



Ablation percutanée du carcinome hépato-cellulaire : analyse de la survie, récurrence et pattern de récurrence en fonction du caractère uni-bi ou tri-focal

Ancelin Prével

► To cite this version:

Ancelin Prével. Ablation percutanée du carcinome hépato-cellulaire : analyse de la survie, récurrence et pattern de récurrence en fonction du caractère uni-bi ou tri-focal. Human health and pathology. 2021. dumas-03339061

HAL Id: dumas-03339061

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03339061>

Submitted on 9 Sep 2021

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER FACULTÉ DE MÉDECINE
MONTPELLIER-NIMES

THÈSE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Ancelin PRÉEL

Le 02/06/2021

**ABLATION PÉRISCUTANÉE DU CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE : ANALYSE DE LA
SURVIE, RÉCIDIVE ET PATTERN DE RÉCIDIVE EN FONCTION DU CARACTÈRE UNI-
BI- OU TRI-FOCAL.**

Directeur de thèse : Madame la Docteur Margaux HERMIDA

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Boris GUIU

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Georges-Philippe PAGEAUX

Monsieur le Professeur Éric ASSENAT

Madame la Docteur Margaux HERMIDA

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER FACULTÉ DE MÉDECINE
MONTPELLIER-NIMES

THÈSE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Ancelin PRÉEL

Le 02/06/2021

**ABLATION PÉR CUTANÉE DU CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE : ANALYSE DE LA
SURVIE, RÉCIDIVE ET PATTERN DE RÉCIDIVE EN FONCTION DU CARACTÈRE UNI-
BI- OU TRI-FOCAL.**

Directeur de thèse : Madame la Docteur Margaux HERMIDA

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Boris GUIU

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Georges-Philippe PAGEAUX

Monsieur le Professeur Éric ASSENAT

Madame la Docteur Margaux HERMIDA

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALBAT Bernard	BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	MIRO Luis
ALLIEU Yves	CANAUD Bernard	JAFFIOL Claude	NAVARRO Maurice
ALRIC Robert	CHAPTAL Paul-André	JANBON Charles	NAVRATIL Henri
ARNAUD Bernard	CIURANA Albert-Jean	JANBON François	OTHONIEL Jacques
ASENCIO Gérard	CLOT Jacques	JARRY Daniel	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	COSTA Pierre	JOURDAN Jacques	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	D'ATHIS Françoise	KLEIN Bernard	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	DEMAILLE Jacques	LAFFARGUE François	PETIT Pierre
AYRAL Guy	DESCOMPS Bernard	LALLEMANT Jean Gabriel	POUGET Régis
BAILLAT Xavier	DIMEGLIO Alain	LAMARQUE Jean-Louis	PUJOL Henri
BALDET Pierre	DUBOIS Jean Bernard	LAPEYRIE Henri	RABISCHONG Pierre
BALDY-MOULINIER Michel	DUJOLS Pierre	LEROUX Jean-Louis	RAMUZ Michel
BALMES Jean-Louis	DUMAS Robert	LESBROS Daniel	REBOUL Jean
BANSARD Nicole	DUMAZER Romain	LOPEZ François Michel	RIEU Daniel
BAYLET René	ECHENNE Bernard	LORIOT Jean	ROCHEFORT Henri
BILLIARD Michel	FABRE Serge	LOUBATIERES Marie Madeleine	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BLARD Jean-Marie	FREREBEAU Philippe	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SAINT AUBERT Bernard
BLAYAC Jean Pierre	GALIFER René Benoit	MARTY ANE Charles	SANCHO-GARNIER Hélène
BLOTMAN Francis	GODLEWSKI Guilhem	MARY Henri	SANY Jacques
BONNEL François	GRASSET Daniel	MATHIEU-DAUDE Pierre	SEGNARBIEUX François
BOURGEOIS Jean-Marie	GUILHOU Jean-Jacques	MEYNADIER Jean	SENAC Jean-Paul
BOUSQUET Jean	GUITER Pierre	MICHEL François-Bernard	SERRE Arlette
BRUEL Jean Michel	HEDON berbard	MION Charles	SOLASSOL Claude
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MION Henri	VIDAL Jacques
			VISIER Jean Pierre

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	LE QUELLEC Alain
BLANC François	MARES Pierre
BONAFE Alain	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MESSNER Patrick
BRINGER Jacques	MILLAT Bertrand
CLAUSTRES Mireille	MONNIER Louis
DAURES Jean-Pierre	MOURAD Georges
DAUZAT Michel	PREFAUT Christian
DAVY Jean-Marc	PUJOL Rémy
DEDET Jean-Pierre	RIBSTEIN Jean
ELEDJAM Jean-Jacques	SCHVED Jean-François
GROLLEAU RAOUX Robert	SULTAN Charles
GUERRIER Bernard	TOUCHON Jacques
GUILLOT Bernard	UZIEL Alain
JONQUET Olivier	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel
LARREY Dominique	

Docteurs Emérites

PRAT Dominique
PUJOL Joseph

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive

DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale

TOUITOU Isabelle

Génétique

VANDE PERRE Philippe

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

YCHOU Marc

Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia

Hématologie ; transfusion

ASSENAT Éric

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

AVIGNON Antoine

Nutrition

AZRIA David

Cancérologie ; radiothérapie

BAGHDADLI Amaria

Pédopsychiatrie ; addictologie

BLANC Pierre

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

BORIE Frédéric

Chirurgie viscérale et digestive

BOURDIN Arnaud

Pneumologie ; addictologie

CAMBONIE Gilles

Pédiatrie

CAMU William

Neurologie

CANOVAS François

Anatomie

CAPTIER Guillaume

Anatomie

CARTRON Guillaume

Hématologie ; transfusion

CAYLA Guillaume

Cardiologie

CHANQUES Géraud

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

CORBEAU Pierre

Immunologie

COULET Bertrand

Chirurgie orthopédique et traumatologique

CUVILLON Philippe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DADURE Christophe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DAUVILLIERS Yves

Physiologie

DE TAYRAC Renaud

Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale

DE VOS John

Histologie, embryologie et cytogénétique

DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice	Physiologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MORANNE Olivier	Néphrologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie

PERNEY Pascal

Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

PRUDHOMME Michel

Anatomie

PUJOL Jean Louis

Pneumologie ; addictologie

PURPER-OUAKIL Diane

Pédopsychiatrie ; addictologie

ROGER Pascal

Anatomie et cytologie pathologiques

TRAN Tu-Anh

Pédiatrie

VERNHET Hélène

Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

BOURGIER Céline

Cancérologie; radiothérapie

CANAUD Ludovic

Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)

CAPDEVIELLE Delphine

Psychiatrie d'Adultes ; addictologie

CLARET Pierre-Géraud

Médecine d'urgence

COLOMBO Pierre-Emmanuel

Cancérologie ; radiothérapie

COSTALAT Vincent

Radiologie et imagerie médicale

DAIEN Vincent

Ophtalmologie

DORANDEU Anne

Médecine légale et droit de la santé

FAILLIE Jean-Luc

Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

FUCHS Florent

Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

GABELLE DELOUSTAL Audrey

Neurologie

GAUJOUX Viala Cécile

Rhumatologie

GODREUIL Sylvain

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

GUILPAIN Philippe

Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie

HERLIN Christian

Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie

IMMEDIATO DAIEN Claire

Rhumatologie

JACOT William

Cancérologie ; Radiothérapie

JEZIORSKI Eric

Pédiatrie

JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie

SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophtalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc



BESSIS Didier (Dermato-vénéréologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe - Echelon Exceptionnel

RICHARD Bruno	Médecine palliative
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion

MCU-PH de 1^{re} classe

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BRET Caroline	Hématologie biologique
BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MARTRILLE Laurent	Médecine légale et droit de la santé
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENECéline	Immunologie

MCU-PH de 2^{ème} classe

BERGOUGNOUX Anne	Génétique
CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénéréologie
FITENI Frédéric	Cancérologie ; radiothérapie
GOUZI Farès	Physiologie
HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
HUBERLANT Stéphanie	Gynécologie-obstétrique ; Gynécologie médicale
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique ; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques



MCU-MG de 1^{re} classe

COSTA David

OUDE ENGBERINK Agnès

MCU-MG de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

CARBONNEL François

Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale

CAMPAGNAC Jérôme

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Maitres de Conférences des Universités

Maitres de Conférences hors classe

BADIA Eric	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
CHAZAL Nathalie	Biologie cellulaire

Maitres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine	Neurosciences
BERNEX Florence	Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine	Sciences du médicament et des autres produits de santé
DELABY Constance	Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HERBET Guillaume	Neurosciences
LADRET Véronique	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien	Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel	Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent	Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme	Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie	Neurosciences
MOUTOT Gilles	Philosophie
PASSERIEUX Emilie	Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie	Histologie
RAYNAUD Fabrice	Sciences du Médicament et autres produits de santé
TAULAN Magali	Biologie Cellulaire

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
CAZAUBON Yoann	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAGNEAUX Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
DUFLOS Claire	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MARIA Alexandre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SARRABAY Guillaume	Génétique
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

PH chargés d'enseignements

ABOUKRAT Patrick	BLANCHET Catherine	COROIAN Flavia-Oana	GINIES Patrick
AKKARI Mohamed	BLATIERE Véronique	COUDRAY Sarah	GRECO Frédéric
ALRIC Jérôme	BOBBIA Xavier	CRANSAC Frédéric	GUEDJ Anne Marie
AMEDRO Pascal	BOGE Gudrun	CUNTZ Danielle	GUYON Gaël
AMOUREUX Cyril	BOURRAIN Jean Luc	DARDALHON Brigitte	HENRY Vincent
ANTOINE Valéry	BOUYABRINE Hassan	DAVID Aurore	JAMMET Patrick
ARQUIZAN Caroline	BRINGER-DEUTSCH Sophie	DE BOUTRAY Marie	JEDRYKA François
ATTALIN Vincent	BRINGUIER BRANCHEREAU Sophie	DE LA TRIBONNIÈRE Xavier	JREIGE Riad
AYRIGNAC Xavier	BRISOT Dominique	DEBIEN Blaise	KINNE Mélanie
BADR Maliha	BRONER Jonathan	DELPONT Marion	LABARIAS Coralie
BAIS Céline	CADE Stéphane	DENIS Hélène	LACAMBRE Mathieu
BARBAR Saber Davide	CAIMMI Davide Paolo	DEVILLE de PERIERE Gilles	LANG Philippe
BASSET Didier	CARR Julie	DJANIKIAN Flora	LAZERGES Cyril
BATIFOL Dominique	CARTIER César	DONNADIEU-RIGOLE Hélène	LE GUILLOU Cédric
BATTISTELLA Pascal	CASPER Thierry	FAIDHERBE Jacques	LEGLISE Marie Suzanne
BAUCHET Luc	CASSINOTTO Christophe	FATTON Brigitte	LOPEZ Régis
BENEZECH Jean-Pierre	CATHALA Philippe	FAUCHERRE Vincent	LUQUIENS Amandine
BENNYS Karim	CAZABAN Michel	FILLERON Anne	MANZANERA Cyril
BERNARD Nathalie	CHARBIT Jonathan	FITENI Frédéric	MARGUERITTE Emmanuel
BERTCHANSKY Ivan	CHEVALLIER Thierry	FOURNIER Philippe	MARTIN Lucille
BIBOULET Philippe	CHEVALLIER-MICHAUD Josyane	GAILLARD Nicolas	MATTATIA Laurent
BIRON-ANDREANI Christine	COLIN Olivier	GALMICHE Sophie	MEROUEH Fadi
BLANC Brigitte	CONSEIL Mathieu	GENY Christian	MEYER Pierre
BLANCHARD Sylvie	CORBEAU Catherine	GERONIMI Laetitia	MILESI Christophe

MORAU Estelle	SEGURET Fabienne
MOSER Camille	SENESSE Pierre
MOUSTY Eve	SKALLI El Medhi
MOUTERDE Gaël	SOLA Christelle
PANSARD Nicole	SOULLIER Camille
PERNIN Vincent	STOEBNER DELBARRE Anne
PERRIGAULT Pierre François	TEOT Luc
PEYRON Pierre-Antoine	THIRION Marina
PICARD Eric	VACHIERY-LAHAYE Florence
PICOT Marie Christine	VERNES Eric
PIERONI Laurence	VINCENT Laure
POQUET Hélène	WAGNER Laurent
PUJOL Sarah-Lise	ZERKOWSKI Laetitia
PUPIER Florence	
QUANTIN Xavier	
RAFFARD Laurence	
RAPIDO Francesca	
RIBRAULT Alice	
RICHAUD-MOREL Brigitte	
RIDOLFO Jérôme	
RIPART Sylvie	
RONGIERES Michel	
ROULET Agnès	
RUBENOVITCH Josh	
SANTONI Fannie	
SASSO Milène	
SCHULDINER Sophie	

REMERCIEMENTS :

Aux membres de mon jury,

A Monsieur le **Professeur Boris GUIU**, vous m'avez guidé et poussé à réaliser ce travail. Vos connaissances tant dans le domaine de la radiologie interventionnelle que dans le domaine universitaire sont impressionnantes et nous éclairent. J'ai l'honneur de poursuivre mon apprentissage à vos côtés, dans ce service d'excellence, j'en suis ravi.

A Monsieur le **Professeur Georges-Philippe PAGEAUX**, vous me faites l'honneur d'être membre de mon jury de thèse. Votre expertise dans le domaine de la gastro-entérologie en particulier de la Greffe hépatique permet d'élever notre travail.

A Monsieur le **Professeur Éric ASSENAT**, vous me faites l'honneur d'être membre de mon jury de thèse. Vos commentaires constructifs et avisés basés sur une expertise en oncologie hépatique nous permettent, ici, d'ancrer notre travail dans la réalité médicale du quotidien.

A Madame la **Docteur Margaux HERMIDA**, merci de m'avoir transmis la « base de données », non des moindres. Tu as été disponible, toujours rassurante et bienveillante pour me guider dans la réalisation de ce travail. Ta rigueur et ton professionnalisme te rendent indispensable au sein du service.

Chers Professeurs, cher Docteur Hermida, veuillez accepter ma sincère gratitude et reconnaissance pour votre aide.

A ma famille,

A mes parents, **Maman**, ton sourire et ta gentillesse sans nul autre pareil sont les plus belles qualités que je n'aurai jamais. Ton amour sans limite, nous a permis de grandir sereinement. **Papa**, pour ton intelligence et ton goût pour la culture. Pour nous avoir inculqué les valeurs fondatrices du sport et de la vie : l'effort, le collectif. A **mon frère** (le surdoué) et **ma sœur** (la combative), les meilleurs dont on puisse rêver, vous êtes des exemples. A **Aude, Erwann** et **Marcel**, quel plaisir de passer du temps avec vous.

A ma grand-mère, **Jane**, tu m'as tant aidé. Je crois que tu es fière de mon parcours, c'est ma façon de te dire ma reconnaissance. Je retiens ton sens de l'humour et ta vivacité d'esprit. Merci de m'inspirer ! A ma grand-mère, **Micheline**, merci de me soutenir.

A **Serge** et **Laurence**, vous m'avez accueilli et dorloté naturellement dans votre famille. Merci pour votre soutien, vos conseils et votre gentillesse.

Enfin et surtout, à **Bérengère**, c'est grâce à toi que je peux ici soutenir ce travail. Tu as su accepter certains sacrifices et m'aider plus que quiconque. Je t'en suis immensément reconnaissant. Plus encore, merci pour ton amour, ta douceur et de rendre le quotidien formidable.

A mes amis : « les copains d'abord »,

Les lacaunais, dont je tairai le nom officiel. Vous êtes ma deuxième famille, celle des « 400 coups ». Vous me supportez et c'est déjà beaucoup. Les études de médecine m'ont éloigné de notre terroir natal mais mon cœur y sera pour toujours. Merci pour votre enthousiasme, votre joie de vivre. A **Vincent** (dit « Maître Guibs » dit « Allan ») pour ton entrain, toujours là pour rigoler, je sais que je pourrai toujours compter sur toi. A **Yorick** (dit « Lloris le 1^{er} ») ta bonne « bouille » ne cesse de nous faire rire, garde là pour toujours. A **Thomas** (dit « l'abbé ») l'unique, l'indescriptible et l'authentique, que serions-nous sans toi ? A **Maxime** (dit « le grimpeur ») tu nous régales au Vargas palace et en dehors, ta générosité sans égal. A **Tristan** (dit « sarkozy ») fidèle à toi-même, un généreux de plus, tes mollets sont des exemples pour nous tous. A **Anthony** (dit « vava ») et à **Romain C** (dit « caba ») vous êtes dans la vie tel que sur un terrain de foot les piliers de notre sécurité, les patrons la défense ! A **Jordan** (dit « jojo ») le nez tordu et pourtant sacrément solide. A **Romain D** (dit « le charpentier ») pour tes accès de folie si bien cachés au premier abord (c'est-à-dire avant minuit). A mon **Benjamin** (dit « DJ ») merci d'être toi-même tout simplement, bien dans tes baskets, tu repends la bonne humeur. A **leurs chéries** qui elles aussi me supportent.

A **Bastien C**, mon copain depuis la garderie chez mamie Bernadette, puis le foot, le balltrap et j'en passe... merci pour ton soutien et ton regard bienveillant !

Aux habitants du Banès, ceux qui m'ont vu grandir et ont toujours cru en moi. **Sylvie** et **Alain Frickey** qui m'ont guidé vers ce fabuleux métier. A **Jacques Caramel** et **Odile, Michel** et **Marithé, Jeannot** et **Mireille, Alain** et **Anne** (ma nounou) : vous m'avez transmis le goût du bien vivre et de l'humour.

A ma deuxième famille en Médecine : « les copains d'Externat »,

Tout a commencé avec **Alexandre M** et **Jordan M** (« kebab chefs ? »), grâce à vous la PACES reste finalement un « bon » souvenir et c'est dire votre importance, sincèrement « merci les gars » !

A ma collocation de Grabels et amis pour toujours : **Gabriel** et **Robin**, infatigables copains. Vous m'avez porté pour le concours d'internat et nous y sommes arrivés ensemble. Je pense surtout à toutes nos folies et il ne serait pas raisonnable de les citer ici. J'en suis certain rien ne nous séparera, aux futurs grands moments que nous passerons ensemble. Merci ! Le reste de la « Ski

team », **François O.** l'homme aux milles passions, je ne sais pas quand tu dors. Toujours de bons conseils et milles anecdotes, merci ! **Pierrot M**, une mentalité en or, le copain dont on rêve tous. A **Benoit** et **Louis**, nos Lillois préférés, la larme à l'œil de vous savoir si loin. J'espère bientôt à nos côtés. A **Ugo** pour ton courage. Enfin à mon **Guillaume** (« le terrible »), tu donnes ses lettres de noblesses au mots « copain ». Beaucoup de sincérité, de rigolade et pas de chichi. Je dirai que tu es la « Maïté » de l'amitié. A ces futurs moments qui seront fait de bonne victuaille, de vélo et de bonne humeur.

Aux équipes médicales qui m'ont formé,

Le Service d'Imagerie de Saint Eloi : Je suis honoré et enchanté de travailler avec vous pour ces deux prochaines années. Merci de m'avoir enseigné l'imagerie abdominale avec patience et gentillesse. **Marie-Ange** (pour ton œil maternel), **Laure**, **Julie**, **Margaux**, et **Valentina**, le service peut dormir tranquille. **Christophe**, **Ali** et **Bachir** pour votre côté plus « rock » qui me plaît. **Carole** et **Julien**, mes premiers chefs de clinique à Saint Eloi, **Lauranne** ensuite, vous nous avez encadrés et transmis votre passion, merci. A monsieur le **Professeur Boris Guiu**.

Le Service d'Imagerie de Nîmes : **Professeur Beregi** pour votre regard sur la radiologie actuelle et future. Le service d'interventionnel est incroyable : sérénité, efficacité et amicalité, bravo. **Julien F** et **Jean G** « les patrons de l'inter » si différents et complémentaires. **Aymeric** (sache que tes cheveux sont à ton image, aucun défaut), **Alexandre** (le « duc » il connaît tout celui-là), **Tarek** (« le king »), **Philippe A** (« le plus motivé ») et **Romain P** (car nous venons du même terroir), **Asmaa** un peu de douceur au sein de l'équipe interventionnelle. Vous m'avez fait confiance, quel plaisir d'avoir appris à vos côtés ! **Taki** et **Adel**, vous êtes des grands frères pour moi ! A **Sofiane** tu nous as fait l'honneur de ton retour au soleil. A **Nadir**, **Mélinée**, **Elise**, **Serge** et à tous les autres...

Le Service d'Imagerie de Perpignan : C'est à vous que je dois ma flamme pour l'imagerie médicale. **Ana Maria**, **Sandra**, **Sabine**, **Philippe**, **Jean-Louis**, **Aymeric**, **Maxime**, **Eric**, **Geoffroy**, **Mourad**, Merci à tous !

Le Service d'Imagerie de Lapeyronie Ostéo-articulaire: **Professeur Cyteval** vous êtes une référence en matière de pédagogie. **Yann T** ton humour et ta minutie fidèle, toujours « chaud » pour une soirée. Mon ami **Chris** merci pour ton esprit vif, toujours positif, j'espère continuer à rigoler à tes côtés. A **Marie Pierre**, **Delphine**.

Le Service d'Imagerie de Lapeyronie Urgence et Viscéral : **Professeur Taourel** votre service excelle. Au **Professeur Ingrid Millet**, tes connaissances incroyables, ta disponibilité et ta proximité avec les internes, merci ! **Cécile** tu m'as toujours fait confiance, **Caro** et **Céline** deux « grandes sœurs » pour moi, **Emma**, **Claire**, **Fernanda** (« on est bien »), ce fût un honneur d'apprendre avec vous.

Le Service d'Imagerie de Pédiatrie : **Cathy**, **Magali**, **Julie**, **Stéphanie**, **Ikram**, **Charlotte**, **Jenny**, **Nancy**, **Olivier**, Merci pour votre accueil dans ce service si plaisant.

Le Service d'Imagerie d'Arnaud de Villeneuve : **Pr Vernet** pour votre apprentissage de l'imagerie Vasculaire et ma découverte de l'imagerie interventionnelle. **Juliette**, **Valérie**, **Hamid** et **Sébastien**, merci.

Aux équipes Paramédicales, merci !

A mes co-internes, « *des amis...encore !* »,

Aux co-internes les plus âgés, A mon **Willy** tu nous inspires et nous apaises. Nous partageons ensemble un amour pour le chti kawak (de préférence au soleil) et pour les petits bonheurs de la vie. A **Antoine** « leloubet, » enfin de retour après ton séjour au Canada, tu nous manquais. A **Medhi**, le plus beau gosse des internes, sincérité, gentillesse : un vrai gentleman à la Suisse. **Jess'** et **Margaux** « power girls » merci pour votre amicalité qui fait si plaisir. **Laure B** toujours à fond, **Mathilde C**. **Anne Hélène** et **Benjamin**.

Aux co-internes de promo : **Elodie**, c'est avec toi que tout a commencé, ce semestre restera gravé pour toujours. **Ugo**, **Bast** et **Quentin F**. quelle brochette, la radiologie montpellieraine n'a qu'à bien se tenir ! A mon **Maciej** l'indescriptible, il faudrait t'inventer. A **Rojo**, **Dimi** je crois que rien ne peut vous arriver, la « force tranquille ». A **Caroll**, nous nous côtoyons depuis l'externat, et te retrouver finalement en radiologie est un plaisir.

Aux co-internes plus jeunes : **Loris**, tu le sais, tu es le premier. **Quentin D**. car tu es déjà brillant. **Satcha** bravo pour tes progrès en interventionnel. **Chloé M** quel caractère, quel débit de parole, toujours là pour rendre service. Vivement que tu arrives à Saint Eloi. **Justine** timide... non uniquement lors de son premier semestre. **FLC** pour ta passion pour la neuro-radio tu me feras rire. **Nicolas H** et **Maxime P** les deux boss de la filière, ce fût un plaisir de faire le stage de pédiatrie avec vous ! **Anthony J** et **Philippe L** (machine) car nous avons passé un super semestre ensemble

et vous avez été brillants. **Azar** tu nous régales. A **Jean-Baptiste**, **Remy** et **Justine** vous avez été des premiers semestres exemplaires ! A ceux que je connais un peu moins : **Océane**, **Malek**, **Chakir**, **Celia**...

Aux co-internes inter-chu et hors filières : **Elodie S**, **Ardavan**, Le grand **Nico**, mon ami **Pierre V**, **Adrien Z**, et **Arthur H** (content que tu reviennes) vous nous avez enrichis de vos parcours différents.

Au groupe de l'internat de Perpignan : Ma collocation préférée (pour toujours) : **Valentine** et **Mathilde B** quels moments fantastiques tous ensemble, et de quelle patience vous avez fait preuve ! A mon **Anthony Martini**, toujours chaud amigo ! **Bastien J** (vivement les tours de vélo) et à **Marielle** pour votre gentillesse et votre positivité qui font du bien.

TABLE DES MATIERES :

REMERCIEMENTS :	21
PREAMBULE :	28
INTRODUCTION :	29
ARTICLE :	31
SIMPLE SUMMARY	31
ABSTRACT:	31
KEYWORDS:	31
1) INTRODUCTION:	32
2) MATERIALS AND METHODS:	32
3) RESULTS :	35
4) DISCUSSION:	44
5) CONCLUSION:	47
6) ACKNOWLEDGMENTS:	47
7) REFERENCES:	47
COMMENTAIRE :	51
ANNEXES / ILLUSTRATIONS :	57
SERMENT :	60

PREAMBULE :

Ce travail se présente sous la forme d'une thèse-article. Après une introduction rédigée en français, l'article en anglais soumis pour faire l'objet d'une publication vous sera présenté. Puis, cette thèse se clôturera par un court commentaire en français.

INTRODUCTION :

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le cinquième cancer le plus fréquent et la deuxième cause de décès liés au cancer dans le monde [1,2]. L'incidence du CHC devrait augmenter à l'avenir en raison du vieillissement de la population et de l'émergence de la stéatose hépatique (NAFLD) [3]. Le CHC constitue donc un problème de santé publique mondial majeur.

La thermo-ablation percutanée (TA) hépatique est un traitement de première ligne, validé, pour le CHC au stade très précoce et précoce : stade *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) 0/A, c'est-à-dire au maximum un CHC trifocal <3 cm, chez les patients en bonne santé (ECOG-0) et ayant une fonction hépatique bien préservée (score Child-Pugh A)) [1,4].

Les résultats après la TA ont été largement étudiés mais plutôt dans des cohortes asiatiques, et par conséquent dans un contexte de maladie hépatique principalement d'origine virale. De plus, lors de ces cohortes, la TA a été principalement réalisée sous guidage échographique uniquement, ce qui a conduit à ne sélectionner que les patients dont le CHC était à la fois visible et accessible en échographie. Malheureusement, comme après la résection hépatique, un taux élevé de récurrence à distance a été rapporté (taux cumulé de récurrence à 5 ans de 58 à 81 %) [5–10]. Les caractéristiques de la tumeur (taille, multifocalité, taux sérique d' α -foetoprotéine (AFP)) se sont avérées être des facteurs pronostiques majeurs de récurrence et de survie [5,6,8–12]. Cependant, il n'existe pas de série occidentale où le nombre de nodules de CHC a été étudié comme une variable quantitative (uni-/bi-/tri-/focal) mais uniquement comme une variable binaire/qualitative (uni- ou multi-focal).

Les directives de l'*American Association for the Study of Liver Disease* (AASLD) et de l'*European Association for the Study of the Liver* (EASL) indiquent clairement que la TA est recommandée comme traitement de première intention, même chez les candidats à la chirurgie, pour les CHC très précoces uniques (BCLC 0) [1]. Cependant, ces directives restent plus évasives en cas de petits (<3cm) CHC multifocaux. Par conséquent, les résultats de la TA dans les CHC multifocaux BCLC C A méritent d'être explorés chez les patients occidentaux, en particulier dans un contexte où la TA est appliquée sans aucun biais de sélection concernant la visibilité et l'accessibilité échographique.

Le but de cette étude était d'explorer, chez des patients occidentaux, la récurrence et la survie après la TA de petits CHC en fonction du nombre de nodules tumoraux.

Références :

- [1] Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182–236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- [3] Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet* 2018;391:1301–14. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30010-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-2).

- [4] Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma: Heimbach et al. *Hepatology* 2018;67:358–80. <https://doi.org/10.1002/hep.29086>.
- [5] Shiina S, Tateishi R, Arano T, Uchino K, Enoku K, Nakagawa H, et al. Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma: 10-Year Outcome and Prognostic Factors: *Am J Gastroenterol* 2012;107:569–77. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.425>.
- [6] N’Kontchou G, Mahamoudi A, Aout M, Ganne-Carrié N, Grando V, Coderc E, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Long-term results and prognostic factors in 235 Western patients with cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:1475–83. <https://doi.org/10.1002/hep.23181>.
- [7] Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J, et al. Early-Stage Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis: Long-term Results of Percutaneous Image-guided Radiofrequency Ablation. *Radiology* 2005;234:961–7. <https://doi.org/10.1148/radiol.2343040350>.
- [8] Rossi S, Ravetta V, Rosa L, Ghittoni G, Viera FT, Garbagnati F, et al. Repeated radiofrequency ablation for management of patients with cirrhosis with small hepatocellular carcinomas: a long-term cohort study. *Hepatol Baltim Md* 2011;53:136–47. <https://doi.org/10.1002/hep.23965>.
- [9] Lee DH, Lee JM, Lee JY, Kim SH, Yoon JH, Kim YJ, et al. Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma as First-Line Treatment: Long-term Results and Prognostic Factors in 162 Patients with Cirrhosis. *Vasc Interv Radiol* 2014;270:10.
- [10] Kim Y, Lim HK, Rhim H, Lee MW, Choi D, Lee WJ, et al. Ten-year outcomes of percutaneous radiofrequency ablation as first-line therapy of early hepatocellular carcinoma: analysis of prognostic factors. *J Hepatol* 2013;58:89–97. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.09.020>.
- [11] Doyle A, Gorgen A, Muaddi H, Aravinthan AD, Issachar A, Mironov O, et al. Outcomes of radiofrequency ablation as first-line therapy for hepatocellular carcinoma less than 3 cm in potentially transplantable patients. *J Hepatol* 2019;70:866–73. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.12.027>.
- [12] Hermida M, Cassinotto C, Piron L, Aho-Glélé S, Guillot C, Schembri V, et al. Multimodal Percutaneous Thermal Ablation of Small Hepatocellular Carcinoma: Predictive Factors of Recurrence and Survival in Western Patients. *Cancers* 2020;12:313. <https://doi.org/10.3390/cancers12020313>.

ARTICLE :

Uni-, Bi- or Tri-Focal Hepatocellular Carcinoma in Western Patients: Recurrence and Survival after Percutaneous Thermal Ablation.

SIMPLE SUMMARY:

Percutaneous thermal ablation (PTA) is a validated treatment for small (<3cm) hepatocellular carcinoma (HCC). Multifocality is usually reported as a strong pejorative factor. Yet, the current literature lacks data on the influence in Western patients of HCC nodule numbers on recurrence and survival after PTA.

From a prospective cohort of patients who underwent PTA for <3cm HCC, we retrospectively compared recurrence and survival, according to the number of nodules. We found that bi- and trifocal HCC significantly increased the risk of distant recurrence, especially very early (<6months) distant recurrence. Overall survival after PTA of trifocal HCC proved to be significantly below what was expected after a curative treatment, ranging between that of BCLC A and of BCLC B patients. Liver transplantation should certainly be considered earlier in this sub-population. Reasonable hopes come from adjuvant/neoadjuvant trials based on immunotherapies alone or in combination.

ABSTRACT:

Multifocality is usually reported as a pejorative factor after percutaneous thermal ablation (PTA) of HCC but little is known in Western series. Recurrence and survival were extracted from a prospective database of all patients who underwent PTA for ≤ 3 cm HCC. From January 2015 to April 2020, we analyzed 281 patients with unifocal (n=216), bifocal (n=46) and trifocal (n=16) HCC. PTA of bi- and tri-focal HCC resulted in a high risk of very early (<6months) distant recurrence (38.8% and 50%, respectively). Median RFS was 23.3months (95%CI:18.6-30.4), 7.7months (95%CI:5.1-11.43, $p=0.002$) and 5.2months (95%CI:3-12.3, $p=0.015$) respectively for uni-, bi- and tri-focal HCC group. In multivariate analysis, both bifocal (HR=2.46, $p<0.001$) and trifocal (HR=2.70, $p=0.021$) vs. unifocal HCC independently predicted shorter RFS. Median OS in trifocal HCC group was 30.3months [95CI:19.3-not reached]. Trifocal vs. unifocal HCC independently predicted shorter OS (HR=3.30, $p=0.008$), whereas bifocal vs. unifocal HCC did not ($p=0.27$). Naïve patient (HR=0.42, $p=0.007$), AFP>100ng/ml (HR=3.03, $p=0.008$), MELD>9 (HR=2.84, $p=0.001$) and steatotic HCC (HR=0.12, $p=0.038$) were also independent predictors of OS. In conclusion, multifocal HCCs in a Western population have a dramatically increased risk of distant recurrence. OS after PTA of trifocal HCC is significantly below what was expected after a curative treatment.

KEYWORDS:

Liver cancer, metastasis, prognosis, radiofrequency ablation, microwave ablation.

1) INTRODUCTION:

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the fifth most common cancer and the second most frequent cause of cancer-related death globally [1,2]. HCC-incidence, which is expected to increase in the future due to the aging of the population and to the emergence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [3], is a major global health problem.

Percutaneous thermal ablation (PTA) is a validated first-line treatment for very early and early HCC, corresponding to Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) 0/A patients, i.e., up to trifocal HCC <3 cm, in patients with good health status (Eastern Cooperative Oncology Group ECOG-0) and well-preserved liver function (Child-Pugh A class)) [1,4].

Outcomes after PTA were extensively investigated in Asian cohorts ie., in a context of predominant viral-induced liver disease. In these cohorts, PTA was mainly performed using ultrasonography (US) guidance alone, leading to select only those patients with HCC both visible and accessible under US. As after resection, a high-rate of 5-year cumulative distant recurrence was reported (58 to 81%) [5–10]. Even though tumor characteristics (size, multifocality, serum α -fetoprotein (AFP) level) were shown as strong predictors of recurrence and survival [5,6,9–12] in this HCC population, little is known in Western series where the number of HCC nodules has only been studied as a binary variable (uni- vs. multi-focal) [6,7,9,12].

The American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) and the European Association for the Study of the Liver (EASL) guidelines clearly indicate that PTA is recommended as first-line therapy for very-early solitary HCC (BCLC 0), even in surgical candidates [1]. However, these guidelines remain more elusive in case of small multifocal HCCs. Therefore, the results of PTA in BCLC 0-A multifocal HCCs are worth exploring in Western patients, especially in a context where PTA is applied without any selection bias regarding US visibility/ accessibility.

The aim of this study was to explore recurrence and survival after PTA of small HCCs in Western patients, according to the number of tumor nodules.

2) MATERIALS AND METHODS:

2.1) Design and Ethics:

We conducted a retrospective study based on a prospective database of all the patients who underwent PTA for HCC at our institution. This study was approved by our institutional review board (NCT03428321 [www.clinicaltrials.gov]) and written informed consent for both the procedure and the prospective anonymized data collection was obtained from all patients.

2.2) Patients and tumor data:

Inclusion criteria were: (a) adults undergoing PTA for 1-3 nodules of HCC diagnosed by either biopsy or imaging criteria according to EASL/AASLD guidelines [1,4]. Treatment by PTA was decided during our bi-weekly multidisciplinary meeting on liver tumors, which gathered interventional radiologists, liver surgeons, oncologists, hepatologists and radiation oncologists. PTA was considered a first-line option according to Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) criteria for *BCLC 0-A* patients [3]; (b) Child-Pugh score <B8; (c) World Health Organization performance status 0 or 1; (d) prothrombin time ratio >50%, (e) and platelet count higher than 50 G/L.

Exclusion criteria were: HCC >30mm, follow-up<3 months, peri-hilar tumor, history of biliary-digestive anastomosis or endoscopic sphincterotomy; combined treatment with embolization or chemoembolization.

The following patient and liver characteristics were collected: age, sex, body mass index (BMI), diabetes mellitus, cirrhosis (defined as typical hepatic dysmorphia on imaging, or by non-invasive evaluation of fibrosis, or by histological analysis of liver biopsy; patients were considered noncirrhotic based on liver biopsy or non-invasive evaluation of fibrosis; the others were considered undetermined) and cause of cirrhosis, biological markers (including alpha-fetoprotein (AFP) level), Child-Pugh and MELD scores, Albumin-Bilirubin (ALBI) score. All patients underwent baseline liver magnetic resonance (MR) scans. The presence of steatosis and the amount of liver fat content was assessed on chemical-shift gradient-echo imaging [13]. The anaesthesiologist evaluated American Society of Anaesthesiologists physical status score (ASA). Tumor characteristics were also noted: number of HCC nodule(s), size of largest lesion, and the steatotic or non-steatotic nature of HCC (defined as signal intensity loss on opposed-phase compared with in-phase gradient echo images for at least one HCC nodule).

2.3) Percutaneous thermal ablation:

All procedures were done under general anaesthesia in a multimodality interventional suite incorporating an Angio-CT system (Infinix-I 4DCT, Canon Medical Systems, Tokyo, Japan) and an ultrasound machine (Logiq E9, General Electric, Milwaukee, USA). PTA was performed by four interventional radiologists (5-15 years of expertise in liver PTA) using radiofrequency or microwave device, depending on the operator's choice. It was intended to have a 5-10mm ablation margin all around the tumor. Ultrasonography (US) was the first-line guidance modality. Our approach was multimodal [12] so that no case was excluded for technical reasons (tumor location, visibility, etc.). When the tumor was not visible or accessible under US, we used intra-arterial tumor tagging by ethiodized oil (Lipiodol, Guerbet, France) and CT guidance. In addition, techniques such as carbo-dissection or hydro-dissection were used whenever necessary to prevent collateral damage on at-risk anatomical structures closed to the tumor(s) [12]. Contrast-enhanced CT (portal phase) was performed immediately after the procedure both to evaluate the ablation zone (i.e.,

the area of low attenuation) and to detect post procedural complications. Patients were discharged at Day 1, except when a complication occurred.

2.4) Follow-up and outcomes:

Complications were recorded according to Society of Interventional Radiology (SIR) guidelines [14]. SIR-A complications considered as minor and/or subjective without any consequence were not routinely collected.

Clinical, biological evaluations (including AFP level and liver function test), and imaging follow-up were performed 6 weeks after PTA and then every 3 months. Imaging included contrast-enhanced MRI (except in very rare cases of incompatible pacemaker or claustrophobia, for whom quadriphasic contrast-enhanced CT was conducted instead) and a chest CT-scan every 6 months.

Local tumor progression (LTP) was defined as any growing or enhanced tumor focus within, or at the edge (direct contact) of, the ablation zone, after complete ablation documented by at least one MRI. Distant recurrence was the emergence of one or several new HCCs not adjacent to the ablation zone or of any extra-hepatic recurrence (diagnosed by either biopsy or imaging follow-up).

For each patient, the first three occurrences of both LTP and distant recurrences were recorded. For each recurrence, tumor number, size of largest lesion, vascular invasion, the presence of extra-hepatic metastases and AFP serum level were systematically collected.

2.5) Statistical analysis:

The continuous variables were described using means $\pm$ standard deviation (SD) for those normally distributed and medians and interquartile range (IQR) for those not normally distributed. Variables were compared with the Fischer's exact test or the Kruskal-Wallis test, as appropriate.

Time-to-distant recurrence was defined from PTA to the first distant recurrence. Recurrence free survival (RFS) was defined as the time from PTA to the first recurrence, death or to last follow-up. Overall survival (OS) was defined as the time from PTA to death (all causes). Median follow-up with its 95%CI was calculated using the reverse Kaplan-Meier method. Covariates associated with OS, RFS and time-to-distant recurrence were explored using Cox proportional-hazards models. For all time-to-event analyses (i.e., OS, RFS, time-to-distant recurrence), patients who underwent liver transplantation were censored at transplantation date to take into account this competing risk. Multivariate Cox models for RFS and OS were constructed by including significant variables by univariate analysis. A robust variance estimator was used systematically. Log-linearity was checked using fractional polynomials.

We also analyzed covariates associated with the occurrence of very early (i.e., <6 months) distant recurrence by using logistic regression model. For each multivariate Cox model, we evaluated the Akaike information criterion (AIC) for goodness of fit and Harrell's C-statistic for discrimination (where no predictive discrimination would have a Harrell's C index of 0.5 and perfect separation of patients, a Harrell's C index of 1.0). For multivariate logistic regression models, the area under the ROC (AUROC) curve was computed to capture the predicting ability of the model. All multivariate models were internally validated using bootstrapping (200 replications).

All analyses were performed with the Stata software, version 17 (Stata corporation, College Station, TX, USA). A p-value <0.05 was considered significant.

3) RESULTS :

3.1) Patient characteristics (**Fig 1**):

From January 2015 to April 2020, we included 301 patients who underwent PTA for small HCC. Twenty patients were excluded due to: combined treatment with transarterial (chemo)embolization (TACE) (n=17), tumor size >30mm (n=2), metastatic progression discovered at PTA day (n=1). Finally, we analyzed 281 patients, among whom 216 had unifocal HCC, 46, bifocal and 16, trifocal.

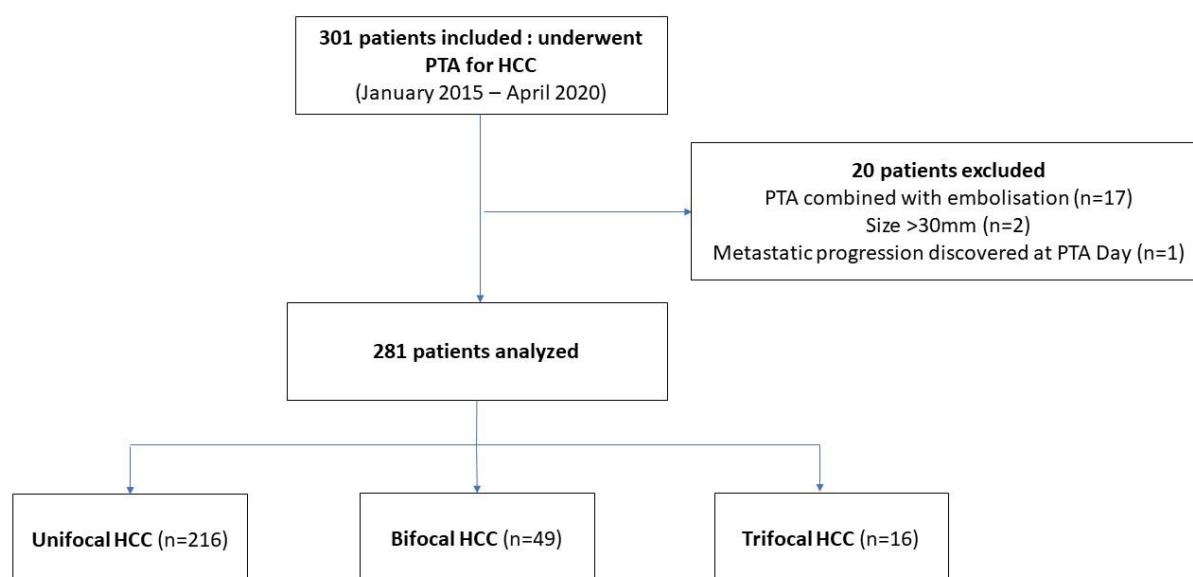


Figure 1. Flowchart.

Baseline characteristics of patient, liver, tumor(s), and PTA technique are collected in **Table 1** and did not differ between uni-, bi- and tri-focal HCCs, except with respect to the presence of steatotic HCC (more

frequent in unifocal HCC). Globally, median age was 65 years [IQR 59-72] and 225/281 (80.1 %) were men. Nearly half (138, 49.1%) were HCC-naïve. Alcohol abuse was noted in 56.5% of patients (either alone or in addition to viral hepatitis). Cirrhosis was detected in 258 patients (91.8%). Nevertheless, liver function was well-preserved (97.5% were Child-Pugh A, median MELD score was 8 [IQR 7-10]). Radiofrequency ablation was used in 122 patients (43.4%), microwave ablation in 159 patients (56.6%). Guidance imaging modality was ultrasonography in 52.3 % of cases.

Table 1: Baseline characteristics of patients with HCC treated by PTA

Variables	Global	Unifocal	Bifocal	Trifocal	P value
Patients	281	216	49	16	
Age (median (IQR) years)	65 (59-72)	66 (60-73)	63 (57-69)	58.5 (52.5-65.5)	0.082
Sex (n, %)					
Male	225 (80.07)	170 (78.70)	42 (85.71)	13 (81.25)	0.568
Female	56 (19.93)	46 (21.30)	7 (14.29)	3 (18.75)	
ASA score (n, %)					0.253
1-2	146 (51.96)	110 (50.92)	30 (61.22)	6 (37.50)	
3-4	135 (48.04)	106 (49.08)	19 (38.78)	10 (62.50)	
Diabetes (n, %)					0.534
No	170 (60.50)	124 (57.41)	33 (67.35)	13 (81.25)	
Yes	111 (39.50)	92 (42.59)	16 (32.65)	3 (18.75)	
Metformin treatment (n, %)	52 (18.51)	43 (19.91)	7 (14.29)	2 (12.50)	0.627
Statin treatment (n, %)	49 (17.44)	40 (18.52)	8 (16.33)	1 (6.25)	0.648
BMI (median (IQR) kg/m²)	27 (24-30)	27 (24-30)	27 (24-31)	27 (24-29.5)	0.399
Prior treatment for HCC (n, %)					0.264
Naïve patient	138 (49.11)	106 (49.07)	27 (55.10)	5 (31.25)	
Yes	143 (50.89)	110 (50.93)	22 (44.90)	11 (68.75)	
PTA (in medical history)	58 (20.64)	49 (22.69)	6 (12.24)	3 (18.75)	
Liver disease					
Cirrhosis (n, %)					1.000
No	23 (8.19)	18 (8.33)	4 (8.16)	1 (6.25)	
Yes	258 (91.81)	198 (91.67)	45 (91.84)	15 (93.75)	
Causes for hepatopathy (n, %)					0.23
Alcohol	115 (40.9)	83 (38.4)	25 (51)	7 (43.8)	
Viral hepatitis or mixed	113 (40.2)	88 (40.7)	19 (38.8)	6 (37.5)	
NASH	41 (14.6)	36 (16.7)	2 (4.1)	3 (18.7)	
Hemochromatosis and others	12 (4.3)	9 (4.2)	3 (6.1)	0 (0)	
Steatosis (n, %)					0.430
Absent	176 (64.23)	138 (65.71)	30 (62.50)	8 (50.00)	
Present	98 (35.77)	72 (34.29)	18 (37.50)	8 (50.00)	
MR quantification (median (IQR) %)	3 (2-6)	3 (2-6)	3 (2-6)	5 (3-10)	0.547
Child-Pugh class					0.511
A5	235 (83.6)	183 (84.7)	39 (79.6)	13 (81.2)	
A6	39 (13.9)	27 (12.5)	9 (18.4)	3 (18.8)	
B7	7 (2.5)	7 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	
MELD score (median (IQR))	8 (7-10)	8 (7-10)	10 (7-13)	8.5 (8-10)	0.144

MELD score > 9	95 (33.81)	68 (31.48)	20 (40.82)	7 (43.75)	0.300
Laboratory data (median (IQR))					
AFP (ng/ml)	5.2 (7.7)	4.7 (6.3)	7.6 (20.8)	7.7 (12.4)	0.094
Total bilirubin (μmol/l)	11 (10.2)	11 (9.6)	12 (9)	12 (13.1)	0.368
Albumin (g/l)	41 (6)	41 (6)	40 (6)	41.5 (6.5)	0.707
Prothrombin activity (%)	85 (23)	86 (22)	78 (23)	84 (23.5)	0.102
Platelet count (x10/mm³)	124 (91)	132 (96)	100.5 (116.5)	100.5 (116.5)	0.231
Platelet count ≤90000/ mm³ (n, %)	96 (34.16)	66 (30.56)	22 (44.90)	8 (50.00)	0.063
Neutrophils (x10/mm³)	3.28 (1.63)	3.32 (1.59)	3.16 (1.85)	3.65 (2.51)	0.813
Lymphocytes (x10/mm³)	1.42 (0.91)	1.41 (0.92)	1.42 (0.95)	1.65 (1.19)	0.879
Monocytes (x10/mm³)	0.51 (0.27)	0.52 (0.28)	0.49 (0.22)	0.56 (0.24)	0.812
Creatinine (μmol/l)	75 (28)	76.5 (29)	71 (18.40)	66.5 (26)	0.057
ALBI score					0.839
1	179 (66.54)	139 (67.48)	30 (63.83)	10 (62.50)	
2	90 (33.46)	67 (32.52)	17 (36.17)	6 (37.50)	
HCC					
Size of the largest nodule (median (IQR) mm)	16 (13-20)	15 (12-20)	17 (13-20)	17 (16-21)	0.099
Tumor size <20mm (n, %)	197 (70.11)	154 (71.30)	32 (65.31)	11 (68.75)	0.696
Steatotic HCC (n, %)	57 (22.27)	51 (25.63)	4 (9.30)	2 (14.29)	0.046
PTA					
PTA modality (n, %)					0.857
Radiofrequency	122 (43.42)	92 (42.59)	23 (46.94)	7 (43.75)	
Microwave	159 (56.58)	124 (57.41)	26 (53.06)	9 (56.25)	
Imaging guidance (n, %)					0.369
Ultrasonography guidance	147 (52.31)	119 (55.09)	21 (42.86)	7 (43.75)	
CT guidance	130 (46.26)	93 (43.06)	28 (57.14)	9 (56.25)	

Abbreviations: PTA, percutaneous thermal ablation; IQR, interquartile range; ASA, American Society of Anaesthesiologists; BMI, body mass index; HCC, hepatocellular carcinoma; NASH, non-alcoholic steatohepatitis; MR, magnetic resonance imaging; MELD, model for end-stage liver disease; AFP, alpha fetoprotein; ALBI, albumin-bilirubin; HCC, hepatocellular carcinoma; CT, computed tomography

3.2) Follow-up and events:

Remarkably, no patient was lost to follow-up over the study period. The median follow-up in the whole cohort was 36.6 months (95% CI: 33.0-41.0) and did not differ between uni-, bi-, and tri-focal HCC groups. Complications (SIR B-E) occurred in 17 patients (6.05%), without significant difference between groups. No PTA-related death, needle track seeding, or liver abscess was reported. Fifty-four patients (19.2%) presented LTP during follow-up, but LTP occurrence did not differ between the three groups ($p=0.129$). During follow-up, 31 patients (11%) underwent liver transplantation and 72 patients (25.6%) died.

3.3) Distant recurrence:

During follow-up, 145 patients (51.6%) developed at least one distant recurrence. Distant recurrence occurred in 94 patients (43.5%) with unifocal, 37 patients (75.5%) with bifocal and 14 patients (87.5%) with trifocal HCC ($p < 0.001$).

The 6-month, 1-, 2- and 3-year cumulative distant recurrence rates were 17.9% (95%CI: 13.9 – 22.1%), 32% (95%CI: 26.8-38%), 47.8% (95%CI: 41.6-54.4%) and 57.7% (95%CI: 50.7-64.9%), respectively, in the whole cohort.

The 6-month, 1-, 2- and 3-year cumulative distant recurrence rates for uni-, bi- and tri-focal groups are listed in **Table 2**.

Table 2. Cumulative distant recurrence rate per year.

Cumulative distant recurrence rate per year	Unifocal	Bifocal	Trifocal
6-Month	10.7% (95%CI: 7.3-15.7)	38.8% (95%CI: 26.8-53.8)	50% (95%CI: 29-75.5)
1-year	21.8% (95%CI: 16.8-28.1%)	61.9% (95%CI: 48.5-75.4%)	68.8% (95%CI: 46.4-88.6%)
2-year	39.4% (95%CI: 32.6-47.1%)	72.9% (95%CI: 58.9-85.2%)	81.3% (95%CI: 59.8-95.4%)
3-year	51.1% (95%CI: 43-59.7%)	72.9% (95%CI: 58.9-85.2%)	81.3% (95%CI: 59.8-95.4%)

Median time-to-distant-recurrence for the whole cohort was 29.8 months (95%CI: 21-36.2). Median time-to-distant-recurrence was 34.3 months (95%CI: 29.8-46.9) for unifocal HCC, 8.5 months (95%CI: 5.1-12.1) for bifocal HCC (vs. unifocal, $p < 0.001$) and 5.3 months (95%CI: 3-12.3) for trifocal HCC (vs. unifocal, $p < 0.001$), respectively (**Figure 2**).

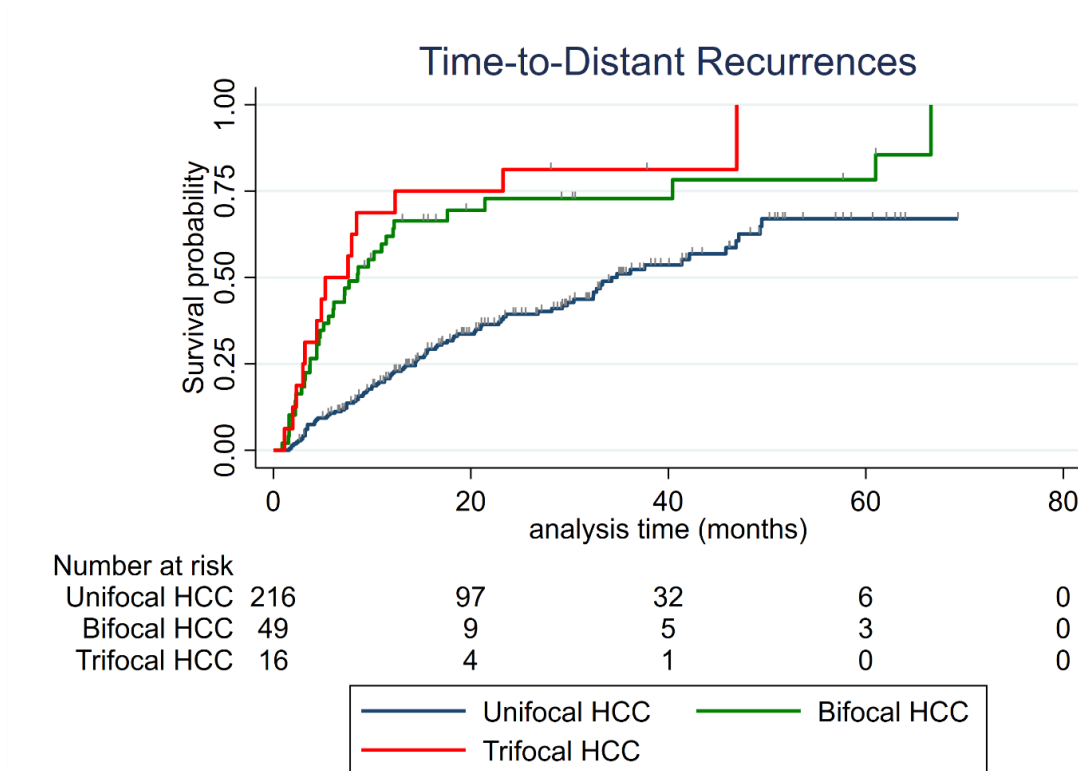


Figure 2: time-to-recurrence according to the number of HCC nodule(s).

Variables independently associated with the occurrence of very early (<6 months) distant recurrence in multivariate logistic regression analysis were bifocal vs unifocal (OR=5.16, $p<0.001$), trifocal vs unifocal HCC (OR=7.18, $p=0.002$), AFP>100ng/ml (OR=16.6, $p<0.001$) and HCC-naïve patient (OR=0.26, $p=0.001$). These results were internally validated using bootstrapping. In addition, the predicting ability of the multivariate model was high (AUROC = 0.8).

The patterns of the first distant recurrence were examined in **Table 3**.

Table 3: Characteristics of the first distant recurrence.

Characteristics of the 1st Distant recurrence	unifocal	bifocal	trifocal	P value
Tumor number recurrence ≤ 3	64/93 (68.8%)	29/37 (78.4%)	9/14 (64.3%)	0.5
Portal vein invasion or extra-hepatic metastasis	13/93 (14%)	5/37 (13.5%)	2/14 (14.3%)	0.82
Size of the largest nodule (mm)	14 (11 – 18)	14 (12 – 19)	13 (10 – 16)	0.59
AFP (ng/ml)	4.7 (3 – 10.3)	7.7 (4 – 31.9)	6.3 (4 – 13.1)	0.49
Non-Curative treatment*	42.4%	36.2%	38.5%	0.71

Numbers are ratio (percentages) or median (IQR). *Non-curative treatment was defined according BCLC [3] as trans-arterial chemoembolization, selective internal radiation therapy, systemic therapy or best supportive care

The number of HCC nodule(s), their maximal diameter, AFP serum level, as well as the occurrence of portal vein invasion or extra-hepatic metastasis did not differ between groups. Globally, no curative treatment could be applied in 40.4% of cases, without any difference between groups.

3.4) Recurrence free survival (RFS):

As depicted in **Figure 3**, the median RFS of the whole cohort was 18.6 months (95%CI: 15.6-23.6). Median RFS was 23.3 months (95%CI: 18.6-30.4) for unifocal HCC group; 7.7 months (95%CI: 5.1-11.43) for bifocal HCC group (vs unifocal $p=0.002$) and 5.2 months (95%CI: 3-12.3) for trifocal HCC group (vs unifocal $p=0.015$).

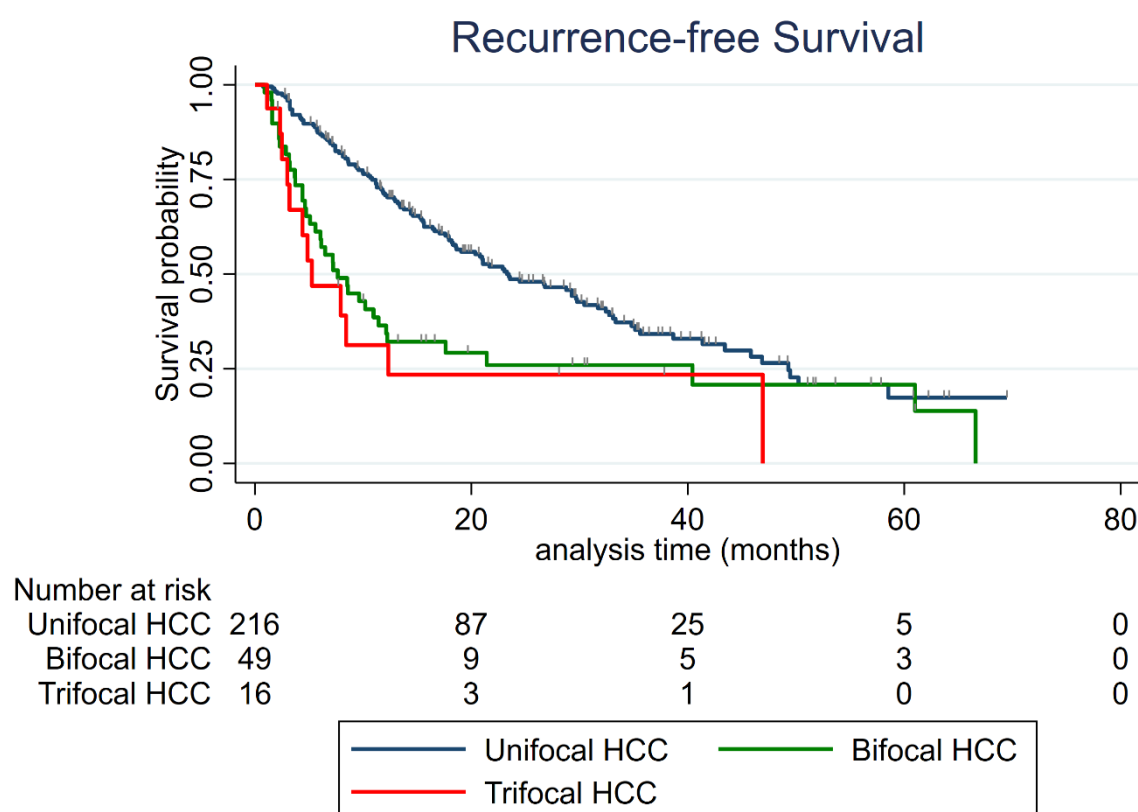


Figure 3: Recurrence Free Survival according to the number of HCC nodules.

Factors associated with RFS in univariate analysis are listed in **Table 4**. In multivariate analysis, bifocal vs. unifocal (HR=2.46, $p<0.001$), trifocal vs. unifocal HCC (HR=2.70, $p=0.021$), HCC-naïve patient (HR=0.46,

$p < 0.001$) and AFP > 100 ng/ml (HR = 3.31, $p < 0.001$) independently predicted shorter RFS. These results were internally validated using bootstrapping.

Table 4. Univariate and multivariate Cox regression models to predict RFS (*per patient analysis*)

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis		Bootstrapping (200 replications)	
	Hazard ratio (95% CI)	P value	Hazard ratio (95% CI)	P value	Hazard ratio (95% CI)	P value
Patients						
Age	1.0 (0.99-1.02)	0.65				
Sex female vs male	0.82 (0.58-1.17)	0.28				
Body Mass Index	0.99 (0.96-1.02)	0.36				
ASA (>2 vs. ≤2)	0.92 (0.68-1.23)	0.56				
Diabetes	0.90 (0.67-1.22)	0.52				
Metformin treatment	0.79 (0.51-1.22)	0.29				
Statin treatment	1.05 (0.71-1.56)	0.79				
Treatment-naïve patient	0.48 (0.36-0.66)	<0.001	0.46 (0.32-0.65)	<0.001	0.46 (0.31-0.67)	<0.001
Cirrhosis	1.23 (0.67-2.28)	0.50				
Child-Pugh (B vs. A)	1.63 (0.79-3.36)	0.19				
Cause of liver disease (vs. alcohol)						
Viral hepatitis or mixed	0.82 (0.56-1.18)	0.28				
Hemochromatosis and others	0.82 (0.38-1.76)	0.61				
NASH	0.52 (0.32-0.84)	0.007	0.67 (0.37-1.22)	0.190	0.67 (0.34-1.32)	0.245
Steatosis	1.09 (0.80-1.49)	0.59				
Laboratory Data						
AFP ≥100 vs <100 ng/mL	3.27 (1.63-6.55)	0.001	3.31 (1.87-5.87)	<0.001	3.31 (1.70-6.45)	<0.001
AFP (per unit)	1.0 (1.0-1.0)	<0.001				
Prothrombin time	1.0 (0.98-1.01)	0.56				
Platelet count	1.0 (1.0-1.0)	0.81				
Albumin	0.97 (0.94-1.00)	0.057				
Bilirubin	1.02 (1.0-1.03)	0.11				
Creatinine	1.0 (1.0-1.0)	0.97				
MELD (>9 vs. ≤9)	1.17 (0.86-1.59)	0.33				
ALBI score 2 VS 1	1.33 (0.97-1.82)	0.07				
HCC						
Bifocal HCC (vs unifocal)	1.98 (1.27-3.06)	0.002	2.46 (1.60-3.77)	<0.001	2.46 (1.53-3.96)	<0.001
Trifocal HCC (vs unifocal)	2.50 (1.19-5.23)	0.015	2.70 (1.16-6.29)	0.021	2.70 (1.02-7.08)	0.044
Tumor size <2 vs ≥2 cm	0.99 (0.73-1.35)	0.968				
Steatotic HCC	0.59 (0.39-0.88)	0.011	0.81 (0.52-1.26)	0.35	0.81 (0.51-1.28)	0.364
PTA						
PTA modality: MWA vs RF	1.1 (0.81-1.48)	0.54				
PTA imaging guidance: US vs CT	0.96 (0.71-1.30)	0.81				
Harrell's C statistic: 0.69						
AIC : 1256.97						

Abbreviations: CI, confidence interval; MWA, microwave ablation; RF, radiofrequency ablation; US, ultrasonography; CT, computed tomography; AIC, Akaike information criterion.

3.5) Overall survival (OS):

During follow-up, 52 patients (24.1%) with unifocal, 11 patients (22.5%) with bifocal and 9 patients (56.3%) with trifocal HCC died ($p=0.025$). Death was related to HCC progression in 22/52 (42.3%) unifocal, 9/11 (81.8%) bifocal and 8/9 (88.9%) with trifocal HCC patients ($p=0.005$).

The 1-, 2- and 3-year overall survival rates were 96.9% (95%CI :93.9-98.5%), 83.9% (95%CI: 78.3-88.2%) and 74.7% (95%CI: 67.7-80.4), respectively, in the whole series.

The 1-, 2- and 3-year overall survival rates for each group of uni-, bi- and tri-focal HCC patients are listed in **Table 6**.

Table 6. Overall survival per year for each uni-, bi-, tri-focal group.

Overall Survival rate per year	Unifocal	Bifocal	Trifocal
1-year	98% (95%CI: 94.8-99.2%)	91.4% (95%CI: 78.7-96.7%)	100% (95CI: not evaluable)
2-year	85.3% (95%CI: 78.9-89.9%)	81.1% (95%CI: 65.6-90.1%)	78%.6 (95%CI: 47.3-92.5%)
3-year	77.9% (95%CI: 70.3-83.9%)	76.3% (95%CI: 58.1-87.5%)	27.5 % (95%CI: 4.4-58.6%)

The median OS was not reached for all groups, except for trifocal HCCs (30.3 months [95CI:19.3-not reached]) (**Figure 4**). Factors associated with OS in uni- and multi-variate analysis are listed in **Table 7**. Trifocal vs. unifocal HCC was independently associated with shorter OS (HR=3.30 (95%CI: 1.37-8.02) $p=0.008$), whereas bifocal vs. unifocal HCC was not (HR=1.60 (95%CI: 0.69-3.72) $p=0.27$). Naïve patient (HR=0.42, $p=0.007$), AFP>100ng/ml (HR=3.03, $p=0.008$), MELD >9 (HR=2.84, $p=0.001$) and steatotic HCC (HR=0.12, $p=0.038$) were also found as independent predictors of overall survival. The predicting ability of the multivariate model was high (Harrel's C index = 0.79). The results were internally validated using bootstrapping, except for those related to steatotic HCC.

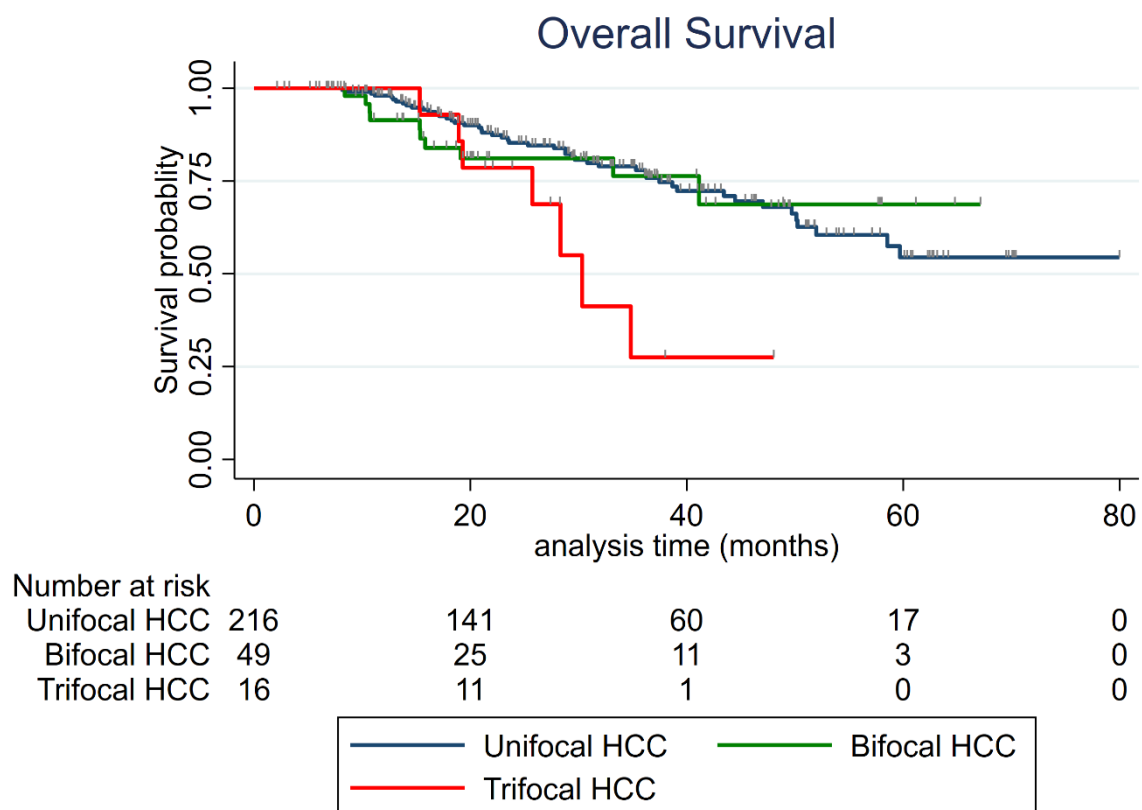


Figure 4: Overall survival according to the number of HCC nodules.

Table 7. Univariate and multivariate Cox regression models to predict OS (*per patient Analysis*)

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis		Bootstrapping (200 replications)	
	Hazard ratio (95% CI)	P value	Hazard ratio (95% CI)	P value	Hazard ratio (95% CI)	P value
Patients						
Age	1.01 (0.99-1.04)	0.25				
Sex female vs male	0.67 (0.35-1.29)	0.23				
Body Mass Index	1.02 (0.97-1.07)	0.48				
ASA (>2 vs. ≤2)	1.79 (1.10-2.95)	0.020	1.14 (0.76-2.78)	0.25	1.46 (0.67-3.18)	0.34
Diabetes	1.53 (0.94-2.48)	0.09				
Metformin treatment	1.0 (0.49-2.0)	1.0				
Statin treatment	1.44 (0.83-2.49)	0.190				
Treatment-naïve patient	0.59 (0.36-0.98)	0.041	0.42 (0.22-0.79)	0.007	0.42 (0.2-0.85)	0.017
Local recurrence	1.12 (0.65-1.93)	0.67				
Distant Recurrence	1.50 (0.90-2.52)	0.12				
Non-Transplantable Recurrence	4.78 (2.66-8.58)	<0.001				
Cirrhosis	1.0 (0.46-2.1)	0.99				
Child-Pugh (B vs. A)	2.24 (0.47-10.62)	0.31				
Cause of liver disease (vs. alcohol)						
Viral hepatitis or mixed	0.85 (0.47-1.53)	0.59				

Hemochromatosis and others	0.24 (0.03-1.7)	0.15				
NASH	0.71 (0.33-1.52)	0.38				
Steatosis	1.08 (0.65-1.8)	0.76				
AFP ≥100 vs <100ng/mL	4.36 (2.12-8.96)	<0.001	3.03 (1.33-6.91)	0.008	3.03 (1.1-8.37)	0.032
AFP (per unit)	1.002 (1.001-1.003)	<0.001				
Prothrombin time	0.97 (0.96-0.99)	<0.001				
Albumin	0.93 (0.88-0.98)	0.006				
Bilirubin	1.04 (1.00-1.07)	0.026				
Creatinine	1.01 (1.00-1.01)	0.001				
MELD (>9 vs. ≤9)	2.28 (1.40-3.73)	0.001	2.84 (1.54-5.26)	0.001	2.84 (1.46-5.53)	0.002
ALBI score 2 VS 1	1.48 (0.88-2.46)	0.14				
HCC						
Bifocal HCC (vs unifocal)	1.1 (0.53-2.25)	0.80	1.60 (0.69-3.72)	0.27	1.60 (0.66-3.92)	0.30
Trifocal HCC (vs unifocal)	2.75 (1.34-5.63)	0.006	3.30 (1.36-8.02)	0.008	3.31 (1.15-9.49)	0.026
Tumor size <2cm (vs [2-3]cm)	1.07 (0.64-1.79)	0.790				
Steatotic HCC	0.18 (0.056-0.56)	0.003	0.12 (0.01-0.89)	0.038	0.12 (3.2 ^-18-4.3^15)	0.912
PTA						
PTA modality: MWA vs RF	1.34 (0.82-2.2)	0.24				
PTA imaging guidance US vs CT	0.75 (0.48-1.24)	0.26				
Harrell's C statistic: 0.79 AIC : 356.36						

4) DISCUSSION:

Although PTA is a clearly-validated treatment of BCLC 0-A HCC, data are lacking in the literature with respect to the impact on the outcome of the number of HCC nodules in Western patients, who mainly present non-viral liver disease. The occurrence of distant recurrence was three times higher in bi-/ tri-focal versus unifocal (the 1-year cumulative distant recurrence rates were 21.8%, 61.9% and 68.8%, for uni-, bi-, and tri-focal HCC respectively). PTA of bi- and tri-focal HCC resulted in a high risk of very early (<6 months) distant recurrence (38.8% and 50%, respectively). In a context of curative treatment, trifocal HCC patients exhibited short OS (27.5% at 3 years), by contrast with the OS reported for uni- and bi-focal HCC groups.

Most cohorts [5,10,15–21] reporting on PTA for early-stage HCC come from Asia, where viral cirrhosis represents around 80% of liver disease, by contrast with the Western population, whose cirrhosis is mainly due to alcohol (57% of alcohol-induced liver disease, 25% of viral cirrhosis and 15% of NASH in our series). Higher mortality and recurrence rates are observed in patients with alcohol-related HCC, compared to viral aetiology [22]. Among Asian series, only few [16,18,19,23] described the outcomes after PTA according to the number of HCC nodules. In a large Japanese cohort study, Shiina et al. (6) revealed that multifocal HCC was significantly related to distant recurrence (HR= 1.36 (95%CI: 1.16 – 1.59)) and shorter survival (the 5-year overall survival was 54.4% for multifocal HCC, compared to 64.6% for unifocal), but their analysis did not discriminate between bi- and tri-focal HCC. Moreover, in most studies[5–10,21], PTA

was performed under ultrasonography (US) guidance alone, whereas 45-54% of HCC candidates to PTA are invisible or inconspicuous under US [10,24], thereby leading to considerable selection bias. Here, we used a multimodal strategy (ultrasonography, CT scan with or without tumor tagging) to address all small HCC cases, and only considered central location as a technical contraindication. This strategy is likely to become the reference method [12,25].

In our series, time-to-distant-recurrence strongly differed between uni-, bi- and tri-focal HCC groups (34.3 months, 8.5 months and 5.3 months, respectively). Not surprisingly, this translated into significant differences in RFS (23.3 months, 7.7 months, and 5.2 months, respectively). In 2019, Sempokuya and Wong [26] demonstrated that HCC patients who survived over 10 years after a curative treatment (liver transplantation, resection or ablation) had a mean time to first recurrence of 57.1 months versus 15.3 months for those who did not survive. Classically, early HCC relapse (within 2 years) is considered as a metastatic phenomenon, whereas late relapse rather represents *de novo* carcinogenesis [27]. Tabrizian P et al. [28] reported that a time from resection to first HCC recurrence < 1 year was associated with shorter survival (in 356 patients who developed recurrence, the median survival was 14.3 months for those who developed recurrence before 1-year post-resection versus 28.7 months for those who developed recurrence 1-2 years after resection $p < 0.001$). Tabrizian P et al. chose a 1-year cut-off because it was previously used in other cancers such as colorectal liver metastases [29,30]. A recurrence of one year, which can certainly be considered as early recurrence, frequently occurred in multifocal HCCs in our series (61.9% and 68.8% in bi- and tri-focal HCC, respectively). We aimed to apply a more stringent approach by looking at very early (<6 months) distant recurrence. In the trifocal HCC group, 50% of patients had already relapsed at 6 months after PTA (compared to 11% and 39% for uni- and bi-focal HCC, respectively), certainly revealing a dramatic rate of occult (i.e., radiologically-undetected) metastases. In 2018, based on 3696 patients from the United States who underwent liver transplantation, Aufhauser *et al.* [31] reported a 37% rate with occult metastasis on explant pathology, which is similar to their 2-year distant recurrence rate, thereby suggesting that occult metastasis from primary HCC was the main cause of early recurrence after resection. These observations call for a strict follow-up after PTA. Moreover, radiologists should be aware of the risk of very early recurrence in bifocal HCC, which is even higher in trifocal HCC.

We made the assumption that the earlier the tumor recurs, the earlier the patient is likely to drift to palliative treatment ($\approx 40\%$ in our series at first distant recurrence) and therefore, to worsen their prognosis. This might explain the median OS observed in trifocal HCC (30.3 months), which can be regarded as short for a curative treatment. Indeed, according to AASLD and EASL recommendations [32,33], median OS should be over 6 years in *early HCC stage*, but over 26-30 months in *intermediate HCC stage*. Interestingly, Zhang et al. [34] reported (in an Asian cohort) 5-year OS rates of 50.9% in the bifocal subgroup versus 17.5% in the trifocal subgroup ($p = 0.001$) in small multifocal HCC treated either by

percutaneous, laparoscopic or by open surgical thermal ablation. Thus, the prognostic profile of small trifocal HCC, basically classified as BCLC A, is actually closer to that of BCLC B patients. In terms of prognosis profile, small trifocal HCC might be restaged in-between BCLC A and B, thereby reinforcing the necessity for BCLC subclassification in BCLC A patients, as was recently done in BCLC B/C patients [35,36]. These findings could also raise the question of treating these patients upfront with transarterial chemoembolization (TACE) rather than PTA. In a Japanese cohort, Takayasu et al. [37] reported a median survival of 37 months after TACE for trifocal HCC <3cm. Again, the context of predominant viral underlying liver disease is very different from ours in Western populations. In addition, TACE carries a 24.4%- 48% risk [38,39] of hepatic arterial damage, which may further impair intra-arterial therapies. A reasonable option, which may ultimately improve OS, would consist in treating small multifocal HCCs with repeated PTAs for as long a period as possible, in order to keep arteries patent, and preserve the possibility of further intra-arterial treatments. However, this approach was actually that used in most cases in our series. Our results clearly show that there is room for improvement. One solution would be to consider liver transplantation earlier, especially in trifocal HCC patients. The dramatic rate of very early recurrence strongly urges to put the patient on the waiting-list from the onset, and to use PTA as a bridge to transplant. According to our results, salvage transplantation might be preferred in bi- and tri-focal HCC patients, even though waiting for the first tumor relapse incurs the risk of facing non-transplantable recurrence. The optimal strategy is yet to be determined in the well-known context of graft shortage.

Another strategy to improve the prognosis of these patients relates to adjuvant and/or neoadjuvant treatments. Very recently, the landscape of advanced-HCC treatment has changed with the combination of atezolizumab (anti PD-L1) and bevacizumab (anti-VEGF), which has become the standard treatment[40]. There is a strong rationale to combine PTA with immune checkpoint inhibitors to drive anti-tumor immune response [41–44]. Such an approach makes sense to limit the risk of distant relapse after PTA, and therefore the risk of ending up in palliative care. Several neoadjuvant or adjuvant trials are ongoing. Our team is conducting a multicenter randomized trial evaluating RFA of small HCC in combination with adjuvant atezolizumab and neoadjuvant atezolizumab/bevacizumab (AB-LATE02 trial, NCT04727307), with a stratification on the number of HCC nodules, in keeping with the results of this series. Finally, we confirmed here in a larger series with longer follow-up that steatotic HCC was independently associated with improved OS [45]. Steatotic HCC tumors belong to the G4 molecular subclass with more favorable prognosis and less frequent multifocality [46], as also noticed in this study.

Several limitations to our study must be acknowledged. First, it is a retrospective and monocentric study. However, we conducted a strict clinical, biological and imaging follow-up over a long time (median: 36.6 months) with no patient lost to follow-up and had our analyses internally validated using bootstrapping. Second, we chose to include HCC naïve and non-naïve patients, which might be regarded as a confounding bias. However, we adjusted for this covariate in our analyses. HCC-naïvety was actually independently

associated with the occurrence of very early recurrence, RFS and OS, thereby highlighting that a patient presenting a very first HCC had a very different disease course and prognosis from patients with a past history of HCC. Given its high significance, we also stratified on this factor in the AB-LATE 02 randomized trial. Finally, as often in PTA studies, we performed a very limited number of tumor biopsies, which precluded us from investigating the influence of pathological subtypes of HCC.

5) CONCLUSION:

In conclusion, we showed that bi- and tri-focal HCCs in a Western population have a dramatically increased risk of distant recurrence with a very early median time-to-recurrence (close to 6 months after PTA), which translates into poorer RFS. OS after PTA of trifocal HCC proved to be significantly below what was expected after a curative treatment, ranging between that of BCLC A and of BCLC B patients. Liver transplantation should certainly be considered earlier in this sub-population. Reasonable hopes come from adjuvant/neoadjuvant trials based on immunotherapies alone or in combination.

6) ACKNOWLEDGMENTS:

The authors thank Sandrine Guinodéau from revising the English.

7) REFERENCES:

- [1] Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182–236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- [3] Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet* 2018;391:1301–14. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30010-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-2).
- [4] Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma: Heimbach et al. *Hepatology* 2018;67:358–80. <https://doi.org/10.1002/hep.29086>.
- [5] Shiina S, Tateishi R, Arano T, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, et al. Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma: 10-Year Outcome and Prognostic Factors: *Am J Gastroenterol* 2012;107:569–77. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.425>.
- [6] N’Kontchou G, Mahamoudi A, Aout M, Ganne-Carrié N, Grando V, Coderc E, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Long-term results and prognostic factors in 235 Western patients with cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:1475–83. <https://doi.org/10.1002/hep.23181>.
- [7] Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J, et al. Early-Stage Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis: Long-term Results of Percutaneous Image-guided Radiofrequency Ablation. *Radiology* 2005;234:961–7. <https://doi.org/10.1148/radiol.2343040350>.

- [8] Lee DH, Lee JM, Lee JY, Kim SH, Yoon JH, Kim YJ, et al. Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma as First-Line Treatment: Long-term Results and Prognostic Factors in 162 Patients with Cirrhosis. *Vasc Interv Radiol* 2014;270:10.
- [9] Rossi S, Ravetta V, Rosa L, Ghittoni G, Viera FT, Garbagnati F, et al. Repeated radiofrequency ablation for management of patients with cirrhosis with small hepatocellular carcinomas: a long-term cohort study. *Hepatol Baltim Md* 2011;53:136–47. <https://doi.org/10.1002/hep.23965>.
- [10] Kim Y, Lim HK, Rhim H, Lee MW, Choi D, Lee WJ, et al. Ten-year outcomes of percutaneous radiofrequency ablation as first-line therapy of early hepatocellular carcinoma: analysis of prognostic factors. *J Hepatol* 2013;58:89–97. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.09.020>.
- [11] Doyle A, Gorgen A, Muaddi H, Aravinthan AD, Issachar A, Mironov O, et al. Outcomes of radiofrequency ablation as first-line therapy for hepatocellular carcinoma less than 3 cm in potentially transplantable patients. *J Hepatol* 2019;70:866–73. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.12.027>.
- [12] Hermida M, Cassinotto C, Piron L, Aho-Glélé S, Guillot C, Schembri V, et al. Multimodal Percutaneous Thermal Ablation of Small Hepatocellular Carcinoma: Predictive Factors of Recurrence and Survival in Western Patients. *Cancers* 2020;12:313. <https://doi.org/10.3390/cancers12020313>.
- [13] Guiu B, Petit J-M, Loffroy R, Ben Salem D, Aho S, Masson D, et al. Quantification of Liver Fat Content: Comparison of Triple-Echo Chemical Shift Gradient-Echo Imaging and in Vivo Proton MR Spectroscopy. *Radiology* 2009;250:95–102. <https://doi.org/10.1148/radiol.2493080217>.
- [14] Cardella JF, Kundu S, Miller DL, Millward SF, Sacks D. Society of Interventional Radiology Clinical Practice Guidelines. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:S189–91. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2009.04.035>.
- [15] Feng K, Yan J, Li X, Xia F, Ma K, Wang S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;57:794–802. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.05.007>.
- [16] Takuma Y, Shota I, Miyatake H, Uematsu S, Okamoto R, Araki Y, et al. Nomograms to Predict the Disease-free Survival and Overall Survival after Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma. *Intern Med* 2018;57:457–68. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9064-17>.
- [17] Wu K-T, Wang C-C, Lu L-G, Zhang W-D, Zhang F-J, Shi F, et al. Hepatocellular carcinoma: clinical study of long-term survival and choice of treatment modalities. *World J Gastroenterol* 2013;19:3649–57. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i23.3649>.
- [18] Zhang W, Jiang L, Yan L, Yang J, Li B, Wen T, et al. Radiofrequency ablation for HCC patients with multifocal tumours meeting the Milan criteria: A single-centre experience. *Dig Liver Dis* 2016;48:1485–91. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.07.018>.
- [19] Wang T, Zhang X-Y, Lu X, Zhai B. Laparoscopic Microwave Ablation of Hepatocellular Carcinoma at Liver Surface: Technique Effectiveness and Long-Term Outcomes. *Technol Cancer Res Treat* 2019;18:1533033818824338. <https://doi.org/10.1177/1533033818824338>.
- [20] Chen H-Y, Lu S-N, Hung C-H, Wang J-H, Chen C-H, Yen Y-H, et al. Predicting outcomes for recurrent hepatocellular carcinoma within Milan criteria after complete radiofrequency ablation. *PloS One* 2020;15:e0242113. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242113>.
- [21] Yan K, Chen MH, Yang W, Wang YB, Gao W, Hao CY, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term outcome and prognostic factors. *Eur J Radiol* 2008;67:336–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2007.07.007>.

- [22] Brar G, Greten TF, Graubard BI, McNeel TS, Petrick JL, McGlynn KA, et al. Hepatocellular Carcinoma Survival by Etiology: A SEER-Medicare Database Analysis. *Hepatol Commun* 2020;4:1541–51. <https://doi.org/10.1002/hep4.1564>.
- [23] Asaoka Y, Tateishi R, Nakagomi R, Kondo M, Fujiwara N, Minami T, et al. Frequency of and predictive factors for vascular invasion after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *PloS One* 2014;9:e111662. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111662>.
- [24] Kim PN, Choi D, Rhim H, Rha SE, Hong HP, Lee J, et al. Planning Ultrasound for Percutaneous Radiofrequency Ablation to Treat Small (≤ 3 cm) Hepatocellular Carcinomas Detected on Computed Tomography or Magnetic Resonance Imaging: A Multicenter Prospective Study to Assess Factors Affecting Ultrasound Visibility. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23:627–34. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2011.12.026>.
- [25] Llovet JM, De Baere T, Kulik L, Haber PK, Greten TF, Meyer T, et al. Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18:293–313. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00395-0>.
- [26] Sempokuya T, Wong LL. Ten-year survival and recurrence of hepatocellular cancer. *Hepatoma Res* 2019;5. <https://doi.org/10.20517/2394-5079.2019.013>.
- [27] Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003;38:200–7. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(02\)00360-4](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(02)00360-4).
- [28] Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, Schwartz M, Roayaie S. Recurrence of hepatocellular cancer after resection: patterns, treatments, and prognosis. *Ann Surg* 2015;261:947–55. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000710>.
- [29] Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical Score for Predicting Recurrence After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer: Analysis of 1001 Consecutive Cases. *Ann Surg* 1999;230:309. <https://doi.org/10.1097/00006558-199909000-00004>.
- [30] Petrowsky H, Gonen M, Jarnagin W, Lorenz M, DeMatteo R, Heinrich S, et al. Second Liver Resections Are Safe and Effective Treatment for Recurrent Hepatic Metastases from Colorectal Cancer. *Ann Surg* 2002;235:9.
- [31] Aufhauser DD, Sadot E, Murken DR, Eddinger K, Hoteit M, Abt PL, et al. Incidence of Occult Intrahepatic Metastasis in Hepatocellular Carcinoma Treated With Transplantation Corresponds to Early Recurrence Rates After Partial Hepatectomy. *Ann Surg* 2018;267:922–8. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002135>.
- [32] Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primer* 2021;7:6. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>.
- [33] Llovet JM, Villanueva A, Marrero JA, Schwartz M, Meyer T, Galle PR, et al. Trial Design and Endpoints in Hepatocellular Carcinoma: AASLD Consensus Conference. *Hepatol Baltim Md* 2021;73 Suppl 1:158–91. <https://doi.org/10.1002/hep.31327>.
- [34] Zhang W, Jiang L, Yan L, Yang J, Li B, Wen T, et al. Radiofrequency ablation for HCC patients with multifocal tumours meeting the Milan criteria: A single-centre experience. *Dig Liver Dis* 2016;48:1485–91. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.07.018>.
- [35] Bolondi L, Burroughs A, Dufour J-F, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to

facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis* 2012;32:348–59. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1329906>.

[36] Golfieri R, Bargellini I, Spreafico C, Trevisani F. Patients with Barcelona Clinic Liver Cancer Stages B and C Hepatocellular Carcinoma: Time for a Subclassification. *Liver Cancer* 2019;8:78–91. <https://doi.org/10.1159/000489791>.

[37] Takayasu K, Arai S, Kudo M, Ichida T, Matsui O, Izumi N, et al. Superselective transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines. *J Hepatol* 2012;56:886–92. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.10.021>.

[38] Maeda N, Osuga K, Mikami K, Higashihara H, Onishi H, Nakaya Y, et al. Angiographic evaluation of hepatic arterial damage after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Radiat Med* 2008;26:206–12. <https://doi.org/10.1007/s11604-007-0216-5>.

[39] Suh CH, Shin JH, Yoon HM, Yoon H-K, Ko G-Y, Gwon D-I, et al. Angiographic evaluation of hepatic arterial injury after cisplatin and Gelfoam-based transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in a 205 patient cohort during a 6-year follow-up. *Br J Radiol* 2014;87:20140054. <https://doi.org/10.1259/bjr.20140054>.

[40] Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894–905. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745>.

[41] Hiroishi K, Eguchi J, Baba T, Shimazaki T, Ishii S, Hiraide A, et al. Strong CD8(+) T-cell responses against tumor-associated antigens prolong the recurrence-free interval after tumor treatment in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2010;45:451–8. <https://doi.org/10.1007/s00535-009-0155-2>.

[42] Duffy AG, Ulahannan SV, Makorova-Rusher O, Rahma O, Wedemeyer H, Pratt D, et al. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017;66:545–51. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.10.029>.

[43] Zerbini A, Pilli M, Penna A, Pelosi G, Schianchi C, Molinari A, et al. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma liver nodules can activate and enhance tumor-specific T-cell responses. *Cancer Res* 2006;66:1139–46. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-2244>.

[44] Mizukoshi E, Yamashita T, Arai K, Sunagozaka H, Ueda T, Arihara F, et al. Enhancement of tumor-associated antigen-specific T cell responses by radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *Hepatol Baltim Md* 2013;57:1448–57. <https://doi.org/10.1002/hep.26153>.

[45] Hermida M, Preel A, Assenat E, Piron L, Cassinotto C, Ursic-Bedoya J, et al. Small Steatotic HCC : A Radiological Variant Associated With Improved Outcome After Ablation. *Hepatol Commun* 2021;5:689–700. <https://doi.org/10.1002/hep4.1661>.

[46] Nault J-C, Martin Y, Caruso S, Hirsch TZ, Bayard Q, Calderaro J, et al. Clinical Impact of Genomic Diversity From Early to Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Hepatol Baltim Md* 2020;71:164–82. <https://doi.org/10.1002/hep.30811>.

COMMENTAIRE :

La thermo-ablation percutanée (TA) est un traitement validé pour le carcinome hépatocellulaire (CHC) aux stades très précoce et précoce (BCLC 0/A). Il n'existait pas de données occidentales sur les résultats à long terme de la TA en fonction du nombre de nodules traités (uni/bi/tri-focal). Nous montrons, ici, que la récurrence à distance est jusqu'à trois fois plus importante dans les groupes bi-/tri-focaux par rapport au groupe unifocal (le taux cumulatif de récurrence à distance à un an était de 21,8 %, 61,9 % et 68,8 % pour les CHC uni-, bi- et tri-focaux, respectivement). Ce surrisque était particulièrement visible dès 6 mois post-traitement (38,8% et 50% de récurrence à distance pour les CHC bi et tri-focaux respectivement). Finalement, dans un contexte de traitement dit « curatif », les patients atteints de CHC trifocal présentent une survie globale faible (27,5 % de survie à 3 ans), contrastant avec ce qui a été rapporté pour les CHC uni- et bifocaux.

Au cours de la dernière décennie, la TA a été largement pratiquée et étudiée. La plupart des cohortes [1–9] proviennent d'Asie où la cirrhose virale prédomine (environ 80% des cas), contrairement à notre population occidentale (hépatopathie principalement liée à l'alcool). Nous savons désormais que la cirrhose alcoolique est un facteur péjoratif en termes de mortalité et de récurrence par rapport à la cirrhose virale [10]. De plus, dans la plupart des études [1,2,9,11–14], la TA a été réalisée sous guidage échographique uniquement alors qu'il est connu que 45 à 54% des CHC candidats à la TA ont un CHC invisible en échographie [2,15]. Ici, nous avons utilisé une stratégie multimodale (échographie, tomodensitométrie avec ou sans marquage « lipiodolé » de la tumeur) pour traiter tous les petits (<3cm) CHC, et n'avons considéré que la localisation centrale que comme une contre-indication technique. Cette stratégie est en train de devenir la méthode de référence [16,17].

Dans notre série, le délai de récurrence à distance différait fortement entre les CHC uni-, bi- et tri-focaux (34,3 mois, 8,5 mois et 5,3 mois respectivement) ; ce qui se traduit logiquement par une différence significative en termes de survie sans récurrence (RFS) (23,3 mois, 7,7 mois et 5,2 mois respectivement). En 2019, Sempokuya et Wong [18] ont démontré que les patients atteints de CHC ayant survécu plus de 10 ans après un traitement curatif (transplantation hépatique, résection ou ablation) avaient un délai moyen avant la première récurrence, long, de 57,1 mois contre 15,3 mois pour ceux qui n'avaient pas survécu. Classiquement, la récurrence précoce du CHC (dans les 2 ans) est considérée comme un phénomène métastatique alors que la récurrence tardive représente plutôt une « carcinogenèse de novo » [19]. Tabrizian P et al. [20] ont rapporté qu'un délai entre la résection et la première récurrence de CHC < 1 an était associé à une survie plus courte. Ils ont choisi le seuil d'un an parce qu'il a été utilisé précédemment dans d'autres cancers tels que les métastases hépatiques de primitif colorectal [21,22]. La récurrence à un an peut certainement être considérée comme une récurrence d'origine métastatique, elle est plus fréquemment survenue dans les CHC multifocaux dans notre série (61,9% et 68,8% dans les CHC bi- et tri-focaux, respectivement). Nous sommes allés plus loin, en examinant la récurrence à distance très précoce (<6 mois). Dans le groupe des CHC trifocaux, 50% des patients avaient déjà rechuté 6 mois après la TA (contre 11% et 39% pour les uni- et bi-focaux). Cette constatation met possiblement en lumière le phénomène de métastases occultes (c'est-à-dire non détectées radiologiquement avant le geste). En 2018, sur une base de 3696 patients ayant subi une transplantation hépatique aux Etats-Unis, Aufhauser et al. [23] ont trouvé 37% de métastases occultes sur l'analyse anatomopathologique de l'explant, un taux similaire à leur taux de récurrence

à 2 ans post-résection, suggérant ainsi que les métastases occultes du CHC primaire étaient la principale cause de récurrence précoce après résection. Ces observations plaident pour un suivi strict après la TA et les radiologues doivent être conscients du risque de récurrence très précoce dans les CHC bi- et encore plus dans les CHC tri-focaux.

Nous faisons l'hypothèse que plus la tumeur récidive tôt, plus le patient a de risque de se retrouver vers stade avancé avec traitement dit « palliatif » ($\approx 40\%$ dans notre série lors de la première récurrence à distance). Ceci pourrait expliquer la médiane de survie observée chez les CHC trifocaux (30,3 mois), qui peut être considérée comme courte après un traitement « curatif ». En effet, selon les recommandations de l'AASLD et de l'EASL [24,25], pour les CHC de stade précoce, la survie globale médiane devrait être supérieure à 6 ans, alors qu'elle est de 26-30 mois au stade intermédiaire. De manière intéressante, Zhang et al. (34) ont rapporté (dans une cohorte asiatique) des taux de survie globale à 5 ans de 50,9% dans le sous-groupe bifocal versus 17,5% dans le sous-groupe trifocal ($p=0,001$) pour des petits CHC multifocaux traités par thermo-ablation percutanée, laparoscopique ou chirurgicale ouverte. Ainsi, le profil pronostic des petits CHC trifocaux, classés en principe dans la catégorie BCLC A, est en réalité plus proche de celui des patients BCLC B. Les petits CHC trifocaux pourraient donc être reclassés entre les catégories BCLC A et B, renforçant ainsi la nécessité d'une sous-classification BCLC chez les patients BCLC A, comme cela a été le cas récemment chez les patients BCLC B/C [26,27]. Ces résultats pourraient également soulever la question de traiter d'emblée ces patients par chimio-embolisation trans-artérielle (TACE) plutôt que par TA. Dans une cohorte japonaise (et donc un contexte différent), Takayasu et al. [28] ont rapporté une survie médiane de 37 mois après TACE pour un CHC trifocal $<3\text{cm}$. Cependant, la TACE comporte un risque estimé entre 24,4 % à 48 % [29,30] de lésions artérielles hépatiques qui peuvent entraver les thérapies intra-artérielles ultérieures. Dans tous les cas, la TACE est également affectée par le caractère multifocal du CHC. En effet, à partir d'une base de données internationale de plus de 4500 patients atteints de CHC intermédiaire, Han et al. [31] ont montré que le CHC multifocal était fortement associé à une diminution de la survie après TACE. Notre approche a été de traiter les petits CHC multifocaux par des sessions répétées de TA aussi longtemps que possible avant d'envisager un traitement par TACE (« économie artérielle »). Nos résultats montrent donc clairement qu'il existe une marge d'amélioration. L'un des moyens est d'envisager la transplantation hépatique plus tôt, en particulier chez les patients atteints de CHC trifocal. Le taux dramatique de récurrence très précoce encourage fortement à mettre le patient sur la liste d'attente dans un premier temps, et à utiliser la TA comme « pont vers la transplantation ». La « transplantation de sauvetage » (i.e. après récurrence) pourrait être utilisée dans les groupes bi- et tri-focaux, mais au risque de faire face à une « récurrence non transplantable ». La stratégie optimale reste à déterminer dans le contexte bien connu de pénurie de greffons.

Une autre stratégie pour améliorer le pronostic de ces patients concerne les traitements adjuvants et/ou néoadjuvants. Très récemment, le paysage du traitement du CHC au stade avancé a changé avec la combinaison de l'atezolizumab (anti PD-L1) et du bevacizumab (anti-VEGF) qui est devenue le traitement de référence [32]. Il y a de fortes raisons de combiner la TA avec des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires pour stimuler la réponse immunitaire antitumorale [33–36] et ainsi diminuer le risque de récurrence. Plusieurs études sur le sujet sont en cours. Notre équipe mène actuellement un essai randomisé multicentrique évaluant la TA par radiofréquence sur petits CHC en combinaison avec l'atezolizumab adjuvant et l'atezolizumab/bevacizumab néoadjuvant (essai AB-LATE02, NCT04727307), avec une

stratification sur le nombre de nodules de CHC, en accord avec les résultats de cette série. Enfin, nous avons confirmé ici, dans une série plus importante avec un suivi plus long, que le CHC stéatosique était indépendamment associé à une meilleure survie globale [37]. Les CHC stéatosiques appartiennent à la sous-classe moléculaire G4 du CHC qui a un pronostic plus favorable et une multifocalité moins fréquente [38], comme nous l'avons également remarqué dans cette étude.

Plusieurs limites de notre étude doivent être reconnues. Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique. Cependant, nous avons appliqué un suivi clinique, biologique et d'imagerie strict sur une longue période (médiane : 36,6 mois) sans aucun patient perdu de vue. De plus, nos analyses ont été validées en interne par bootstrapping. Deuxièmement, nous avons choisi d'inclure des patients naïfs et non naïfs de CHC, ce qui pourrait être considéré comme un biais de confusion. Cependant, nous avons ajusté cette covariable dans nos analyses. La naïveté du CHC était en fait associée de manière indépendante à la survenue d'une récurrence très précoce, à la RFS et à la OS, ce qui souligne le fait qu'un patient présentant un premier CHC a un pronostic tout à fait différent de ceux des patients ayant des antécédents de CHC. Enfin, comme c'est généralement le cas dans les études de TA, nous avons effectué un nombre très limité de biopsies tumorales, ce qui a empêché d'étudier l'influence des sous-types anatomopathologiques du CHC.

Références :

- [1] Shiina S, Tateishi R, Arano T, Uchino K, Enoku K, Nakagawa H, et al. Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma: 10-Year Outcome and Prognostic Factors: *Am J Gastroenterol* 2012;107:569–77. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.425>.
- [2] Kim Y, Lim HK, Rhim H, Lee MW, Choi D, Lee WJ, et al. Ten-year outcomes of percutaneous radiofrequency ablation as first-line therapy of early hepatocellular carcinoma: analysis of prognostic factors. *J Hepatol* 2013;58:89–97. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.09.020>.
- [3] Feng K, Yan J, Li X, Xia F, Ma K, Wang S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;57:794–802. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.05.007>.
- [4] Takuma Y, Shota I, Miyatake H, Uematsu S, Okamoto R, Araki Y, et al. Nomograms to Predict the Disease-free Survival and Overall Survival after Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma. *Intern Med* 2018;57:457–68. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9064-17>.
- [5] Wu K-T, Wang C-C, Lu L-G, Zhang W-D, Zhang F-J, Shi F, et al. Hepatocellular carcinoma: clinical study of long-term survival and choice of treatment modalities. *World J Gastroenterol* 2013;19:3649–57. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i23.3649>.
- [6] Zhang W, Jiang L, Yan L, Yang J, Li B, Wen T, et al. Radiofrequency ablation for HCC patients with multifocal tumours meeting the Milan criteria: A single-centre experience. *Dig Liver Dis* 2016;48:1485–91. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.07.018>.

- [7] Wang T, Zhang X-Y, Lu X, Zhai B. Laparoscopic Microwave Ablation of Hepatocellular Carcinoma at Liver Surface: Technique Effectiveness and Long-Term Outcomes. *Technol Cancer Res Treat* 2019;18:153303381882433. <https://doi.org/10.1177/1533033818824338>.
- [8] Chen H-Y, Lu S-N, Hung C-H, Wang J-H, Chen C-H, Yen Y-H, et al. Predicting outcomes for recurrent hepatocellular carcinoma within Milan criteria after complete radiofrequency ablation. *PloS One* 2020;15:e0242113. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242113>.
- [9] Yan K, Chen MH, Yang W, Wang YB, Gao W, Hao CY, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term outcome and prognostic factors. *Eur J Radiol* 2008;67:336–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2007.07.007>.
- [10] Brar G, Greten TF, Graubard BI, McNeel TS, Petrick JL, McGlynn KA, et al. Hepatocellular Carcinoma Survival by Etiology: A SEER-Medicare Database Analysis. *Hepatol Commun* 2020;4:1541–51. <https://doi.org/10.1002/hep4.1564>.
- [11] N’Kontchou G, Mahamoudi A, Aout M, Ganne-Carrié N, Grando V, Coderc E, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Long-term results and prognostic factors in 235 Western patients with cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:1475–83. <https://doi.org/10.1002/hep.23181>.
- [12] Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J, et al. Early-Stage Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis: Long-term Results of Percutaneous Image-guided Radiofrequency Ablation. *Radiology* 2005;234:961–7. <https://doi.org/10.1148/radiol.2343040350>.
- [13] Lee DH, Lee JM, Lee JY, Kim SH, Yoon JH, Kim YJ, et al. Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma as First-Line Treatment: Long-term Results and Prognostic Factors in 162 Patients with Cirrhosis. *Vasc Interv Radiol* 2014;270:10.
- [14] Rossi S, Ravetta V, Rosa L, Ghittoni G, Viera FT, Garbagnati F, et al. Repeated radiofrequency ablation for management of patients with cirrhosis with small hepatocellular carcinomas: a long-term cohort study. *Hepatol Baltim Md* 2011;53:136–47. <https://doi.org/10.1002/hep.23965>.
- [15] Kim PN, Choi D, Rhim H, Rha SE, Hong HP, Lee J, et al. Planning Ultrasound for Percutaneous Radiofrequency Ablation to Treat Small (≤ 3 cm) Hepatocellular Carcinomas Detected on Computed Tomography or Magnetic Resonance Imaging: A Multicenter Prospective Study to Assess Factors Affecting Ultrasound Visibility. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23:627–34. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2011.12.026>.
- [16] Hermida M, Cassinotto C, Piron L, Aho-Glélé S, Guillot C, Schembri V, et al. Multimodal Percutaneous Thermal Ablation of Small Hepatocellular Carcinoma: Predictive Factors of Recurrence and Survival in Western Patients. *Cancers* 2020;12:313. <https://doi.org/10.3390/cancers12020313>.
- [17] Llovet JM, De Baere T, Kulik L, Haber PK, Greten TF, Meyer T, et al. Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18:293–313. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00395-0>.

- [18] Sempokuya T, Wong LL. Ten-year survival and recurrence of hepatocellular cancer. *Hepatoma Res* 2019;5. <https://doi.org/10.20517/2394-5079.2019.013>.
- [19] Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003;38:200–7. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(02\)00360-4](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(02)00360-4).
- [20] Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, Schwartz M, Roayaie S. Recurrence of hepatocellular cancer after resection: patterns, treatments, and prognosis. *Ann Surg* 2015;261:947–55. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000710>.
- [21] Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical Score for Predicting Recurrence After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer: Analysis of 1001 Consecutive Cases. *Ann Surg* 1999;230:309. <https://doi.org/10.1097/00000658-199909000-00004>.
- [22] Petrowsky H, Gonen M, Jarnagin W, Lorenz M, DeMatteo R, Heinrich S, et al. Second Liver Resections Are Safe and Effective Treatment for Recurrent Hepatic Metastases from Colorectal Cancer. *Ann Surg* 2002;235:9.
- [23] Aufhauser DD, Sadot E, Murken DR, Eddinger K, Hoteit M, Abt PL, et al. Incidence of Occult Intrahepatic Metastasis in Hepatocellular Carcinoma Treated With Transplantation Corresponds to Early Recurrence Rates After Partial Hepatectomy. *Ann Surg* 2018;267:922–8. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002135>.
- [24] Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primer* 2021;7:6. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>.
- [25] Llovet JM, Villanueva A, Marrero JA, Schwartz M, Meyer T, Galle PR, et al. Trial Design and Endpoints in Hepatocellular Carcinoma: AASLD Consensus Conference. *Hepatol Baltim Md* 2021;73 Suppl 1:158–91. <https://doi.org/10.1002/hep.31327>.
- [26] Bolondi L, Burroughs A, Dufour J-F, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis* 2012;32:348–59. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1329906>.
- [27] Golfieri R, Bargellini I, Spreafico C, Trevisani F. Patients with Barcelona Clinic Liver Cancer Stages B and C Hepatocellular Carcinoma: Time for a Subclassification. *Liver Cancer* 2019;8:78–91. <https://doi.org/10.1159/000489791>.
- [28] Takayasu K, Arai S, Kudo M, Ichida T, Matsui O, Izumi N, et al. Superselective transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines. *J Hepatol* 2012;56:886–92. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.10.021>.
- [29] Maeda N, Osuga K, Mikami K, Higashihara H, Onishi H, Nakaya Y, et al. Angiographic evaluation of hepatic arterial damage after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Radiat Med* 2008;26:206–12. <https://doi.org/10.1007/s11604-007-0216-5>.
- [30] Suh CH, Shin JH, Yoon HM, Yoon H-K, Ko G-Y, Gwon D-I, et al. Angiographic evaluation of hepatic arterial injury after cisplatin and Gelfoam-based transcatheter arterial

chemoembolization for hepatocellular carcinoma in a 205 patient cohort during a 6-year follow-up. *Br J Radiol* 2014;87:20140054. <https://doi.org/10.1259/bjr.20140054>.

[31] Han G, Berhane S, Toyoda H, Bettinger D, Elshaarawy O, Chan AWH, et al. Prediction of Survival Among Patients Receiving Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: A Response-Based Approach. *Hepatology* 2020;72:198–212. <https://doi.org/10.1002/hep.31022>.

[32] Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894–905. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745>.

[33] Hiroishi K, Eguchi J, Baba T, Shimazaki T, Ishii S, Hiraide A, et al. Strong CD8(+) T-cell responses against tumor-associated antigens prolong the recurrence-free interval after tumor treatment in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2010;45:451–8. <https://doi.org/10.1007/s00535-009-0155-2>.

[34] Duffy AG, Ulahannan SV, Makorova-Rusher O, Rahma O, Wedemeyer H, Pratt D, et al. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017;66:545–51. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.10.029>.

[35] Zerbin A, Pilli M, Penna A, Pelosi G, Schianchi C, Molinari A, et al. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma liver nodules can activate and enhance tumor-specific T-cell responses. *Cancer Res* 2006;66:1139–46. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-2244>.

[36] Mizukoshi E, Yamashita T, Arai K, Sunagozaka H, Ueda T, Arihara F, et al. Enhancement of tumor-associated antigen-specific T cell responses by radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *Hepatol Baltim Md* 2013;57:1448–57. <https://doi.org/10.1002/hep.26153>.

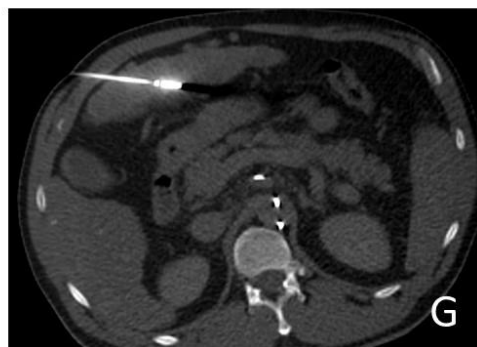
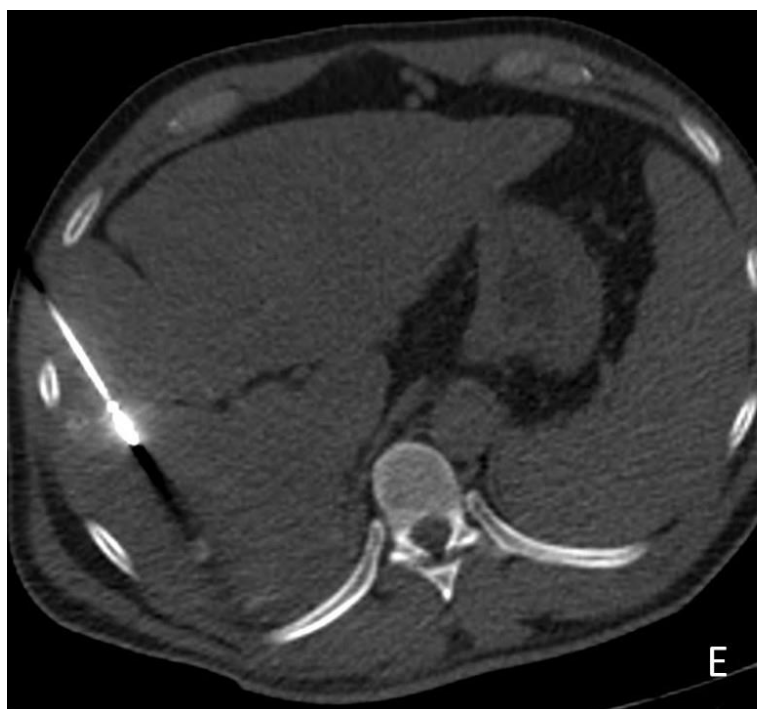
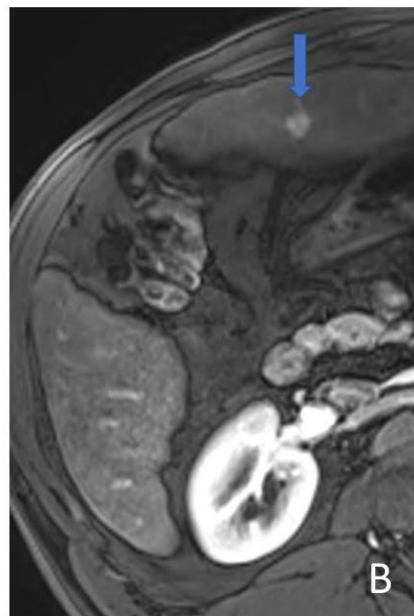
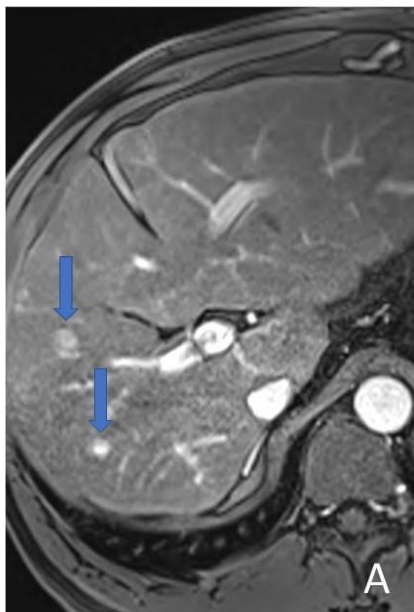
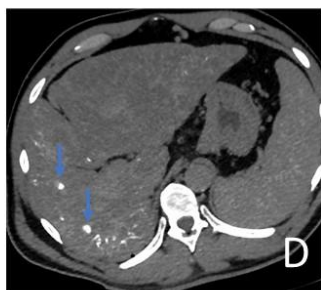
[37] Hermida M, Preel A, Assenat E, Piron L, Cassinotto C, Ursic-Bedoya J, et al. Small Steatotic HCC : A Radiological Variant Associated With Improved Outcome After Ablation. *Hepatol Commun* 2021;5:689–700. <https://doi.org/10.1002/hep4.1661>.

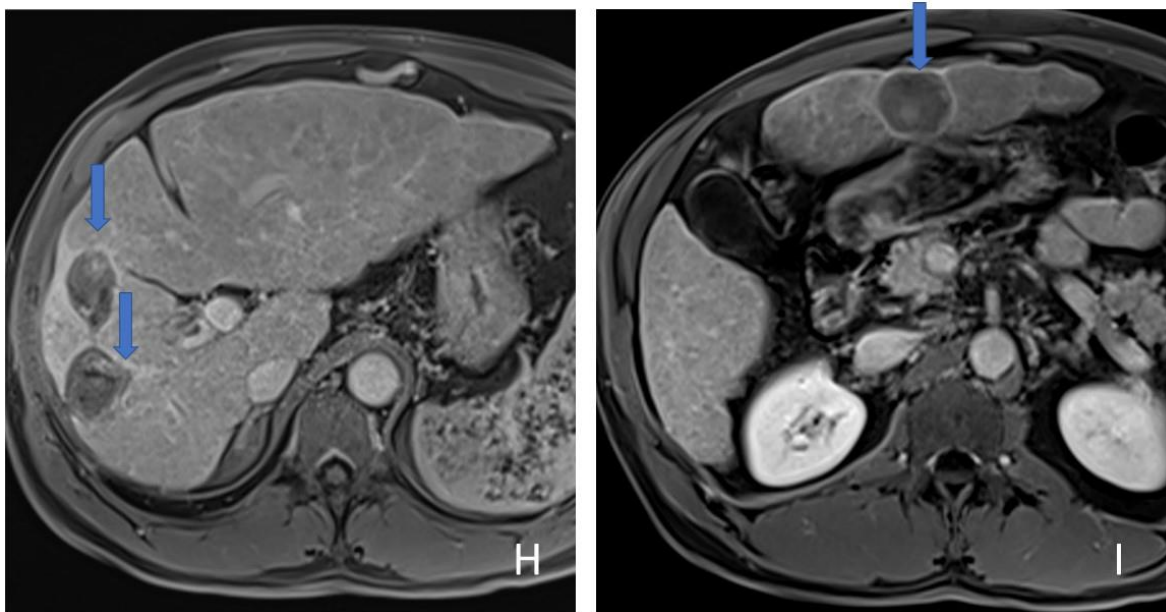
[38] Nault J-C, Martin Y, Caruso S, Hirsch TZ, Bayard Q, Calderaro J, et al. Clinical Impact of Genomic Diversity From Early to Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Hepatol Baltim Md* 2020;71:164–82. <https://doi.org/10.1002/hep.30811>.

ANNEXES / ILLUSTRATIONS :

Cas rapporté n°1 :

Patient masculin de 48 ans cirrhotique de cause alcoolique, sans antécédent de CHC (dit « patient naïf ») avec découverte d'un CHC trifocal, pris en charge par la suite par thermo-ablation percutanée dans notre établissement.





A et B : *IRM initial de diagnostic.* IRM pondération T1, injectée au Gadolinium, temps d'acquisition artériel. Mise en évidence de trois lésions centimétriques de CHC (*flèches bleues*) : segment VII, VIII et III.

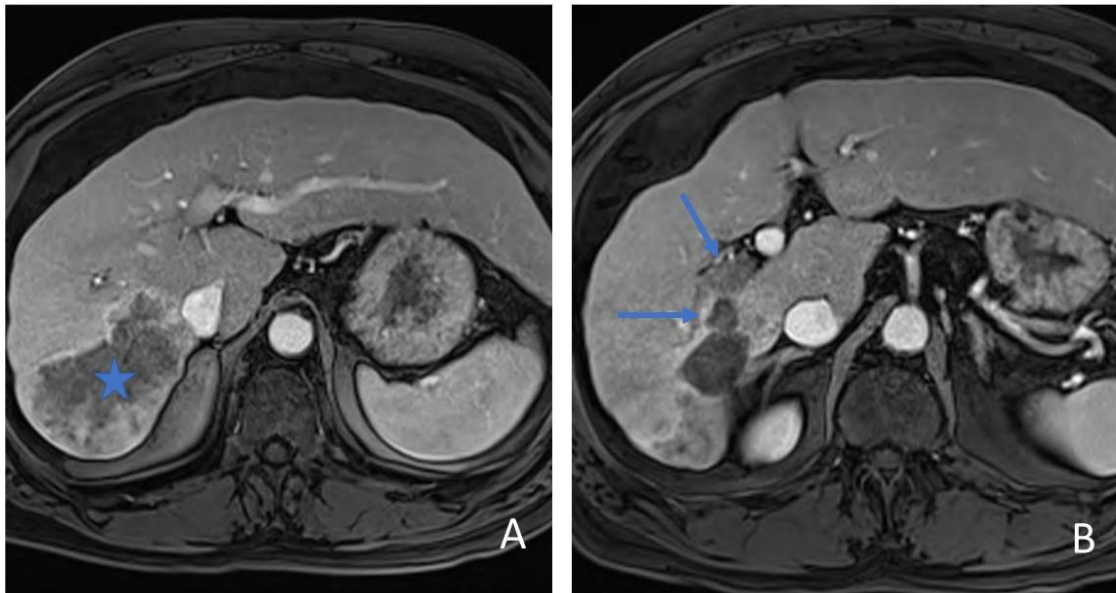
D et C : *TDM sans injection per-procédure.* Un tatouage « lipiodolé » tumoral (Lipiodol ultrafluide, Guerbet, Aulnay-sous-bois, France) après cathétérisme vasculaire des deux branches artérielles hépatiques selon la procédure précédemment décrite [16] a été réalisé (car lésions non visibles en échographie). Ce tatouage permet de repérer les CHC cibles sous forme de fortes hyperdensités spontanées (*flèches bleues*).

E, F et G : *TDM sans injection per-procédure.* Sous guidage TDM-fluoroscopique une aiguille de micro-onde (Acculis MTA system Angiodynamics, Amsterdam, Netherlands) est placée au centre de chaque lésion. Le protocole de destruction tumorale est appliqué selon les abaques recommandés par le constructeur. Durée totale de la procédure (« tatouage » et destruction tumorale : 1h30min).

H et I : *IRM de contrôle à 6 semaines.* IRM pondération T1, injectée au Gadolinium, temps d'acquisition portal/tardif. Cicatrice de thermo-ablation sans résidu local (*flèches bleues*) ni récurrence à distance.

Cas rapporté n°2 :

Patient masculin de 55 ans cirrhotique de cause alcoolique, aux antécédents de CHC traité par thermo-ablation. Pris en charge d'un CHC unifocal par thermo-ablation percutanée dans notre établissement.



A et B : *IRM de contrôle à distance de la thermo-ablation.* IRM pondération T1, injectée au Gadolinium, temps d'acquisition portal.

Mise en évidence d'un CHC infiltrant >5cm du segment VIII (*étoile bleue*) avec invasion vasculaire tumorale de la branche portale du segment VIII et thrombose de la branche portale droite (*flèches bleues*). Le caractère infiltrant de la lésion avec l'atteinte tumorale vasculaire rend la récurrence « non transplantable ». Le patient a été pris en charge par traitement dit « palliatif », ici radio-embolisation.

SERMENT :

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) 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 (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

RESUME :

La thermo-ablation percutanée (TA) est un traitement validé et bien étudié pour le carcinome hépatocellulaire (CHC) de petite taille (<3cm). Le CHC multifocal est apparu comme un facteur péjoratif principalement dans des cohortes asiatiques (population avec cirrhose virale) après TA sous guidage échographique uniquement. Malheureusement, il n'existe pas de données occidentales sur l'influence du nombre de nodules de CHC (uni-/bi-/tri-focal) sur la récurrence et la survie après une TA multimodale. La récurrence et la survie ont été extraites d'une base de données prospective de tous les patients ayant subi une TA pour un CHC au stade très précoce/précoce (BCLC 0/A) dans notre établissement. De janvier 2015 à avril 2020, nous avons analysé 281 patients (92 % de cirrhose) présentant un CHC unifocal (216 patients), bifocal (46 patients) et trifocal (16 patients). Le délai médian de récurrence à distance était de 34,3 mois (IC95% : 29,8-46,9), 8,5 mois (IC95% : 5,1-12,1, $p<0,001$), et 5,3 mois (IC95% : 3-12,3, $p<0,001$) respectivement pour les CHC uni-, bi- et tri-focaux. La TA du CHC bi- et tri-focal était liée à un risque élevé de récurrence à distance très précoce (<6 mois) (38,8% et 50%, respectivement). Dans l'analyse multivariée, le CHC bifocal par rapport au CHC unifocal (HR=2,46, $p<0,001$) et le CHC trifocal par rapport au CHC unifocal (HR=2,70, $p=0,021$) prédisaient indépendamment une survie sans récurrence (RFS) plus courte. La durée médiane de survie n'a été atteinte que pour le groupe CHC trifocal (30,3 mois [95CI:19,3-non atteint]). Le CHC trifocal par rapport au CHC unifocal était indépendamment associé à une survie globale plus courte (HR=3,30 (95%CI : 1,37-8,02) $p=0,008$), alors que le CHC bifocal par rapport au CHC unifocal ne l'était pas ($p=0,27$). En conclusion, les CHC bi- et tri-focaux ont un risque accru de récurrence à distance, ce qui se traduit par une RFS plus faible. La survie globale après la TA d'un CHC trifocal est significativement inférieure à celle qui était attendue après un traitement curatif, se rapprochant des patient BCLC B et invite à une potentielle sous-catégorisation au sein du groupe BCLC A. La transplantation hépatique devrait certainement être envisagée plus tôt dans cette sous-population. Un espoir raisonnable provient des essais sur l'immunothérapie adjuvante/néoadjuvante.

MOTS CLES :

Carcinome hépatocellulaire (CHC), multifocal, uni-bi ou tri-focal, pronostic, thermo-ablation par radiofréquence, thermo-ablation par micro-ondes.