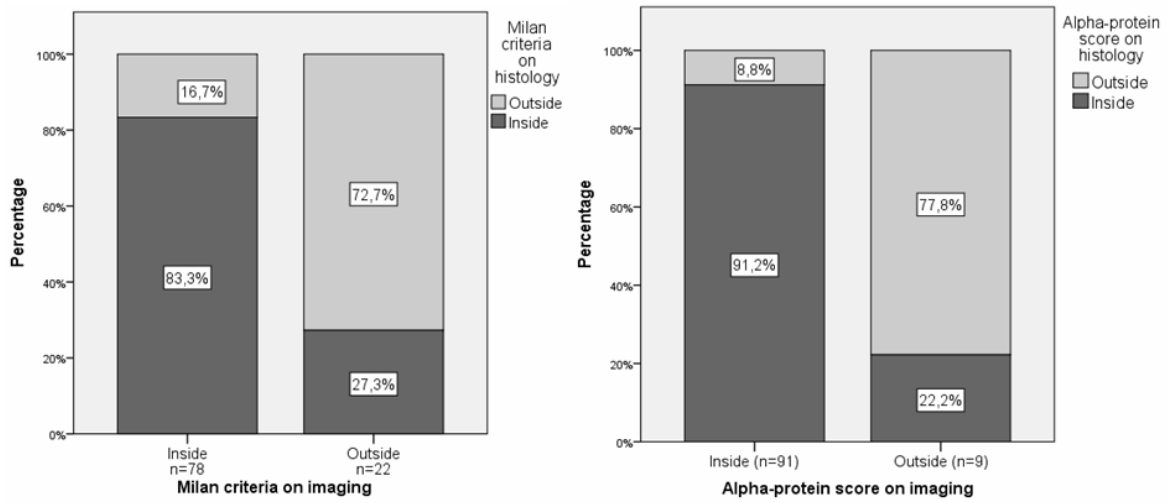


Figure 4. Comparison of 2 predictive scores on imaging and histology (Milan criteria and alpha-protein score)

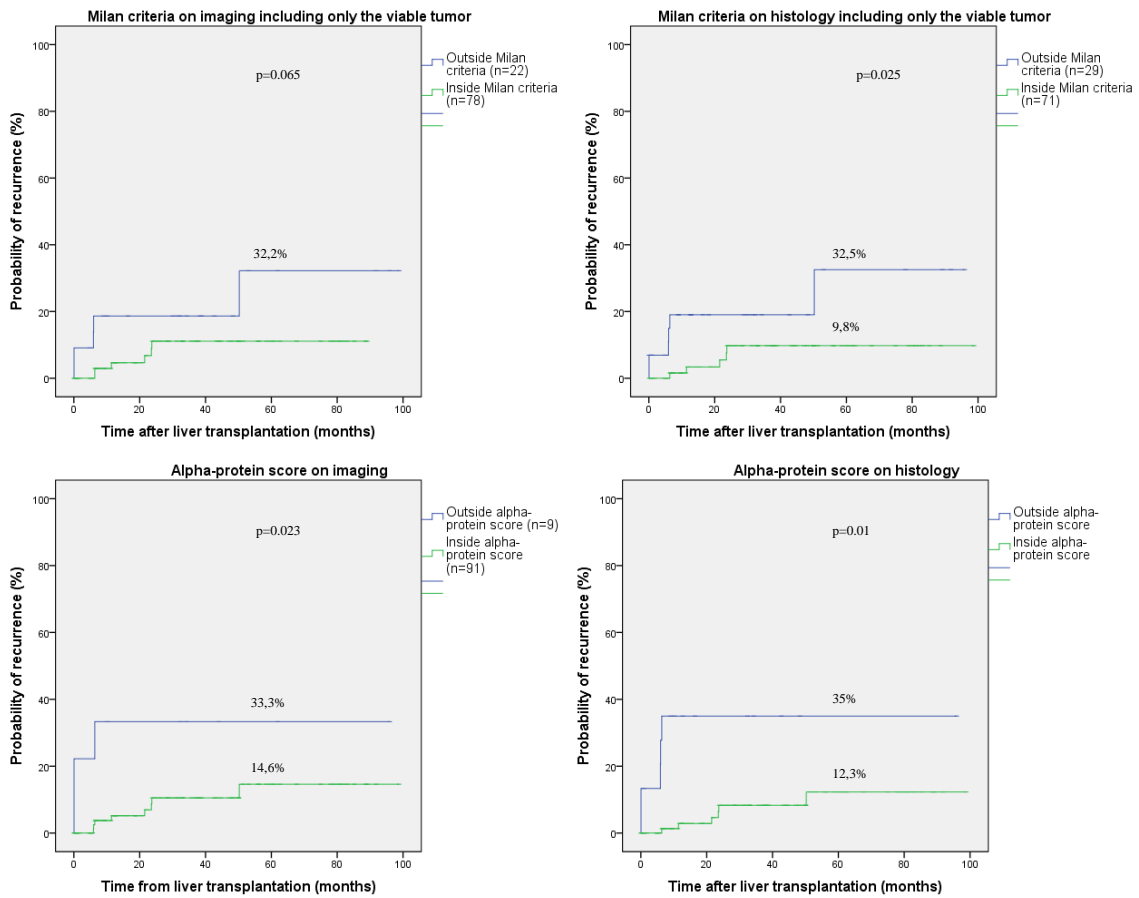


Figure 5. Probability of recurrence according to Milan Criteria and Alpha-protein score both on imaging and histology. The probability of recurrence at 5 years is noted.

DISCUSSION

Cette étude a permis de soulever plusieurs problèmes actuels rencontrés dans la TH pour le CHC :

- la corrélation entre l'imagerie et l'histologie qui doit être la plus forte possible, y compris après traitement préopératoire
- l'intérêt d'un traitement néo-adjuvant, soit comme traitement d'attente sur liste, soit dans le cadre d'un « downstaging »
- la nécessité de critères de sélection à la fois rigoureux pour éviter la récurrence post opératoire mais également pas trop restrictifs pour éviter d'exclure de la TH des patients qui auraient eu une excellente survie en post TH.

CORRELATION ENTRE L'IMAGERIE PREOPERATOIRE ET L'HISTOLOGIE

Corrélation radio-anatomique sur le nombre et la taille

Globalement, il existe une **bonne corrélation entre l'imagerie et l'anatomopathologie** avec des index de corrélation excellents. Ces bons résultats sont retrouvés malgré une sous-estimation du nombre de nodules par l'imagerie (47% des patients).

Des résultats semblables sont retrouvés dans la littérature [43-45].

Lu et al. [45] trouvaient pour le nombre de nodule une sensibilité de 83.6% et de 75.8% respectivement pour le scanner et l'IRM. La sensibilité pour la taille était de 88.8% pour le scanner et 88.7% pour l'IRM.

Dans l'étude de Boin et al. [44], le scanner avait pour la taille des nodules une sensibilité à 83.3% et une spécificité à 96%.

Les discordances retrouvées concernent le plus souvent les CHC de petite taille et bien différenciés [43,46].

Ainsi, Sugimashi et al. [46] montraient que la détection préopératoire des CHC < 1cm et bien différenciés était significativement réduite, mais ceux-ci n'affectaient pas le pronostic final.

Dans l'étude de Luca et al. [43], la sensibilité du scanner pour la détection des nodules de CHC passait de 78% pour les tumeurs < 1cm jusqu'à 98% pour celles > 20mm.

Dans notre étude également les nodules non détectés en imagerie étaient significativement plus petits (11 vs 21mm) et n'aggravaient pas le pronostic.

Corrélation radio-anatomique sur les critères de sélection

Il faut noter que les critères de Milan, ainsi que les critères up to seven, ont été validés sur des données histologiques et non morphologiques, d'où l'importance d'une corrélation la plus précise possible.

De nombreuses études ont montré qu'il existe des discordances entre imagerie et histologie pour les critères de sélection, qui vont surtout dans le sens de la sous estimation du CHC en imagerie [9,51,57]. Déjà en 1996 Mazzaferro et al. [9] retrouvaient dans son étude parue dans le New England Journal of Medicine 27% de patients sous estimés qui sortaient des critères de sélection à l'anatomopathologie. Baccarani et al. [57] retrouvaient également que 26% des patients qui étaient dans les critères de Milan à l'imagerie sortaient des critères en histologie.

Dans une récente étude parue en 2013 [51], 38% des patients étaient sous estimés en imagerie pour les critères de Milan contre seulement 5% qui étaient surestimés.

Mais même si il peut y avoir des discordances de classification entre imagerie et histologie, cela ne change pas au final le pronostic, la plupart des études montrant des survies similaires entre les patients qui sont dans les critères à l'histologie et ceux qui sortent finalement des critères [44,46,57,58]

Corrélation radio-anatomique après CEL

L'évaluation de la réponse tumorale sur l'imagerie est évaluée par les critères mRECIST qui ont supplantés les critères RECIST, comme recommandé par l'EASL [3] (tableau 3). Ils ne prennent en compte que la tumeur rehaussée par le produit de contraste.

L'étude la plus intéressante sur les critères mRECIST est celle de Bargellini et al. [41]. Cette étude portait sur 178 patients. Les patients ont été divisés en 2 groupes : soit répondeurs (réponse complète ou partielle selon mRECIST) soit non répondeur (maladie stable ou en progression). Sur la dernière imagerie avant TH, le taux de répondeur était de 78.1% avec 48.3% de réponse complète. En comparant avec l'anatomopathologie, il existait une bonne corrélation pour 67.4% des patients, une sous estimation de la réponse en imagerie dans 10.1% des cas et une surestimation chez 21.9% des patients. La sensibilité et la spécificité du scanner pour détecter une réponse complète était respectivement de 87.5% et de 68.9%.

Target lesions		
Response category	RECIST	mRECIST
CR	Disappearance of all target lesions	Disappearance of any intratumoral arterial enhancement in all target lesions
PR	At least a 30% decrease in the sum of the diameters of target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions	At least a 30% decrease in the sum of the diameters of viable (enhancement in the arterial phase) target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions
SD	Any cases that do not qualify for either PR or PD	Any cases that do not qualify for either PR or PD
PD	An increase of at least 20% in the sum of the diameters of target lesions, taking as reference the smallest sum of the diameters of target lesions recorded since treatment started	An increase of at least 20% in the sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions, taking as reference the smallest sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions recorded since treatment started

Tableau 3. Comparaison des critères RECIST et mRECIST. CR, complete response ; PR, partial response ; SD, stable disease ; PD, progressive disease

Tableau extrait des recommandations de l'EASL-EORTC publié dans Journal of Hepatology

Plusieurs auteurs ont étudiés d'autres facteurs prédictifs en imagerie de nécrose tumorale en anatomopathologie, en plus de l'absence de rehaussement des lésions comme défini par les critères mRECIST [50,52,56]. Il est actuellement acquis que la fixation lipiodolée est un bon facteur prédictif [50,52,56].

Une récente étude publiée par Kwan et al. [56] a déterminé plusieurs critères radiologiques prédictifs d'une nécrose tumorale > 90% sur l'explant. Ainsi, ils ont trouvé comme facteur prédictif de réponse en angiographie per CEL :

- fort rehaussement de la tumeur
- vaisseau nourricier > 0.9mm de diamètre
- accumulation de lipiodol dans la lésion

Sur le scanner post CEL, les facteurs prédictifs de nécrose tumorale étaient :

- défaut de rehaussement de la lésion
- diminution de taille de la lésion
- accumulation de lipiodol dans la lésion

Après CEL, on retrouvait dans notre étude une surestimation de la réponse tumorale chez 45% des patients, alors que la tendance était plutôt à la sous estimation du nombre de nodules en l'absence de traitement préopératoire. Mais la corrélation globale était tout de même bonne ($r=0.627$, $p=0.001$ pour l'évaluation de la nécrose). Ainsi, même si les patients en réponse tumorale complète en imagerie ne correspondaient en réalité qu'à 28% de réponse tumorale complète en histologie, la nécrose moyenne chez ces patients restait élevée à 68%.

Mais ces résultats doivent surtout nous faire réfléchir à ne pas mettre forcément en contre indication temporaire les patients en réponse tumorale complète en imagerie car dans 72% des cas ils sont toujours en poursuite évolutive en histologie.

TRAITEMENT NEO-ADJUVANT D'ATTENTE VS DOWNSTAGING

Le second point soulevé est l'intérêt d'un traitement néo-adjuvant, qui est de pratique courante dans de nombreux centres, soit comme traitement d'attente soit comme permettant un downstaging.

Il est important de distinguer ces 2 entités. Bien que les 2 passent par une CEL néo-adjuvante le plus souvent, leur objectif final est bien différent.

Le traitement néo-adjuvant d'attente n'a actuellement que l'intérêt d'éviter une progression tumorale et une sortie de liste d'attente de TH [22-25]. **Elle peut être proposée à tous les patients inscrits sur liste de TH dont la fonction hépatique le permet et dont la durée estimée sur liste d'attente est supérieure à 6 mois**, comme recommandé par l'EASL [3]. Ces patients sont donc initialement dans les critères de sélection de la TH.

Le downstaging s'adresse à des patients qui sont initialement hors des critères de sélection et qui ne sont donc pas inscrits sur liste de TH. Une CEL est donc pratiquée et son efficacité est évaluée. Si le patient a une bonne réponse tumorale et qu'il atteint les critères de sélection propres à chacun, il existe un downstaging efficace et le patient peut alors être inscrit sur liste de TH.

Le consensus est de tout de même attendre au moins 3 mois après la CEL pour déterminer si la tumeur progresse ou non et ainsi exclure de la TH les patients qui ont une tumeur potentiellement agressive [34,35,37,39].

Les critères d'inclusion des patients devraient être tout patient porteur de CHC non métastatique et sans envahissement vasculaire avec une fonction hépatique permettant la réalisation d'une CEL.

Les critères d'efficacité retenus sont généralement les critères de Milan, mais ceux ci doivent prendre en compte seulement la tumeur viable. Pour cela, on peut s'aider de l'interprétation radiologique selon les critères mRECIST qui ne prêtent pas attention à la tumeur nécrosée.

LA REPONSE A LA CEL, LE MEILLEUR CRITERE DE SELECTION ?

Le premier à évoquer ce concept est Otto. En 2006, il publie son étude portant sur 96 patients porteur de CHC qui ont subi plusieurs CEL préopératoires [33]. Soixante deux patients étaient en dehors des critères de Milan. Sur les 96 patients, 50 se sont finalement fait transplanter, dont 34 dépassant les critères de Milan. La survie sans récurrence à 5 ans était significativement plus élevée chez les patients n'ayant pas progressé sur liste d'attente en comparaison avec les patients en progression tumorale (respectivement 94.5% contre 35.4%, $p=0.0017$). Les critères de Milan n'avaient pas d'impact sur la récurrence, suggérant ainsi que les caractéristiques initiales des nodules semblent moins importantes que la réponse tumorale.

D'autres études ont retrouvé l'intérêt de la réponse à la CEL comme critère de sélection principal [28,35,53]. Dans toutes ces études, la survie était significativement plus élevée pour les patients ayant une réponse tumorale comparée aux patients en progression tumorale.

Tout récemment, Otto et al. [42] ont publié dans Journal of Hepatology l'analyse de 136 patients ayant eu plus de 2 CEL avant la TH. Quarante six patients étaient en dehors des critères de Milan en anatomopathologie. Le fait d'être dans les critères de Milan à l'imagerie au moment de l'inscription sur liste n'était pas prédictif de récurrence. Par contre, les patients étant dans les critères de Milan juste avant la TH, incluant les patients ayant eu un downstaging, avait une meilleure survie sans récurrence à 5 ans que les patients en dehors (respectivement 88% contre 55%). Un facteur prédictif important de la récurrence à 5 ans était le critère « maladie en progression » selon les critères RECIST. Dans cette étude, la réponse au traitement par CEL est plus intéressante comme critère de sélection que le nombre et la taille des nodules.

La prise en compte de la nécrose tumorale et du tissu viable est un meilleur reflet sur le risque de récurrence en post TH.

Par contre, ces études ont gardé comme critère de sélection les critères de Milan en ne prenant en compte que la tumeur viable selon les critères mRECIST (c'est-à-dire la lésion rehaussée seulement). Il est donc important de pouvoir développer un score qui soit adapté à la réponse à la CEL. **Dans ces conditions, le score alpha-protéine semble être un bon critère de sélection, car il prend non seulement en compte la tumeur viable et a été validé dans ce sens (contrairement aux critères de Milan) mais également le taux d'AFP.**

REFERENCES

1. IARC. <http://www-dep.iarc.fr/>. 2008 [cited 2013].
2. Ioannou G, Splan M., Weiss N, McDonald G, Beretta L, Lee S. et al., *Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007. **5**: p. 938-945.
3. European Association For The Study Of The Liver and European Organisation For Research And Treatment Of Cancer, *EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma*. J Hepatol, 2012. **56**: p. 908-943.
4. Bruix J, S.M., *Management of Hepatocellular Carcinoma*. Hepatology, 2005. **45**: p. 1208-1236.
5. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY, *Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma*. J Cancer Res Clin Oncol, 2004. **130**: p. 417-422.
6. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC Cancer Staging Handbook. 7th ed*. New York: Springer; 2010.
7. Bruix J, Sherman M., *Management of hepatocellular carcinoma: an update*. Hepatology, 2011. **53**(3): p. 1020-1022
8. Llovet JM, Di Bisceglie A., Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al., *Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma*. J Natl Cancer Inst, 2008. **100**: p. 698-711
9. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F et al., *Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis* N Engl J Med, 1996. **334**: p. 693-699
10. Onaca N, Davis G, Goldstein RM, Jennings LW, Klintmalm GB et al. *Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a report from the international registry of hepatic tumors in liver transplantation*. Liver Transplantation, 2007. **13**: p. 391-399.
11. Yao FY, Ferrell L, Bass N.M, Watson J.J, Bacchetti P, Venook A et al. *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival*. Hepatology, 2001. **33**: p. 1394-1403.
12. Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF expanded criteria based on preoperative imaging*. Am J transplant, 2007. **7**: p. 2587-2596.

13. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L et al., *Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis*. Lancet Oncol, 2009. **10**: p. 35-43.
14. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T et al., *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria*. Gastroenterology, 2012. **143**: p. 986-994.
15. Chevret S, Trinchet J, Mathieu D, et al., *A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire*. J Hepatol, 1999. **31**: p. 133-141.
16. Leung JY, Zhu A, Gordon FD et al., *Liver transplantation for early-stage hepatocellular carcinoma: results of a multicenter study*. Liver Transpl., 2004. **10**(11): p. 1343-1354.
17. Shetty K, Timmins K, Brensinger C et al., *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma validation of present selection criteria in predicting outcome*. Liver Transpl, 2004. **10**(7): p. 911-918.
18. Toso C, Asthana S, Bigam DI, Shapiro J, Kneteman NM, *Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the scientific registry of transplant recipients database*. Hepatology, 2009. **49**: p. 832-838.
19. Kwon CH, Kim D, Han YS, et al., *HCC in living donor liver transplantation: can we expand the Milan criteria?* Dig Dis, 2007. **25**: p. 313-319.
20. Ioannou GN, Perkins J, Carithers RL, *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: impact of the MELD allocation system and predictors of survival*. Gastroenterology, 2008. **134**: p. 1342-1351.
21. Belghiti J, Carr B, Greig PD, Lencioni R, Poon RT, *Treatment before liver transplantation for HCC*. Ann Surgic Oncol, 2008. **15**(4): p. 993-1000.
22. Graziadei IW, Sandmueller H., Waldenberger P, Koenigsrainer A, Nachbaur K, Jaschke W et al., *Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome*. Liver Transplant, 2003. **9**: p. 557-563.
23. Bouchard-Fortier A, Laponte R, Perreault P, Bouchard L, Pomier-Layrargues G, *Transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation: a retrospective study*. International Journal of Hepatology, 2011. **2011**.

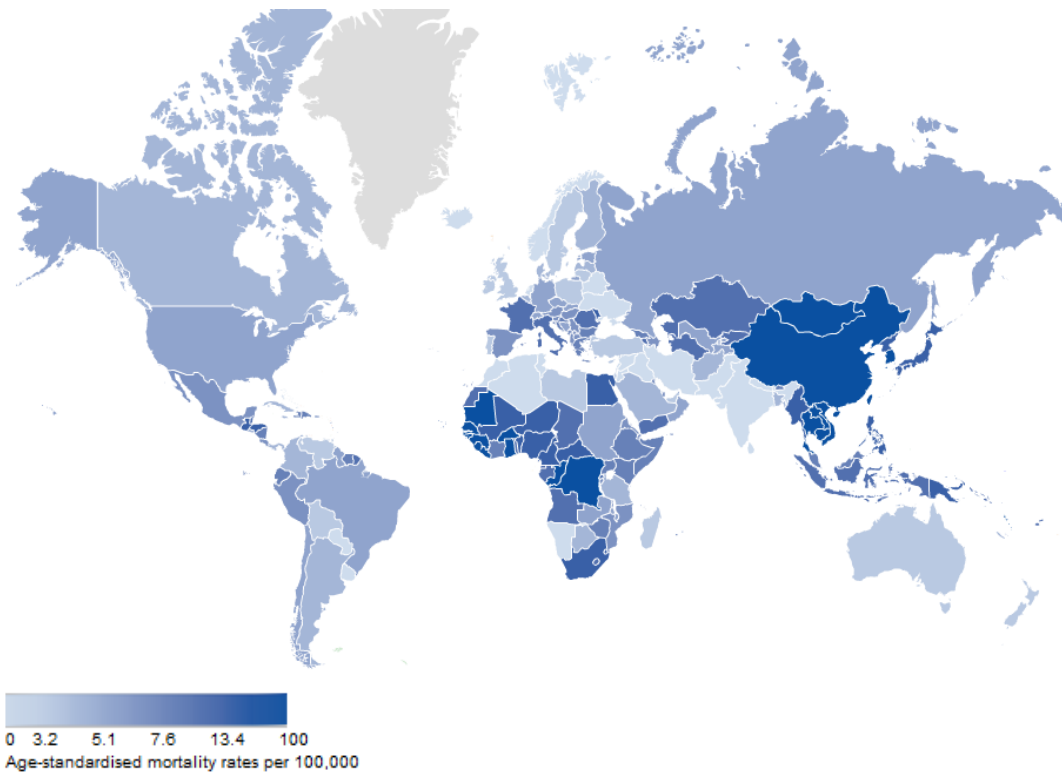
24. De Luna W, Sze D, Ahmed A, Ha BY, Ayoub W, Keefe EB et al., *Transarterial chemoinfusion for hepatocellular carcinoma as downstaging therapy and a bridge toward liver transplantation*. Am J of Transplant., 2009. **9**: p. 1158-1168.
25. Maddala Y, Stadheim L, Andrews J, Burgart L, Rosen C, Kremers W et al., *Drop-out rates of patients with hepatocellular cancer listed for liver transplantation: outcome with chemoembolization* Liver Transplant., 2004. **10**(3): p. 449-455.
26. Decaens T, Roudit-Thoraval F, Bresson-Hadni S, Meyer C, Gugenheim J et al., *Impact of pretransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma*. Liver Transpl, 2005. **11**(7): p. 767-775.
27. Porrett PM, Porrett H, Rosen M, Sonnad S, Soulen M, Markmann JF et al., *Lack of benefit of pretransplant locoregional hepatic therapy for hepatocellular cancer in the current MELD era*. Liver Transpl, 2006. **12**: p. 665-673.
28. Seehofer D, Nebrig M, Denecke T, Kroencke T, Weichert W, Stockmann M et al., *Impact of neoadjuvant transarterial chemoembolization on tumor recurrence and patient survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis*. Clin Transplant, 2012. **26**: p. 764-774.
29. Oldhafer KJ, Chavan A, Fruhauf NR, Flemming P, Schlitt HJ, Kubicka S et al., *Arterial chemoembolization before liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: marked tumor necrosis, but no survival benefit?* J Hepatol, 1998. **29**: p. 953-959.
30. Yao FY, Breitenstein S, Broelsch C.E, Dufour JF, Sherman M, *Does a patient qualify for liver transplantation after the down-staging of hepatocellular carcinoma ?* Liver Transplantation, 2011. **17**: p. s109-s116.
31. Toso C, Mentha G, Kneteman NM, Majno P, *The place of downstaging for hepatocellular carcinoma*. J Hepatol, 2010. **52**: p. 930-936.
32. Majno PE, Adam R, Bismuth H, Castaing D, Ariche A, Krissat J et al. *Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis*. Ann Surg 1997. **226**: 688-701.
33. Otto G, Herber S, Heise M, Lohse A.W, Monch C, *Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma*. Liver Transplant, 2006. **12**: p. 1260-1267.

34. Ravaioli M, Grazi G, Piscaglia F, Trevisani F, Cescon M, Ercolani G et al., *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria*. Am J Transplant 2008. **8**: p. 2547-2557.
35. Chapman WC, Majella Doyle M, Stuart JE, Vachharajani N, Crippin JS, Anderson CD et al., *Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation*. Ann Surg, 2008. **248**: p. 617-625.
36. Barakat O, Wood R, Ozaki CF, Ankoma-Sey V, Galati JSkolkin M et al, *Morphological features of advanced hepatocellular carcinoma as a predictor of downstaging and liver transplantation: an intention-to-treat analysis* Liver Transplant, 2010. **16**: p. 289-299.
37. Yao FY, Kerlan R, Hirose R, Davern T, Bass N, Feng S et al., *Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis*. Hepatology, 2008. **48**: p. 819-827.
38. Millonig G, Graziadei I, Freund M, Jaschke W, Stadlmann S, *Response to preoperative chemoembolization correlates with outcome after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma*. Liver Transplant, 2007. **13**: p. 272-279.
39. Yao FY, Hirose R, LaBerge JM, Davern TJ, Bass NM, Kerlan RK et al., *A prospective study on downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation*. Liver Transplant, 2005. **11**: p. 1505-1514.
40. Yu CY, Ou H, Huang TL, Chen TY, Tsang LLC, Chen CL, Cheng YF et al., *Hepatocellular carcinoma downstaging in liver transplantation* Transplant Proc, 2012. **44**: p. 412-414.
41. Bargellini I, Bozzi E, Campani D, Carrai P, De Simone P, Pollina L et al., *Modified RECIST to assess tumor response after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: CT-pathologic correlation in 178 liver explants*. European journal of Radiology, 2013. **82**: p. e212-e218.
42. Otto G, Schuchmann M, Hoppe-Lotichius M, Heise M, Weinmann A, Hansen T, Pitton M, *How to decide about liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: size and number of lesions or response to TACE ?* . J Hepatol, 2013. **59**: p. 279-284.
43. Luca A, Caruso S, Milazzo M, Mamone G, Marrone G, Miraglia R et al., *Multidetector-row computed tomography (MDCT) for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic candidates for liver transplantation: prevalence of*

- radiological patterns and histological correlation with liver explants.* Eur Radiol, 2010. **20**: p. 898-907.
44. Boin IFSF, Pracucho E, Rique MC, Reno RRP, Robertonia DBD, Silva PVVT *Expanded Milan criteria on pathological examination after liver transplantation: analysis of preoperative data.* Transplantation Proc, 2008. **40**: p. 777-779.
 45. Lu CH, Chen C., Cheng YF, Huang TL, Tsang LLC, Ou HY, *Correlation between imaging and pathologic findings in explanted livers of hepatocellular carcinoma cases.* Transpl proc, 2010. **42**: p. 830-833.
 46. Sugimashi K, Shirabe K, Taketomi A, Soejima Y, Iguchi T, Takeishi K et al., *Prognostic significance of preoperative imaging in recipients of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma.* Transplantation, 2011. **91**: p. 570-574.
 47. Koschny R, Schmidt J, Ganten T.M, *Beyond Milan criteria - chances and risks of expanding transplantation criteria for HCC patients with liver cirrhosis.* Clin Transplant, 2009. **23**: p. 49-60.
 48. Riaz A, Lewandowski R, Kulik L, Ryu RK, Mulcahy MF, Baker T et al., *Radiologic-pathologic correlation of hepatocellular carcinoma treated with chemoembolization.* Cardiovasc Intervent Radiol, 2009. **33**: p. 1143-1152.
 49. Golfieri R, Cappelli A, Cucchetti A, Piscaglia F, Carpenzano M, Peri E et al., *Efficacy of selective transarterial chemoembolization in inducing tumor necrosis in small (<5 cm) hepatocellular carcinomas.* Hepatology, 2011. **53**: p. 1580-1588.
 50. Herber S, Biesterfeld S, Franz U, Schneider J, Thies J, Schuchmann M et al, *Correlation of multislice CT and histomorphology in HCC following TACE: predictors of outcome.* Cardiovasc Intervent Radiol, 2007. **31**: p. 768-777.
 51. El Gazzaz G, Sourianarayanan A, Narayanan Menon KV, Sanabria J, Hashimoto K, Quintini C et al, *Radiologic-histological correlation for hepatocellular carcinoma treated via pre-liver transplant locoregional therapies.* Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2013. **12**: p. 34-41.
 52. Takayasu K, Arii S, Matsuo N, Yoshikawa M, Ryu M, Takasaki K et al, *Comparison of CT findings with resected specimens after chemoembolization with iodized oil for hepatocellular carcinoma.* AJR, 2000. **175**: p. 699-704.
 53. Bargellini I, Vignali C, Cioni R, Petruzzi P, Cicorelli A, Campani D et al., *Hepatocellular carcinoma: CT for tumor response after transarterial chemoembolization in patients exceeding Milan criteria - Selection parameter for liver transplantation.* Radiology, 2010. **255**: p. 289-300.

54. Rossetto A, Adani G, Baccarani U, Bresadola V, Lorenzin D, Sponza M et al, *Necrosis percentage of radiologically treated hepatocellular carcinoma at hepatectomy for liver transplantation*. *Transplant Proc*, 2011. **43**: p. 1095-1097.
55. Hunt SJ, Yu W, Weintraub J, Prince MR, Kothary N, *Radiologic monitoring of hepatocellular carcinoma tumor viability after transhepatic arterial chemoembolization: estimating the accuracy of contrast-enhanced cross-sectional imaging with histopathologic correlation*. *J Vasc Interv Radiol*, 2009. **20**: p. 30-38.
56. Kwan S, Fidelman N, Ma E, Kerlan R, Yao F, *Imaging predictors of the response to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: a radiological-pathological correlation*. *Liver Transpl*, 2012. **18**: p. 727-736.
57. Baccarani U, Adani G, Avellini C, Lorenzin D, Curro G, Beltrami A et al., *Comparison of clinical and pathological staging and long-term results of liver transplantation for hepatocellular carcinoma in a single transplant center*. *Transplant Proc*, 2006. **38**: p. 1111-1113.
58. Duffy J, Vardanian A, Benjamin E, Watson M, Farmer D, Ghobrial R et al., *Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded. A 22-year experiences with 467 patients at UCLA*. *Ann Surg*, 2007. **246**: p. 502-510.

ANNEXES



Annexe 1. Estimation de la mortalité du CHC dans le monde en 2008. Données de GLOBOCAN 2008, International Agency for Research of Cancer
Disponible sur <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp#TOP>

Table 3. Recommendations for HCC surveillance: categories of adult patients in whom surveillance is recommended.

1.	Cirrhotic patients, Child-Pugh stage A and B*
2.	Cirrhotic patients, Child-Pugh stage C awaiting liver transplantation**
3.	Non-cirrhotic HBV carriers with active hepatitis or family history of HCC***
4.	Non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C and advanced liver fibrosis F3****

Annexe 2. Recommandations pour la surveillance du CHC : catégories de patients chez qui la surveillance est recommandée selon l'EASL en 2012

Tableau extrait de *Clinical Practice Guidelines : Management of Hepatocellular Carcinoma* établi par l'EASL et l'EORTC, publié dans *Journal of Hepatology*

**Table 3. Surveillance Is Recommended for the Follow
Groups of Patients (Level III)**

Hepatitis B carriers

Asian males \geq 40 years

Asian females \geq 50 years

All cirrhotic hepatitis B carriers

Family history of HCC

Africans over age 20

For non-cirrhotic hepatitis B carriers not listed above the risk of HCC varies depending on the severity of the underlying liver disease, and current and past hepatic inflammatory activity. Patients with high HBV DNA concentrations and those with ongoing hepatic inflammatory activity remain at risk for HCC.

Non-hepatitis B cirrhosis

Hepatitis C

Alcoholic cirrhosis

Genetic hemochromatosis

Primary biliary cirrhosis

Although the following groups have an increased risk of HCC no recommendations for or against surveillance can be made because a lack of data precludes an assessment of whether surveillance would be beneficial.

Alpha1-antitrypsin deficiency

Non-alcoholic steatohepatitis

Autoimmune hepatitis

Annexe 3. Recommandations pour la surveillance du CHC : catégories de patients chez qui la surveillance est recommandée selon l'AASLD en 2005

Tableau extrait de *Management of Hepatocellular carcinoma*, AASLD practice guideline publié dans *Hepatology*

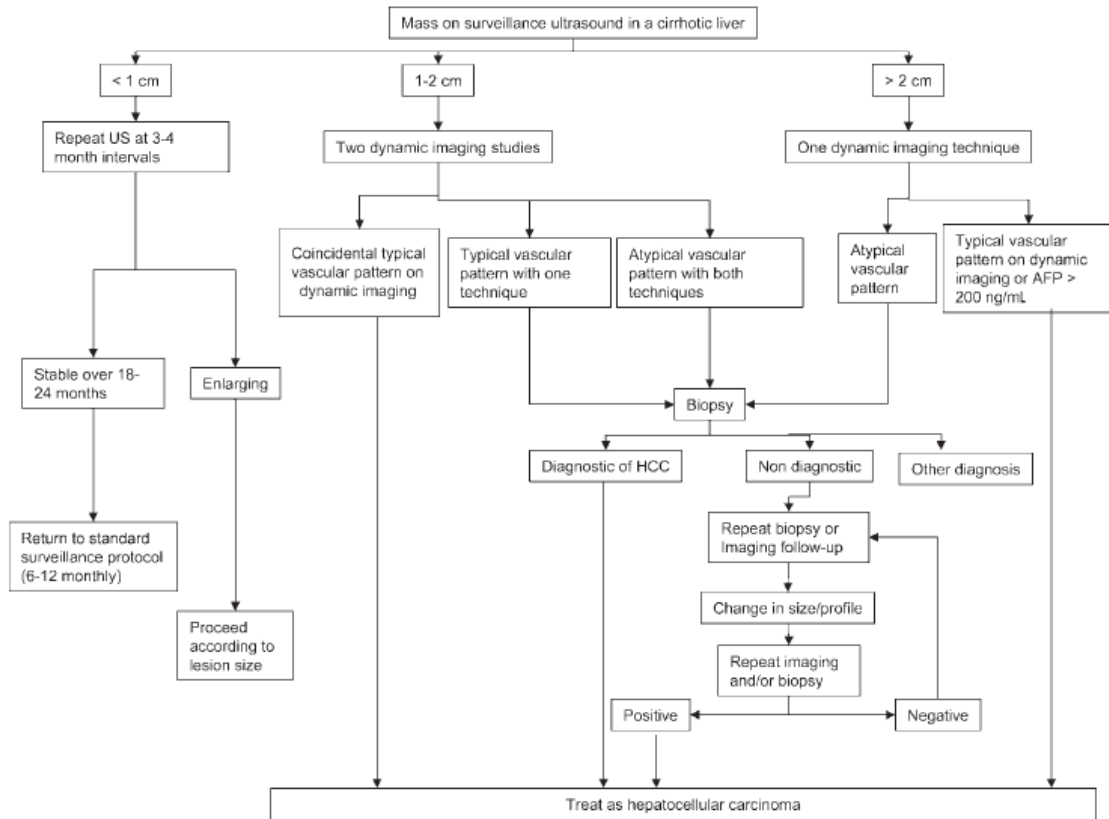


Fig. 1. A suggested algorithm for investigation of a nodule found on ultrasound during screening or surveillance. Note that nodules smaller than 1 cm initially which enlarge over time should be investigated using one of the other two algorithms shown depending on the size of the nodule. The typical vascular pattern referred to means that the lesion is hypervascular in the arterial phase, and washes out in the portal/venous phase. All other patterns are considered atypical.

Annexe 4. Critères diagnostiques du CHC selon l'EASL en 2012

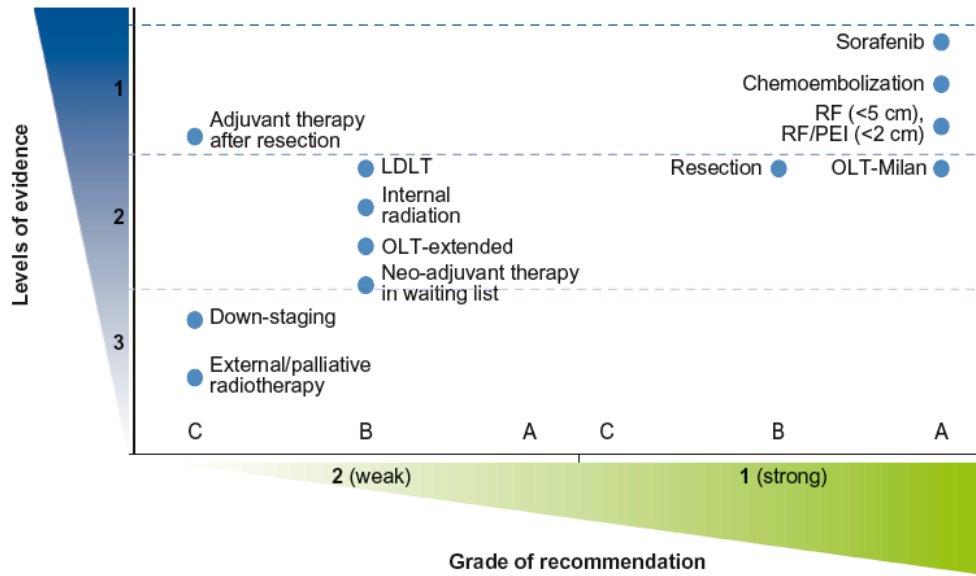
Figure extraite de *Management of Hepatocellular carcinoma*, AASLD practice guideline publié dans *Hepatology*

TABLE 1: TNM staging of liver cancer

Primary tumor (T)			
TX	Primary tumor cannot be assessed		
T0	No evidence of primary tumor		
T1	Solitary tumor without vascular invasion		
T2	Solitary tumor with vascular invasion or multiple tumors (none > 5 cm)		
T3a	Multiple tumors > 5 cm		
T3b	Single tumor or multiple tumors of any size involving a major branch of the portal vein or hepatic vein		
T4	Tumor(s) with direct invasion of adjacent organs other than the gallbladder or perforation of the visceral peritoneum		
Regional lymph nodes (N)			
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed		
N0	No regional lymph node metastasis		
N1	Regional lymph node metastasis		
Distant metastasis (M)			
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastasis		
Stage grouping			
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage IIIA	T3a	N0	M0
Stage IIIB	T3b	N0	M0
Stage IIIC	T4	N0	M0
Stage IVA	Any T	N1	M0
Stage IVB	Any T	Any N	M1

From Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (eds): AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York, Springer, 2010.

Annexe 5. Classification TNM pour le CHC, 7^{ème} édition parue en 2010 par Edge SB et al.



Annexe 6. Représentation des recommandations de l'EASL-EORTC pour le traitement du CHC en fonction du niveau de preuve et du grade de recommandation

RF, radiofrequency ablation ; PEI, percutaneous ethanol injection ; OLT, orthotopic liver transplantation; LDLT, living donor liver transplantation

Figure extraite de *Clinical Practice Guidelines : Management of Hepatocellular Carcinoma* établi par l'EASL et l'EORTC, publié dans Journal of Hepatology

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : LECOQ Laetitia

TITRE : Corrélation radio-anatomique dans les carcinomes hépatocellulaires traités par transplantation hépatique et impact de la chimio-embolisation néo-adjuvante.

CONCLUSION

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est actuellement le 6^{ème} cancer en terme de fréquence dans le monde et la 3^{ème} cause de mortalité par cancer. Depuis 1996 et l'étude de Mazzaferro qui définit les critères de Milan, la transplantation hépatique (TH) est devenue un des traitements majeurs pour les CHC de petite taille (1 nodule de moins de 5cm ou moins de 3 nodules inférieurs à 3cm) avec de très bons résultats en terme de survie à 5 ans, comparables aux transplantés hépatiques sans CHC. Depuis 1996, de nombreuses études ont été publiées pour élargir les critères de Milan considérés comme trop stricts. En 2013, les principaux utilisés sont les critères de San Francisco, les critères up to seven et tout récemment le score alpha-protéine. Le problème majeur en TH est la pénurie de greffons. Afin d'éviter la progression tumorale sur liste d'attente, un traitement néo-adjuvant principalement par chimio-embolisation (CEL) est réalisé dans la plupart des centres, même si aucune étude prospective n'a pu démontrer l'intérêt de cette stratégie. La CEL est également de plus en plus utilisée comme « downstaging » afin de pouvoir transplanter les patients ayant une bonne réponse tumorale après traitement néo-adjuvant, même si leur tumeur sortait des critères initialement.

Les buts de cette étude étaient : 1) d'évaluer la corrélation entre l'imagerie sur laquelle sont basés les critères de transplantation et l'anatomopathologie chez les malades traités ou non par CEL et 2) d'estimer l'impact de ces critères sur la récurrence du CHC post TH et la survie.

Il s'agissait d'une étude monocentrique, incluant tous les patients transplantés hépatiques à Grenoble entre janvier 2005 et août 2012 chez qui un CHC a été retrouvé en anatomopathologie. L'étude portait sur 100 patients et 322 nodules. Chez 16 patients la tumeur était découverte sur l'explant (tumeur « incidentale »). Cinquante quatre patients ont reçu un traitement néoadjuvant par CEL (54%) qui a été réalisé systématiquement si le score de Child Pugh le permettait. Onze récurrences et 28 décès ont été observés jusqu'en février 2013 après un suivi médian de 33 mois. Une comparaison a été faite entre la dernière imagerie réalisée avant la transplantation hépatique (scanner ou IRM) et la pièce histologique de l'explant.

Il existait une bonne corrélation entre l'imagerie et l'anatomopathologie pour le diamètre cumulé total avec un index de corrélation à 0.7 ($p=0,001$) ainsi que pour le nombre total de nodules (taux de corrélation à 0.707, $p = 0.001$) et le diamètre du plus gros nodule (taux de corrélation à 0.578, $p=0.001$). Pour les différents critères de transplantation étudiés (critères de Milan, critères de San Francisco, up to 7 et score alpha-protéine) le taux de concordance était respectivement de 77%, 81%, 83% et 89%. Les critères étaient dépassés essentiellement en raison du nombre de nodules (78%). En analysant plus précisément ces nodules non vus à l'imagerie, ils étaient significativement plus petits que ceux détectés en préopératoire ($n=96$, 11mm vs 21mm, $p=0.001$).

Concernant la chimio-embolisation néoadjuvante, elle a permis de diviser par 2.52 le diamètre tumoral total en imagerie (63 vs 25mm) et par 1.9 en anatomopathologie (59 vs 31mm). Une réponse tumorale complète (selon les critères mRECIST en imagerie ou une nécrose supérieure à 95% en histologie) a été obtenue dans 44% des cas en imagerie contre 28% en anatomopathologie. Il existait une corrélation entre l'imagerie et l'histologie sur la réponse tumorale complète chez seulement 7 patients (33% des réponses tumorales complètes en imagerie), suggérant que le scanner a tendance à surestimer la réponse tumorale.

La survie sans récurrence à 5 ans était de 67.9%. Les patients hors critères de transplantation (quels que soient les critères utilisés) récidivaient plus sans qu'il n'y ait de différence significative. Le nombre et la taille des nodules évalués sur la pièce opératoire avaient une meilleure valeur prédictive que ceux estimés à l'imagerie. Plus de 10% des patients hors critères radiologiques pour le score alpha-protéine et près de 30% pour les critères de Milan rentraient toutefois dans les critères en histologie.

Le groupe de malades initialement hors critères, mais down-stagé après CEL, rejoignait le même risque de récurrence que les malades dans les critères (survie à 5 ans 69,2% vs 53,3% pour les malades hors critères malgré la CEL).

Cette étude indépendante valide la prise en compte du tissu tumoral viable dans le bilan lésionnel. Si ces données étaient validées par plusieurs études, elles permettraient de faire accéder à la TH des patients hors de tout critère mais qui répondraient très bien à la CEL avec une réponse tumorale importante.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 09/07/13

LE DOYEN

J.P. ROMANET



LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR J.P. ZARSKI

Professeur Jean-Pierre ZARSKI
Clinique Universitaire d'Hépatologie-Gastroentérologie
Pôle DIGIDUNE
CHU de Grenoble
Tél. 04 78 76 54 41
N° RPPS 10002000000000000000

LISTE DES PROFESSEURS

Faculté de Médecine Postes PU-PH 2012-2013

PUPH 2012-2013

Nom - Prénom	Discipline
ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	chirurgie générale
BACONNIER Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BAGUET Jean-Philippe	Cardiologie
BALOSSO Jacques	Radiothérapie
BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
BAUDAIN Philippe	Radiologie et imagerie médicale
BEANI Jean-Claude	Dermato-vénéréologie
BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
BERGER François	Biologie cellulaire
BLIN Dominique	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
BOUILLET Laurence	Médecine interne
BRAMBILLA CHRISTIAN	Pneumologie
BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CAHN Jean-Yves	Hématologie
CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire

Faculté de Médecine Postes PU-PH 2012-2013

CESBRON Jean-Yves	Immunologie
CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
CHAFFANJON Philippe	Anatomie
CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
CHIROUSSEL Jean-Paul	Anatomie
CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
DE GAUDEMARIS Régis	Médecine et santé au travail
DEBILLON Thierry	Pédiatrie
DEMATTEIS Maurice	Addictologie
DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DESCOTES Jean-Luc	Urologie
ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
FAUCHERON Jean-Luc	chirurgie générale
FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
FEUERSTEIN Claude	Physiologie
FONTAINE Eric	Nutrition
FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
GAUDIN Philippe	Rhumatologie
GAVAZZI Gaetan	Gériatrie et biologie du vieillissement

Faculté de Médecine Postes PU-PH 2012-2013

GAY Emmanuel	Neurochirurgie
GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
HALIMI Serge	Nutrition
HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
HOMMEL Marc	Neurologie
JOUK Pierre-Simon	Génétique
JUVIN Robert	Rhumatologie
KAHANE Philippe	Physiologie
KRACK Paul	Neurologie
KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
LABARERE José	Département de veille sanitaire
LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
LE BAS Jean-François	Biophysique et médecine nucléaire
LEBEAU Jacques	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECCTIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
LEROUX Dominique	Génétique
LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
LETOUBLON Christian	chirurgie générale
LEVY Patrick	Physiologie
LUNARDI Joël	Biochimie et biologie moléculaire
MACHECOURT Jacques	Cardiologie
MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MAITRE Anne	Médecine et santé au travail

Faculté de Médecine Postes PU-PH 2012-2013

MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
MORO Elena	Neurologie
MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie
PALOMBI Olivier	Anatomie
PASSAGIA Jean-Guy	Anatomie
PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PISON Christophe	Pneumologie
PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
POLACK Benoît	Hématologie
PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
RAMBEAUD Jacques	Urologie
REYT Emile	Oto-rhino-laryngologie
RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
ROMANET J. Paul	Ophtalmologie

Faculté de Médecine Postes PU-PH 2012-2013

SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
SCHWEBEL Carole	Réanimation médicale
SERGENT Fabrice	Gynécologie obstétrique
SESSA Carmine	Chirurgie vasculaire
STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
TIMSIT Jean-François	Réanimation
TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
VANZETTO Gérald	Cardiologie
VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
ZAOUI Philippe	Néphrologie
ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

LISTE DES MAITRES DE CONFERENCE

Faculté de Médecine

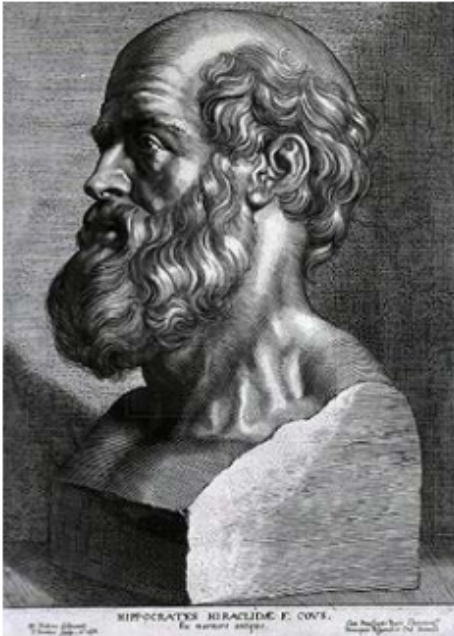
Postes MCU-PH 2012-2013

MCU-PH 2012/2013

Nom - Prénom	Discipline
APEL Florent	Ophthalmologie
BOISSET Sandrine	Agents infectieux
BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
BOUTONNAT Jean	Cytologie et histologie
BOUZAT Pierre	Réanimation
BRENIER-PINCHART M. Pierre	Parasitologie et mycologie
BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
DERANSART Colin	Physiologie
DETANTE Olivier	Neurologie
DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine	Physiologie
MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
MC LEER (FLORIN) Anne	Cytologie et histologie
MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MOUCHET Patrick	Physiologie
PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé

PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
RAY Pierre	Génétique
RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
SATRE Véronique	Génétique
STASIA Marie-Josée	Biochimie et biologie moléculaire
TAMISIER Renaud	Physiologie

SERMENT D'HIPPOCRATE



En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciplines et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

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

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.