



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Intérêt du sorafénib en situation néo-adjuvante pour carcinome  
hépatocellulaire en attente de transplantation hépatique**

Présentée et soutenue publiquement le 24/06/2016 à 18h  
au Pôle Recherche  
**Par Henri LUBRET**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur BOLESZAWSKI**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur LOUVET**

**Madame le Docteur SERGENT**

**Monsieur le Docteur CATTAN**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Professeur DHARANCY**

**Travail du Service de Transplantation de Lille**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

CHC : Carcinome hépatocellulaire

CMV : Cytomégalovirus

DO : Sortie de liste

HTA : Hypertension Artérielle

Pts : Patients

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RF : Radiofréquence

So : Sorafénib

TACE : Chimioembolisation trans-artérielle

TDM : Tomodensitométrie

TH : Transplantation Hépatique

## TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations .....	13
I. Introduction.....	15
II. Patients et méthodes.....	17
A. Caractéristiques de l'étude et des patients .....	17
B. Indication et gestion du traitement par So.....	17
C. Suivi en attente de TH.....	18
D. Etude anatomopathologique du foie explanté.....	19
E. Morbidité péri-opératoire et suivi.....	19
F. Analyse statistique.....	19
III. Résultats .....	21
A. Caractéristiques des patients à l'inscription .....	21
B. Gestion des candidats en liste d'attente.....	22
C. Caractéristiques tumorales à l'inscription.....	25
D. Tolérance et gestion du traitement par sorafénib.....	28
E. Réponse tumorale radiologique avant transplantation hépatique .....	31
F. Evaluation histologique des foies explantés.....	32
G. Morbidité post-transplantation hépatique.....	35
H. Récidive post-transplantation hépatique du carcinome hépatocellulaire .....	37
IV. Discussion.....	38
V. Conclusion .....	42
VI. Bibliographie .....	43

## I. Introduction

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, 749 000 nouveaux cas de cancer primitif du foie surviennent annuellement de par le monde. Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le 6<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent, le 5<sup>ème</sup> chez l'homme et le 9<sup>ème</sup> chez la femme. La mortalité s'élève au 3<sup>ème</sup> rang en terme de mortalité (1). Entre 2009 et 2012, en France, l'incidence du CHC était en progression pour atteindre 17,1 cas/100 000 adultes/an (2).

La transplantation hépatique (TH) est le traitement de choix du CHC car il traite le cancer et la cirrhose sous-jacente. Le rapport annuel 2014 de l'Agence de Biomédecine met en évidence que le CHC représentait 38,5% des indications de transplantation hépatique, alors qu'il représentait 33-34% des indications les années précédentes (3). Cette progression du nombre de nouveaux inscrits sur liste d'attente ne fait qu'accentuer la pénurie d'organe (1 greffon disponible pour 2,4 candidats en 2014 versus 1,8 candidat en 2007). Cette pénurie a pour conséquence une durée moyenne d'attente du greffon supérieure à 12 mois (cinétique d'accès à la TH 49% à 12 mois et 72% à 24 mois) et un risque de sortie de liste pour progression tumorale de 17% à 12 mois. Pour tenter de maintenir sur liste d'attente les candidats éligibles à la TH selon les critères carcinologiques du «score AFP» (4), des stratégies thérapeutiques d'attente multimodales se sont développées. Parmi ces traitements locorégionaux de destruction tumorale, la chimio embolisation, soit lipiodolée, soit à billes chargées est le traitement le plus fréquemment employé en attente de TH en France. En cas d'échec ou d'inefficacité de ces méthodes, il n'y a actuellement ni consensus, ni recommandation pour proposer une alternative thérapeutique.

Le sorafénib (So) est la seule thérapie ciblée validée dans la prise en charge du CHC avancé (BCLC C) et métastatique (5). C'est une molécule inhibant

l'angiogenèse et la prolifération tumorale, et augmentant l'apoptose des cellules tumorales. Elle agit en inhibant la serine-thréonine kinase Raf-1 et B-Raf et l'activité tyrosine kinase des récepteurs VEGFR 1,2 et 3 et du récepteur PDGFR-  $\beta$ . L'utilisation du So en situation néo-adjuvante est intéressante pour les patients présentant une progression radiologique tumorale en liste d'attente de TH après échec et/ou impossibilité de destruction loco-régionale.

L'évaluation de la réponse tumorale sous thérapie ciblée reste néanmoins complexe. Les critères radiologiques mRECIST reposent sur l'évaluation radiologique du taux de nécrose induite par ces nouvelles thérapeutiques et non sur la seule réduction en taille de la lésion pour préjuger de leur efficacité. La sécurité de l'utilisation du So en attente de TH a été rapportée dans une étude incluant 15 patients (6). Les auteurs mettaient en évidence un taux de complications péri-TH équivalent à celui observé chez les transplantés non exposés à la molécule.

Compte tenu de l'ensemble de ces constatations, des données supplémentaires centrées sur l'intérêt du So en situation neo-adjuvante sont indispensables. Les objectifs de notre étude étaient d'analyser à partir d'une cohorte de patients traités par So en attente de TH:

- 1) Le taux de sortie de liste pour progression du CHC
- 2) La tolérance du So
- 3) La réponse radiologique mRECIST au traitement
- 4) La morbidité post-TH des patients transplantés
- 5) Le taux de récurrence post-TH du CHC

## **II. Patients et méthodes**

### **A. Caractéristiques de l'étude et des patients**

Etude observationnelle de pratique, non contrôlée, rétrospective, monocentrique réalisée dans notre centre de transplantation au CHRU de Lille.

Tous les patients transplantés hépatiques inscrits sur liste d'attente nationale pour CHC entre Mai 2010 et Décembre 2014 ont été identifiés à partir du registre CRISTAL. Les patients ayant été traités au moins un jour par So en attente de TH ont été inclus. Le diagnostic de CHC avait été réalisé, pour tous les patients, sur les imageries hépatiques selon les critères AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) (7) ou sur l'analyse histologique par réalisation de biopsies dirigées. Chaque proposition thérapeutique a été validée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), en présence d'au moins un chirurgien hépatique, un hépatologue, un oncologue et un radiologue spécialisé en imagerie hépatique.

Une sortie de liste d'attente de TH (DO pour « drop out ») était décidée en RCP devant les constatations suivantes: 1) une dissémination tumorale extra-hépatique ; 2) un envahissement tumoral vasculaire portal macroscopique, 3) un score AFP  $\geq 3$  témoignant d'une progression tumorale.

### **B. Indication et gestion du traitement par sorafénib**

Le So était initié dans deux situations différentes:

- 1) Pour éviter la sortie de liste pour progression tumorale des patients en échec thérapeutique après traitement par destruction locorégionale (chimio embolisation, destruction percutanée, radiothérapie stéréotaxique robotisée).

- 2) Chez des patients initialement en dehors d'un projet de TH avec constatation secondaire d'une réponse radiologique mRECIST de réduction tumorale (downstaging) permettant l'inscription sur liste.

Le traitement était initié soit à 200 mg x2/jr et augmenté à 400 mg x2/jr à J15 si la tolérance clinique et la fonction hépatocellulaire le permettait, soit d'emblée à 400 mg x 2/jr.

### **C. Suivi en attente de TH**

Chaque patient traité en liste d'attente avait un suivi clinique et biologique mensuel jusque la TH. La tolérance clinique du So était évaluée à chaque visite. En cas d'effets indésirables de grade 2, le traitement était réduit à demi dose et réévalué à J15. En cas d'effets indésirables de grade 3, le traitement était interrompu. Les données biologiques standards et le taux d'alpha-fœtoprotéine étaient recueillis à chaque visite. Le score MELD était calculé.

Chaque patient inscrit avait un suivi trimestriel par TDM ou par IRM abdomino-pelvienne jusque la TH permettant une actualisation du score AFP conditionnant l'allocation des greffons hépatiques. La réponse radiologique tumorale était évaluée selon les critères mRECIST (8,9); une réponse objective (OR) – complète (CR) ou partielle (PR) étant définie par une disparition complète du rehaussement tumoral artériel précoce, ou une diminution significative d'au moins 30% de la somme des diamètres tumoraux rehaussés pour une PR; la progression tumorale (PD) étant définie par une majoration de cette somme des diamètres tumoraux d'au moins 20% ou par l'apparition d'une nouvelle lésion; les autres cas correspondaient à une stabilité (SD) de la maladie tumorale. L'ensemble des examens radiologiques a été réinterprété de manière rétrospective et indépendante par un radiologue sénior.

L'évaluation radiologique analysait et comparait les caractéristiques tumorales avant l'introduction du So avec la dernière imagerie disponible avant TH.

#### **D. Etude anatomopathologique du foie explanté**

Une analyse histopathologique des foies explantés avec recueil des caractéristiques tumorales (nombre de CHC, taille, pourcentage de nécrose, caractère infiltrant, degrés de différenciation, présence d'une capsule tumorale, invasion micro et macro vasculaire, présence de nodule satellite) était systématiquement réalisée.

#### **E. Morbidité péri-opératoire et suivi**

Après TH, les complications per et post-opératoires étaient recueillies : reprise chirurgicale et son motif, complication hémorragique ou biliaire, sepsis, rejet aigu, re-TH et réactivation CMV. La durée d'hospitalisation était enregistrée ainsi que la notion de transfusion de culots globulaires jusque M1.

Le suivi clinico-biologique après TH était adapté à la date de l'intervention. Le taux d'alpha fœtoprotéine était dosé à chaque visite. Un dépistage systématique semestriel de la récurrence du CHC par TDM thoraco-abdominale était réalisé.

#### **F. Analyse statistique**

Les variables suivantes ont été enregistrées: cliniques (âge, sexe, étiologie de la cirrhose), carcinologiques (score AFP), biologiques (MELD, taux d'alpha protéine), histologiques et radiologiques (mRECIST). Les caractéristiques tumorales (nombre de CHC, diamètre tumoral maximal, somme des diamètres tumoraux par patient) ont été déterminées à partir de l'analyse rétrospective de l'imagerie hépatique réalisée. Les variables continues étaient exprimées en moyenne  $\pm$  déviation standard (DS) ou en médiane avec un intervalle de confiance à 95% (IC 95%). L'analyse statistique reposait sur les tests du Chi-square et de Mann-Whitney pour comparer les variables

qualitatives et quantitatives. La survie des patients sans récurrence a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier et comparée par le test du log-Rank. Les survies ont été exprimées en pourcentage  $\pm$  DS. L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel NCSS 4.0 2001. Pour l'ensemble des comparaisons testées, les différences entre les groupes étaient considérées comme significatives si le p était inférieur à 0,05.

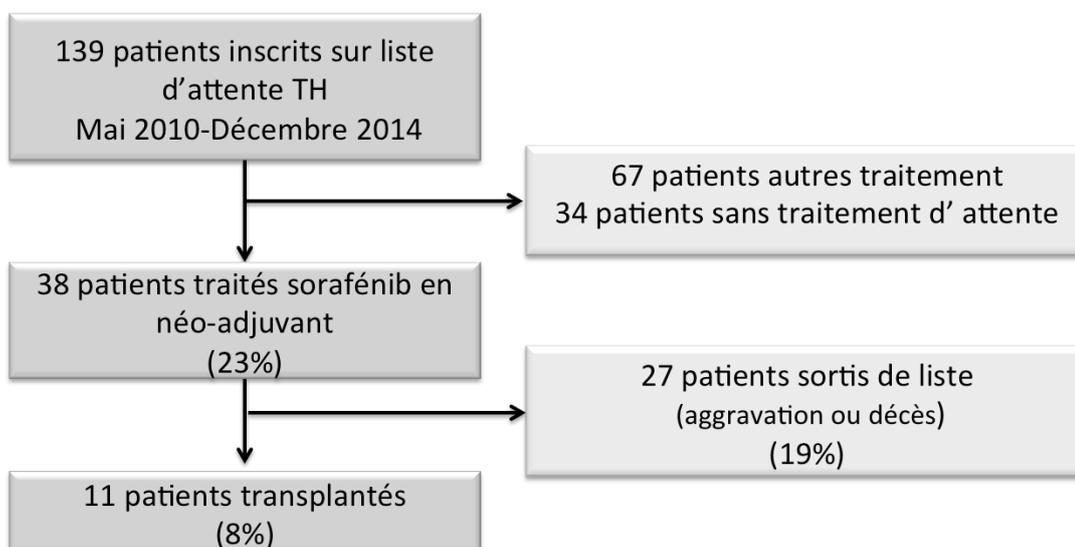
### III. Résultats

#### A. Caractéristiques des patients à l'inscription

Sur la période d'étude, 139 patients ont été inscrits sur liste d'attente de TH pour CHC dans notre centre, parmi lesquels 32 étaient traités par So (23% de la cohorte) (Figure 1). Les principales caractéristiques de notre cohorte sont présentées dans le tableau 1. Brièvement, notre cohorte était composée de 84% d'hommes, d'âge médian de 62ans. Le CHC compliquait une cirrhose dans 97% des cas d'étiologie alcoolique dans 78% des cas, virale dans 16% des cas et métabolique dans 3% des cas. Le score MELD médian des patients était de 8,5.

Avant inscription sur liste, 28 pts (87,5%) avaient été traités, par TACE dans 37,5% des cas, chirurgie dans 9,4% des cas et destruction percutanée par radiofréquence 6.2% dans des cas. Des stratégies multimodales de traitement avaient été réalisées dans 33% des cas. Il n'existait pas de différence significative en termes démographique, clinique et thérapeutique à l'inscription entre les patients transplantés et les non transplantés.

**Figure 1 : Diagramme de flux**



## **B. Gestion des candidats en liste d'attente**

Après inscription sur liste, en plus du traitement par So, 50% des patients bénéficiaient d'au moins une séance complémentaire de TACE en attente de TH. Le So était initié pour éviter la sortie de liste pour progression tumorale des patients en échec thérapeutique dans 20 cas (63%), pour TACE impossible dans 10 cas (31%) et dans 2 cas chez des patients initialement en dehors d'un projet de TH avec obtention d'un bénéfice thérapeutique de downstaging permettant l'inscription sur liste.

Sur les 32 patients, 21 (66%) étaient sortis de liste pour progression tumorale après un délai moyen d'attente de 11,1 mois, 11 patients étaient transplantés (34%) après un délai moyen d'attente de 12,5 mois. Les caractéristiques cliniques des patients transplantés étaient similaires à celle des patients sortis de liste pour progression tumorale (tableau 1).

**Tableau 1 : Caractéristiques à l'inscription**

<b>Démographie</b>	<b>Cohorte totale N=32</b>	<b>TH N=11</b>	<b>DO N=21</b>	<b>P</b>
Âge moyen $\pm$ DS	60,7 $\pm$ 5,9	58,4 $\pm$ 7,9	61,9 $\pm$ 4,2	NS
Âge médian(IC)	62 IC95%(58,4-64)	61,3 IC95%(49-64)	62,8 IC95%(59-69,5)	NS
Sexe, M/F, n (%)	27(84,4%) / 5(15,6%)	9(81%) / 2(19%)	18(86%) / 3(14%)	NS
<i><u>Étiologie de l'atteinte hépatique, n (%)</u></i>				
Alcoolique	25 (78%)	8 (73%)	17 (81%)	NS
Virale	5 (16%)	1 (9%)	4 (19%)	NS
Métabolique	1 (3%)	1 (9%)	0	NS
Absence de cirrhose	1 (3%)	1 (9%)	0	NS
<i><u>MELD moyen, <math>\pm</math> DS</u></i>	9,7 $\pm$ 3,8	9,2 $\pm$ 2,2	9,9 $\pm$ 4,5	NS
<i><u>MELD médian</u></i>	8,5 IC95%(7-11)	9 IC95%(7-11)	8 IC95%(6-12)	NS

<b>Patients traités avt inscription (%)</b>	28 /32 (87%)			
CEL seule	12 (37,5%)	4 (36%)	8 (38%)	NS
Chirurgie seule	3 (9,4%)	2 (18%)	1 (5%)	NS
RF seule	2 (6,2%)	0	2 10%	NS
<b>Combinaisons</b>				
CE et autres	10 (31,25%)	4 (36%)	6 (28%)	NS
Chirurgie et sorafenib	1 (3,1%)	1 (9%)	0	NS

### **C. Caractéristiques tumorales à l'inscription**

Les principales caractéristiques tumorales à l'inscription sont résumées dans le tableau 2. Dans notre cohorte, le nombre moyen de nodules de CHC était de 1,8. Il existait une tendance en faveur d'un nombre moyen de nodules plus important dans le groupe TH par rapport à celui du groupe DO (2,18 vs 1,7;  $p=0,08$ ).

Il n'existait pas de différence significative à l'inscription sur liste entre les deux groupes en termes de caractéristiques tumorales (taille moyenne du plus grand nodule, somme des tailles des différents nodules de CHC, nombre de nodules, taux d'alpha foetoprotéine). Dans notre cohorte, les critères de Milan étaient respectés dans 78% des cas et 97% des patients avaient un score AFP inférieur ou égale à 2.

**Tableau 2 : Caractéristiques tumorales à l'inscription**

	<b>Cohorte totale</b>	<b>TH</b>	<b>DO</b>	<b>P</b>
	<b>N=32</b>	<b>N=11</b>	<b>N=21</b>	
<b>Nombre total de nodules</b>				
Nombre moyen de nodules par patients $\pm$ DS	1,8 $\pm$ 0,8	2,18 $\pm$ 1	1,7 $\pm$ 0,6	0,08
Nombre médian de nodules par patients (IC 95%)	2 (IC95%:1-2)	2 (IC95%:1-3)	2 (IC95%: 1-2)	NS
Taille moyenne du plus grand nodule $\pm$ DS (mm)	24,9 $\pm$ 9	25,4 $\pm$ 11	24,6 $\pm$ 8	NS
Somme des tailles tumorales $\pm$ DS (mm)	39,1 $\pm$ 20	44,8 $\pm$ 22	36,2 $\pm$ 19	NS
<b>Nombre de nodules par patient, n (%)</b>				
1 nodule	12 (37,5%)	3 (27%)	9 (42%)	NS
2 nodules	14 (44%)	4 (36%)	10 (47%)	NS
3 nodules	5 (15,5%)	3 (27%)	2 (9%)	NS
> 3 nodules	1 (3%)	1 (9%)	0	NS

<b>Nombre de patients avec un nodule principal de taille, n (%)</b>				
≤30 mm	8 (25%)	2 (18%)	6 (28%)	NS
>30 mm	24 (75%)	9 (81%)	15 (71%)	NS
<b>Tumeur Unique</b>				
≤30 mm	12 (37,5%)	3 (27%)	9 (42%)	NS
>30 mm	0			NS
<b>α-fœto-protéine(UI/L) :</b>				
moyenne±DS	61±45	58,9±122	62±59	NS
médiane(IC)	11 (IC95%: 6-21)	6 (IC95%: 3-42)	14 (IC95%: 7-43)	NS
<b>Patients rentrant dans les critères de Milan, n (%)</b>				
Oui / non	25(78%) / 7(22%)	8(72%) / 3(27%)	17(80%) / 4(20%)	NS
<b>modèle AFP,</b>				
n (%)				
0	22 (69%)	7 (64%)	15 (71%)	NS
1	5 (15,5%)	1 (9%)	4 (19%)	NS
2	4 (12,5%)	2 (18%)	2 (9%)	NS
3	1 (3%)	1 (9%)	0	NS
4	0			

## **D. Tolérance et gestion du traitement par sorafénib**

Dans la cohorte globale des patients traités, la posologie moyenne initiale du So était de 700 mg/jr, maintenue pendant en moyenne 7,8 mois. La dose a dû être réduite dans 50% des cas et le traitement a été interrompu dans 12% des cas en raison d'effets indésirables.

Dans le groupe exposé au So et transplanté on met en évidence une posologie moyenne initiale significativement plus élevée, avec des réductions de dose plus fréquentes (78% versus 38% dans le groupe DO) mais permettant une durée moyenne de traitement plus longue (13,8 mois versus 4,8 mois dans le groupe DO) et l'arrivée de 6 patients sur 11 sous So à la TH. Certains effets indésirables étaient significativement plus fréquents dans le groupe TH notamment les troubles digestifs et le développement d'une HTA. Le traitement par So était arrêté pour progression tumorale dans plus de la moitié des cas dans le groupe DO contre 9% dans le groupe TH.

**Tableau 3 : Tolérance et gestion du traitement par sorafénib**

	<b>Cohorte totale</b>	<b>TH</b>	<b>DO</b>	<b>p</b>
	<b>N=32</b>	<b>N=11</b>	<b>N=21</b>	
<b>Indication du Sorafénib, n (%)</b>				
Progression tumorale	20 (63%)	4 (36%)	16 (76%)	NS
Chimio embolisation impossible	10 (31%)	5 (45%)	5 (24%)	NS
Protocole	1 (3%)	1 (9%)		
Hors AMM	1 (3%)	1 (9%)		
<b>Arrêt n (%)</b>	26 (81%)	5/11 (45%)	21/21 (100%)	NS
<b>Motif arrêt, n (%)</b>				
Intolérance	3(12%)	0	3 (14%)	NS
Progression	12 (46%)	1 (9%)	11 (52%)	NS
Décompensation cirrhose	9 (35%)	2 (9%)	7 (33%)	NS
Altération état général	1 (4%)	1 (9%)	0	
Autres	1 (4%)	1 (9%)	0	
<b>Durée moyenne de traitement ± DS (en mois)</b>	7,8± 10	13,5±15,4	4,8± 3,3	0,01
<b>Posologie débutée moyenne ±DS</b>	659± 219	763± 120	604± 241	0,05

<b>Réduction de dose n (%)</b>	16 (50%)	8 (72%)	8 (38%)	0,06
<b>Aggravation à 1 mois de l'introduction n (%)</b>	8 (25%)	2 (18%)	6 (28%)	NS
<b>Effets indésirables</b>				
Cutanée	11 (34%)	5 (45%)	6 (28%)	NS
Altération de l'état général	6 (18%)	3 (27%)	3 (14%)	NS
Toxicité hématologique	1 (3%)	0	1 (5%)	NS
Décompensation de cirrhose	6 (18%)	1 (9%)	5 (24%)	NS
Digestif	12 (38%)	7 (64%)	5 (24%)	0,002
Hémorragie digestive	2 (6%)	1 (9%)	1 (5%)	NS
HTA	2 (6%)	2 (18%)	0	0,04
Neuropathie	0	0	1 (5%)	NS
<b>Sorafénib à la TH n (%)</b>	–	6 (54%)	–	–

## E. Réponse tumorale radiologique avant transplantation hépatique

La réponse radiologique tumorale entre la mise sous So et la dernière imagerie avant TH est détaillée dans le tableau 4. Chez les patients transplantés, le So permettait d'obtenir une réponse radiologique avec soit une réponse complète ou partielle soit une stabilité de la maladie dans près de 73% des cas.

**Tableau 4 : Réponse tumorale radiologique avant TH**

	Groupe TH
Somme des tailles tumorales rehaussées (mm)± DS	56 ± 32
<b>Réponse radiologique selon les critères mRECIST</b>	
<i>CR</i>	1 (9%)
<i>PR</i>	3 (27,3%)
<i>SD</i>	4 (36,4%)
<i>PD</i>	3 (27,3%)

## **F. Evaluation histologique des foies explantés**

Les caractéristiques tumorales des foies explantés sont détaillées dans le tableau 5. La taille moyenne du nodule principal était de 23,3 mm et la somme moyenne des tailles tumorales à 63,5 mm. Près de 2/3 des explants présentaient un nombre de nodules supérieur ou égal à 4, avec un extrême à 10 nodules. Un patient présentait une tumeur complètement nécrosée, un autre présentait une tumeur avec une nécrose quasi complète (>90%), et un troisième avec une nécrose partielle significative entre 50% et 90%. La moitié des explants restants présentaient une nécrose non significative (<50%) et l'autre moitié une absence de nécrose. Trois explants sur 11 avaient une invasion microvasculaire.

**Tableau 5 :Evaluation histologique desfoies explantés**

	Groupe TH
Taille moyenne du nodule principal (mm) $\pm$ DS	23,3 $\pm$ 8,7
Somme moyenne des tailles tumorales (mm) $\pm$ DS	63,75 $\pm$ 32
<b>Nombre de patients avec, n (%):</b>	
1 nodule	1 (9%)
2 ou 3 nodules	3 (27%)
$\geq$ 4 nodules	7 (64%)
<b>Catégorie de nécrose tumorale, n (%)</b>	
Nécrose complète (100%)	1 (9%)
Nécrose quasi complète ( $\geq$ 90%)	1 (9%)
Nécrose partielle significative ( $\geq$ 50% et<90%)	1 (9%)
Nécrose non significative (<50%)	4 (36%)
Absence de nécrose (0%)	4 (36%)
<b>Différentiation tumorale, n (%)</b>	
Bien différenciée	4 (36%)
Moyennement et peu différenciée	6 (54%)
Impossible à déterminer	

	1 (9%)
<b>CHC infiltrant, n (%)</b>	0
<b>Nodule Satellite, n (%)</b>	2 (18%)
<b>Invasion micro vasculaire, n (%)</b>	3 (27%)
<b>Invasion macro vasculaire, n (%)</b>	1 (9%)

## **G. Morbidité post-TH**

Les données de suivi post-TH sont présentées dans le tableau 6. La durée moyenne d'hospitalisation était de 24 jours avec une médiane à 19 jours. Seuls 3 patients ont bénéficié d'une reprise chirurgicale, un patient pour une fuite anastomotique vasculaire, deux patients pour hématome sous capsulaire. Le nombre moyen de culots globulaires dans le 1<sup>er</sup> mois était de 7 avec un extrême à 30 culots. Aucun patient n'a dû bénéficier d'une re-transplantation. Trois sténoses biliaires ont été identifiées, l'une à J38 post TH, dilatée au ballon radiologique à M4, une autre à J27 post TH, avec pose d'une prothèse endoscopique et une autre asymptomatique diagnostiquée à J10, sans retentissement biologique et n'ayant pas nécessité de prise en charge spécifique à long terme. Soixante-quatre pour cent des patients ont présenté une séroconversion CMV asymptomatique et 4 patients ont présenté un sepsis justifiant d'une antibiothérapie. Concernant les complications immunologiques, un patient a présenté un épisode de rejet aigu d'évolution favorable sous traitement spécifique.

Un patient a présenté une complication sévère. Lors du déclampage le patient a présenté une instabilité hémodynamique nécessitant l'introduction de noradrénaline. A la fermeture, le patient a présenté un pic hypertensif avec tachycardie, suivi d'une hypotension sévère et d'un arrêt cardiaque. En post arrêt (no flow 0, low flow 3min), l'échographie cardiaque retrouvait une défaillance biventriculaire. L'angioscanner thoracique mettait en évidence une embolie pulmonaire sous segmentaire n'expliquant pas la sévérité du tableau clinique, le scanner cérébral ne retrouvait pas d'anomalie et la coronarographie ne retrouvait pas de lésion. Devant la persistance de la défaillance cardiaque une ECMO a été mise

en place. L'épisode a été résolutif et il n'y pas eu d'autre complication cardio-vasculaire à noter chez ce patient

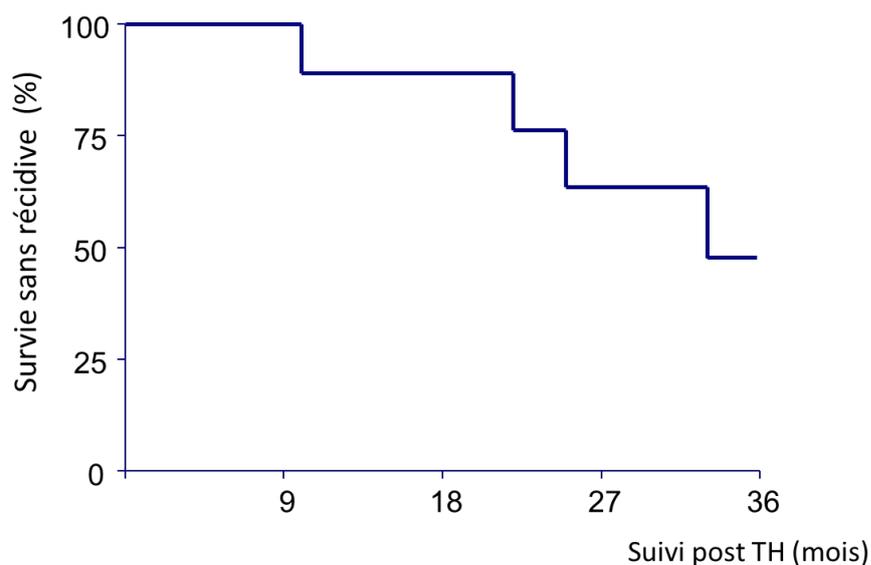
**Tableau 6 : Morbidité post-TH**

	Groupe TH
<b>Durée hospitalisation (jours) :</b>	
Moyenne± DS	24± 14
Médiane (IC)	19
Reprise Chirurgicale, n (%)	3 (27%)
Complication hémorragique, n (%)	4 (36%)
<b>Nombre de culots péri-opératoires</b>	
Moyenne± DS	7 (64%)± 9
Médiane (IC)	3 (27%)
Sténose biliaire, n (%)	3 (27%)
Infection CMV asymptomatique, n (%)	7 (64%)
Retransplantation, n (%)	0
Rejet aigu, n (%)	1 (9%)
Sepsis, n (%)	4 (36%)

## H. Récidive post-TH du CHC

Dans notre cohorte de 11 patients transplantés, 3 (27%) ont récidivés leur CHC en site extra hépatique après une médiane de suivi post-TH de 31 mois (IC95% 9-40). Deux ont récidivé au niveau pulmonaire et un au niveau osseux. La durée moyenne avant détection de la récurrence était de 27 mois. Les récurrences ont été détectées sur des examens de surveillance. La récurrence osseuse a été confirmée par une TEP à la choline, les deux récurrences pulmonaires ont été confirmées sur pièce d'exérèse de nodules pulmonaires suspects. La récurrence carcinomateuse osseuse a été traitée par So pendant 5 mois. La survie avec récurrence post TH était de près de 7 mois. Ce patient est décédé de l'évolution de sa récurrence carcinomateuse. Un autre patient est décédé d'un syndrome de défaillance multi viscérale dans les suites d'un sepsis. Son décès n'est pas en lien avec son histoire carcinologique. La survie sans récurrence à 3 ans de notre cohorte était de  $47 \pm 18\%$  (figure 2).

**Figure 2** : Survie sans récurrence à 3 ans (n=11)



## IV. Discussion

L'objectif principal de ce travail était d'analyser notre expérience d'utilisation du So en situation néo-adjuvante avant TH. Les principaux résultats sont les suivants : 1) Un tiers des patients traités par So était maintenu sur liste et accédait à la TH, 2) la tolérance du So était comparable aux données publiées, 3) la réponse radiologique mRECIST sous traitement obtenue dans 73% des cas surestimait le bénéfice histologique, 4) le taux de complication à 1 mois post-TH apparaissait majoré, et 5) la survie sans récurrence à 3 ans était inférieure à 50%.

L'enjeu actuel devant l'augmentation du nombre de candidat inscrit avec CHC est de maintenir les patients sur liste avec un score AFP  $\leq 2$ . A notre connaissance il s'agit de la première étude s'intéressant au devenir de candidats à la TH traités par So en échec ou impasse thérapeutique après prise en charge conventionnelle. La majorité des patients traités sont sortis de liste pour progression tumorale après une durée moyenne d'attente de 1 an dépassant le taux moyen attendu de DO de 17% selon les données de l'Agence de Biomédecine. Finalement, peu de patients tirent bénéfice du traitement par So et accède à la TH.

En termes de tolérance nous retrouvons dans ce travail le même profil global de tolérance et d'incidence d'effets indésirables que dans la littérature (9,10). Le recueil des effets indésirables était exhaustif car réalisé dans le cadre d'un suivi prospectif mensuel en attente de TH. Les plus fréquents étaient la diarrhée, le syndrome main-pied et l'hypertension artérielle. L'apparition significative de la diarrhée dans le groupe TH peut s'expliquer en partie par une posologie moyenne débutée plus importante. Dans notre cohorte, un patient traité jusqu'à la TH a présenté un arrêt cardio-respiratoire 2h après le déclampage, l'échographie cardiaque retrouvait une défaillance biventriculaire justifiant d'une ECMO. L'angioscanner thoracique

retrouvait une embolie segmentaire n'expliquant pas la situation. L'imputabilité du So est questionnable devant ces événements car des études soulèvent une vigilance particulière concernant le risque hémorragique et cardio vasculaire (10,11).

Pour ce qui est du contrôle tumoral radiologique selon mRECIST (combinant CR, PR et SD), les séries publiées retrouvent des taux variant de 52 à 81%, concordant avec le taux de contrôle radiologique à 73% de notre série. Chez les patients sous So, dans la littérature, l'évaluation radiologique retenue est mRECIST mais il est important de mieux différencier les répondeurs des non répondeurs. Afin de mieux distinguer les patients répondeurs, d'autres techniques radiologiques ont été recherchées tels que les critères EASL (12) ou CHOI (13). Les critères de CHOI, initialement utilisés dans les GIST, sont basés sur la mesure de densité au temps artériel. Un patient est défini comme répondeur avec les critères de CHOI si la taille du plus grand diamètre diminue de 10% ou bien si la densité tumorale mesurée au temps portal diminue de 15% ou plus. Dans l'étude de l'équipe de Nancy, les critères RECIST, mRECIST, EASL et CHOI ont été comparés dans le cadre du CHC. Les patients sous So étiquetés « répondeurs » avec les critères de CHOI avaient une survie augmentée plus importante qu'avec les autres critères radiologiques. D'autres études confirment cette donnée tel que l'article de Gavanier et al (14).

Dans ce contexte, on peut s'interroger sur la place future des imageries fonctionnelles hépatiques. Deux techniques apparaissent intéressantes, la première est l'IRM dynamique (15,16) et la seconde la TEP et les critères PERCIST, équivalant des critères RECIST appliqués à la TEP, et qui ont l'avantage d'utiliser des critères morphologique et métabolique (17). Du fait de leur technicité, leur utilisation en routine reste de l'ordre de la recherche mais l'utilisation croissante des anti angiogéniques pourrait nous amener à les utiliser dans les années à venir.

Avec l'évolution des techniques chirurgicales, le taux de complications a diminué mais elles continuent d'avoir un impact majeur sur le pronostic à court mais aussi à long terme. La thrombose de l'artère hépatique et du système porte reste les complications principales. Dans la série de Duffy et al (18), sur 4200 transplantations, l'incidence de la thrombose de l'artère hépatique est de 3,9% et de 2% pour les thromboses portales. Dans notre cohorte, aucune thrombose artérielle ou veineuse n'a été mise en évidence. Le faible effectif peut expliquer cette différence. Par ailleurs on peut ajouter que le So ne semble pas majorer ces risques. Concernant les complications biliaires, deux sténoses anastomotiques ont été mises en évidence de façon précoce représentant 27% de la cohorte. Deux sont devenues symptomatiques, l'une à 7 mois nécessitant une prise en charge par dilatation au ballon radiologique l'autre à un mois nécessitant une prise en charge endoscopique. Ce taux est supérieur à la moyenne des études sur l'incidence des sténoses biliaires anastomotiques de 12% d'après Akamatsu (19). Dans notre cohorte aucune fuite biliaire n'a été observée alors que dans la littérature son incidence est de 8,2% (19). Cette différence peut également être expliquée par le faible effectif. Dans notre centre, l'utilisation de drain d'Escat est parfois utilisé et le recours au drain de Kehr est occasionnellement nécessaire. Il n'y a actuellement pas de recommandation formelle pour leur utilisation en routine.

La TH est actuellement le traitement idéal du CHC car elle permet de traiter le cancer et de traiter également la cirrhose sous jacente. Actuellement, on observe et admet en France un risque de récurrence à 5 ans de 15% et la survie sans récurrence doit être supérieur à 50%. Mais dans une situation de pénurie d'organe où le nombre de candidat par greffon est de 2,4 (3), il est important de faire une utilisation rationnelle

d'une ressource rare qu'est le greffon. Il est donc important d'analyser le risque de récurrence après de nouvelles approches thérapeutiques d'attente du greffon.

Par rapport à notre cohorte de départ de 32 patients traités par So, seuls 7 patients sont vivants sans récurrence à 3 ans post-TH (21%). La question de la futilité de la greffe peut être soulevée devant le faible bénéfice global du So en situation néo-adjuvante. En revanche à titre individuel, tous nos patients avaient épuisé les stratégies d'attente possibles et restaient, excepté 2 après relecture radiologique, dans le score de transplantabilité AFP. Dans notre cohorte, sur les 3 patients qui ont récidivé, 2 avaient une invasion micro vasculaire à l'histologie, mais seul un patient avait un score AFP>2 et 6 nodules de CHC sur l'explant.

## V. Conclusion

A notre connaissance, il s'agit de la première étude s'intéressant à l'utilisation du So en situation néo-adjuvante pour CHC en attente de TH. Le So a permis de maintenir sur liste et de transplanter un tiers des patients. Selon les critères mRECIST une réponse ou une stabilité radiologique a été retrouvée dans 73% des cas. Ces résultats radiologiques sous estiment les données histologiques avec plus de 64% des patients avec 4 nodules carcinomateux par explant et une nécrose <50% ou une absence de nécrose dans 72% des cas. La survie sans récurrence à 3 ans était de 47% et il sera intéressant de poursuivre le suivi de ces patients transplantés jusqu'à 5 ans afin de confirmer définitivement la futilité de la TH dans le contexte de rareté de greffon hépatique.

## VI. Bibliographie

1. Globacan W. globacan fact sheets liver cancer. Disponible sur: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)
2. Goutte N. A national audit on hepatocellular carcinoma (HCC) epidemiology and management in a Western country: survival factors including healthcare organization and referral pattern. AASLD 2014
3. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2014. Disponible sur: <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2014/donnees/sommaire-organes.htm>
4. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including  $\alpha$ -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology*. oct 2012;143(4):986-94.e3; quiz e14-5.
5. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 24 juill 2008;359(4):378-90.
6. Frenette CT, Boktour M, Burroughs SG, Kaseb A, Aloia TA, Galati J, et al. Pre-transplant utilization of sorafenib is not associated with increased complications after liver transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. juill 2013;26(7):734-9.
7. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology*. 2011;53(3):1020-2.
8. Edeline J, Boucher E, Rolland Y, Vauléon E, Pracht M, Perrin C, et al. Comparison of tumor response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1 janv 2012;118(1):147-56.
9. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. févr 2010;30(1):52-60.
10. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figer A, et al. Phase II Study of Sorafenib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol*. 10 sept 2006;24(26):4293-300.
11. Laura S et al. Managing the side effects of sorafenib and sunitinib. *Commun Oncol*. 2006;3:558-562
12. Ronot M, Bouattour M, Wassermann J, Bruno O, Dreyer C, Larroque B, et al. Alternative Response Criteria (Choi, European Association for the Study of the Liver, and

Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST]) Versus RECIST 1.1 in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Treated With Sorafenib. *The Oncologist*. avr 2014;19(4):394-402.

13. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2007;25(13):1753-9.

14. Gavanier M, Ayav A, Sellal C, Orry X, Claudon M, Bronowicki JP, et al. CT imaging findings in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: Alternative response criteria (Choi, European Association for the Study of the Liver, and modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (mRECIST)) versus RECIST 1.1. *Eur J Radiol*. janv 2016;85(1):103-12.

15. Chao-Yu et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging biomarkers predict survival and response in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib and metronomic tegafur/uracil. *J Hepatol*. Oct 2011; 55(4):858-7.

16. Arizumi T, Ueshima K, Chishina H, Kono M, Takita M, Kitai S, et al. Decreased Blood Flow after Sorafenib Administration Is an Imaging Biomarker to Predict Overall Survival in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis*. 2014;32(6):733-9.

17. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. mai 2009;50 Suppl 1:122S - 50S.

18. Duffy JP, Hong JC, Farmer DG, Ghobrial RM, Yersiz H, Hiatt JR, et al. Vascular Complications of Orthotopic Liver Transplantation: Experience in More than 4,200 Patients. *J Am Coll Surg*. mai 2009;208(5):896-903.

19. Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D. Biliary reconstruction, its complications and management of biliary complications after adult liver transplantation: a systematic review of the incidence, risk factors and outcome. *Transpl Int*. avril 2011;24(4):379-92.

**AUTEUR :Nom : Lubret**

**Prénom : Henri**

**Date de Soutenance : le 24/06/2016**

**Titre de la Thèse : Intérêt du sorafénib en situation néo-adjuvante pour carcinome hépatocellulaire en attente de transplantation hépatique**

**Thèse - Médecine - Lille 2016**

**Cadre de classement : Médecine, DES d'Hépto-Gastroentérologie**

**Mots-clés : Transplantation hépatique, Sorafénib, Carcinome hépatocellulaire**

**Résumé :**

**Contexte :** L'intérêt du sorafénib (So) en situation néo-adjuvante pour maintenir sur liste d'attente de transplantation hépatique (TH) est inconnu. Les objectifs de notre étude étaient d'analyser à partir d'une cohorte de patients (pts) traités par So en attente de TH : 1) le taux de sortie de liste pour progression du carcinome hépatocellulaire (CHC), 2) la tolérance du So, 3) la réponse radiologique mRECIST, 4) la morbidité post-TH des pts transplantés et 5) le taux de récurrence post-TH du CHC.

**Méthode :** Tous les pts inscrits sur liste d'attente de TH entre juin 2010 et décembre 2014 pour CHC et traités par So ont été identifiés à partir du registre CRISTAL et inclus. La tolérance du So a été étudiée à chaque consultation. Une évaluation radiologique était réalisée utilisant les critères mRECIST tous les 3 mois jusqu'à la TH. La morbidité post-opératoire hospitalière était enregistrée. Un dépistage systématique semestriel de la récurrence du CHC par TDM thoraco-abdominale était réalisé.

**Résultats :** 139 pts ont été inscrits sur liste d'attente de TH pour CHC, dont 32 pts étaient traités par So. Le MELD moyen à l'inscription à 10 et le score moyen AFP était de 0,58. 1) 21 pts étaient sortis de liste pour progression tumorale après un délai d'attente de 12,8 mois, 11 pts étaient transplantés après un délai d'attente de 12,5 mois; 2) La durée moyenne de traitement était 7,8 mois avec une posologie moyenne de 700mg/J. Six pts sur 11 étaient transplantés sous traitement. Les principaux effets indésirables étaient la diarrhée motrice et le syndrome mains pieds; 3) Chez les pts transplantés, la réponse radiologique mRECIST retrouvait au moins un contrôle radiologique dans près de 73% des cas. Le score AFP moyen à la TH était de 1. Sur les foies explantés, le nombre moyen de nodules était de 4,2; 4) La durée moyenne de séjour post-TH était de 19 jours. 3 pts ont bénéficié d'une reprise chirurgicale. Trois sténoses biliaires dont 2 appareillées, de rejet aigu ni de retransplantation. 5) Trois récurrences extra hépatique du CHC ont été identifiées, 2 pulmonaires réséquées et une osseuse.

**Conclusion :** Dans cette étude pilote, l'utilisation néo-adjuvante du So ne permettait de maintenir jusqu'à la transplantation que dans 34% des cas. Le contrôle radiologique tumoral mRECIST sous-estimait les données anatomopathologiques des foies explantés. Sur le faible effectif de pts transplantés, il n'y avait pas de signal concernant une morbidité spécifique post-TH. Le taux de récurrence post TH est de 27% et la mortalité est de 9% à 2 ans.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Emmanuel BOLESLAWSKI**

**Asseseurs :** Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY, Monsieur le Professeur Alexandre LOUVET, Madame le Docteur Géraldine SERGENT, Monsieur le Docteur Stéphane CATTAN