

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Intérêt du TEP TDM dans l'évaluation carcinologique pré-transplantation
des patients candidats à un projet de greffe hépatique pour carcinome
hépatocellulaire**

Présentée et soutenue publiquement le 15 octobre 2020 à 14h00

au Pôle Formation

par Claire LAFFORGUE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Emmanuel BOLESŁAWSKI

Monsieur le Professeur Damien HUGLO

Monsieur le Professeur Alexandre LOUVET

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Guillaume LASSAILLY

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :

celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

Liste des abréviations	11
Résumé	12
I. INTRODUCTION	13
II. OBJECTIFS DE L'ETUDE	19
III. MATERIELS ET METHODES.....	20
1) Population étudiée	20
2) Données collectées	22
3) Critères de jugement.....	24
4) Analyses statistiques.....	25
IV. RESULTATS	26
1) Caractéristiques des patients et description de la cohorte.....	26
a/ Caractéristiques des patients orientés vers un projet de TH pour CHC entre février 2016 et février 2020	26
b/ Comparaison des caractéristiques des patients entre les groupes TEP TDM et bilan standard.....	30
2) Objectif principal : Etude de l'intérêt du TEP TDM FDG-Choline dans le bilan d'évaluation carcinologique pré-greffe.....	32
3) Objectifs secondaires	37

a/ Comparaison de la fixation des lésions hépatiques entre TEP TDM au FDG et TEP TDM à la Choline	37
b/ Comparaison de la mise en évidence de lésions extra-hépatiques entre TEP TDM au FDG et TEP TDM à la Choline	37
c/ Fixation hépatique en TEP TDM et valeur de l'αFP au diagnostic...	40
d/ Intensité de Fixation (SUV) hépatique en TEP TDM à la Choline et valeur de l'αFP au diagnostic.....	40
e/ Fixation hépatique en TEP TDM à la Choline et score AFP au diagnostic	41
f/ Intensité de fixation (SUV) hépatique en TEP TDM à la Choline et score AFP au diagnostic.....	43
 V. DISCUSSION	 44
 VI. CONCLUSION	 49
 Perspectives	 50
 Bibliographie	 51
 Annexes	 55

Liste des abréviations

CHC : Carcinome Hépatocellulaire

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

TH : Transplantation Hépatique

α FP : Alpha-foetoprotéine

TEP : Tomographie par Emission de Positons

FDG : Fluorodésoxyglucose

TDM : Tomodensitométrie

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

SUV : Standardized Uptake Value

Résumé

Introduction : Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la plus fréquente des tumeurs hépatiques malignes dont la transplantation hépatique (TH) constitue l'un des traitements curatifs. Afin d'optimiser les résultats post-opératoires, une sélection affinée des candidats est primordiale. Le TEP TDM est un examen d'imagerie métabolique de première intention en cancérologie en raison de ses capacités diagnostiques et de son apport pronostique. Pourtant, il n'est pas recommandé dans le bilan carcinologique pré-greffe pour CHC, bien qu'utilisant de manière complémentaire les traceurs FDG et Choline, il apparaît prometteur.

Objectif : L'objectif de cette étude est d'étudier l'intérêt du TEP TDM FDG-Choline dans l'évaluation carcinologique pré-transplantation chez les candidats à un projet de greffe hépatique pour CHC.

Matériels et méthodes : L'ensemble des patients du CHU de Lille ayant un CHC pour lequel un projet théorique de TH a été validé en RCP entre février 2016 et février 2020 ont été inclus. Les données ont été recueillies rétrospectivement grâce aux dossiers médicaux, au logiciel de présentation en RCP RAPIDO et à la base nationale CRISTAL. Deux groupes de patients : groupe bilan pré-greffe et groupe TEP TDM, ont été comparés. Le critère de jugement principal était le taux de détection de lésions extra-hépatiques néoplasiques à l'issue du bilan.

Résultats : 139 patients ont été inclus pour analyse. Le taux de détection de lésions extra-hépatiques néoplasiques était significativement supérieur dans le groupe TEP TDM par rapport au groupe bilan standard : 23% vs 8% ($p = 0.015$). Si on considère uniquement les lésions diagnostiquées grâce au TEP TDM FDG-Choline, le taux de lésions néoplasiques extra-hépatiques diagnostiquées restait significativement supérieur dans le groupe TEP TDM : 19% vs. 8% ($p=0.04$) La mise en évidence de lésions néoplasiques au niveau hépatique était significativement supérieure avec le TEP TDM à la Choline par rapport au TEP TDM au FDG ($p < 0.001$). L'utilisation du traceur FDG permettait de détecter 2 fois plus de lésions extra-hépatiques que la Choline ($p = 0.018$).

Conclusion : Notre étude confirme l'intérêt du TEP TDM et l'utilisation complémentaire des deux radiotraceurs, Choline et FDG, dans la réalisation du bilan pré-greffe hépatique. Chacun de ces deux traceurs semblent avoir une finalité spécifique.

I. INTRODUCTION

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la plus fréquente des tumeurs hépatiques malignes et représente la troisième cause de décès par cancer dans le monde (1). Son incidence, à l'échelle mondiale, continue à croître, dans un contexte d'augmentation de l'obésité, de la consommation d'alcool et de la forte prévalence des hépatites virales en Asie et en Afrique (2). Il existe aujourd'hui plusieurs stratégies de traitement du CHC dont le projet est élaboré en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) en fonction de l'extension tumorale, de la fonction hépatique sous-jacente, et de l'état général du patient (3). En cas de « petit CHC » après staging initial selon la classification BCLC (Figure 1), le projet thérapeutique s'oriente vers un traitement curatif dont la transplantation hépatique est l'un des pivots (4–7). En effet, le CHC se développant sur foie cirrhotique dans plus de 80% des cas, la transplantation hépatique permet à la fois la résection carcinologique complète et le traitement de la cirrhose sous-jacente, facteur majeur de récurrence (8). Les dernières données estiment la survie à 70% et le risque de récurrence à 15%, à 5 ans après TH (9). A l'inverse, les CHC localement avancés ou associés à des atteintes ganglionnaires, ou métastatiques relèvent de traitements dits palliatifs rassemblant chimiothérapies, chimio-embolisation et soins de support (8).

Les critères de Milan – 1 tumeur unique de diamètre maximal de 5 cm ou 3 tumeurs d'un diamètre maximal de 3 cm sans invasion vasculaire – correspondant aux stades BCLC 0 et A, sont les critères historiquement utilisés pour l'accès à la transplantation dans le cadre du CHC (10). Trois paramètres clés indépendants définissent le risque de récurrence post-greffe et la survie post TH : la taille de la tumeur, le nombre de nodules et l'invasion vasculaire (11,12). Jugés depuis plusieurs années trop restrictifs dans la mesure où la survie à 5 ans de certains malades transplantés en dehors des critères de Milan, restait

comparable, des critères élargis ont progressivement vu le jour (8,13). En 2007, l'étude de Mazzaferro *et al* affinait les critères de Milan selon la règle du « *Up to Seven* », se focalisant sur la taille du plus gros nodule et sur le nombre de tumeurs (14). Depuis quelques années, il est devenu clair que le comportement biologique d'une tumeur plus que ses caractéristiques macromorphologiques, influe sur le risque de récurrence (15). En effet, l'alpha-fœtoprotéine (ou α FP) est associée dans ses valeurs les plus élevées (α FP > 1000 ng/mL), à deux critères d'agressivité tumorale : l'invasion vasculaire et la mauvaise différenciation histologique (16), constituant un marqueur pronostique péjoratif indépendant. En conséquence, l'équipe de C.Duvoux *et al.* proposait l'élargissement des critères de Milan en intégrant le dosage de l' α FP (17). Cette étude a modifié en 2013 les critères d'attribution et d'indication de greffe en France pour CHC qui reposent depuis sur le score AFP, algorithme combinant les critères morphologiques de taille et de nombre de tumeurs au taux d' α FP (Figure 2) (3). Cette combinaison permet de définir des malades à faible risque de récurrence (8-13 %) quand le score AFP est ≤ 2 et des malades à haut risque de récurrence (> 45 %) quand le score AFP est > 2.

Cependant la valeur prédictive de la biologie reste insuffisante et les marqueurs histologiques sont difficilement accessibles avant greffe. On présume que d'autres types de marqueurs de risque existent (18) et en ce sens, les techniques non invasives comme l'imagerie métabolique apparaissent comme des axes de recherche prioritaires prometteurs.

La tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose (ou FDG) est une imagerie nucléaire fonctionnelle qui repose sur le métabolisme du glucose, accru au sein des cellules tumorales. Elle est depuis plusieurs années largement utilisée dans la stratégie de prise en charge de nombreux cancers, couplée à la tomodensitométrie (TEP TDM) (19). Elle est notamment reconnue pour sa sensibilité en termes de staging initial

néoplasique mais aussi dans le cadre du suivi de la réponse au traitement, d'évaluation de la récurrence, et de prédiction pronostique. En ce qui concerne le CHC, la sensibilité de la TEP-FDG dans le diagnostic initial a été montrée comme relativement limitée dans la littérature (< à 50%), particulièrement pour les tumeurs de petites tailles ou les tumeurs bien différenciées (20,21). Cette faible performance de la TEP-FDG a pu être expliquée par les caractéristiques métaboliques du CHC, en particulier la sortie du traceur des cellules tumorales en cas de CHC bien différencié (22). En conséquence, le TEP TDM est généralement réalisé en fonction des pratiques de centre et n'est actuellement pas recommandé de manière systématique dans le bilan diagnostique initial ou au cours de la prise en charge du CHC (3).

Néanmoins, l'intérêt est croissant, et différents travaux récents tendent à montrer des modifications de prise en charge après sa réalisation. D'une part, dans plusieurs études portant notamment sur des formes plus avancées de CHC, le TEP TDM au FDG a été décrit comme supérieur dans la détection de lésions secondaires par rapport à l'imagerie conventionnelle par scanner ou IRM (23–25). Ces ajustements au niveau du staging peuvent aboutir à une modification de la prise en charge thérapeutique et ont donc un impact pronostique. D'autre part, la TEP a également pu montrer une augmentation de la détection de récurrence post traitement lors d'une élévation inexpliquée de l' α FP (26) et a été récemment décrite dans plusieurs travaux comme associée aux caractéristiques biologiques d'agressivité du CHC (27–29). Des études moléculaires ont, par exemple, révélé qu'une accumulation tumorale de FDG était associée à une surexpression des gènes promoteurs de l'angiogenèse (30,31).

Depuis plus récemment, la 18F-fluorocholine (Choline) est un autre traceur également utilisé, la choline étant un précurseur de la biosynthèse des phospholipides qui composent les membranes cellulaires. Ce radioélément apparaît prometteur, en particulier pour les

hépatocarcinomes modérément à bien différenciés, du fait des propriétés métaboliques particulières du CHC. Le travail japonais de Y. Yamamoto et al. souligne la performance de la TEP-Choline qui détecte avec une sensibilité de 75 % les CHC bien à moyennement différenciés contre 42 % pour la TEP-FDG (32), les deux techniques devenant alors complémentaires. L'étude récente rétrospective de J.C Nault et al. a montré que l'utilisation du TEP TDM au FDG couplé à réalisation d'un TEP TDM à la Choline, permet une nette amélioration de la sensibilité pour le diagnostic initial de CHC, ayant conduit à une actualisation du staging par rapport à l'imagerie conventionnelle et à des modifications de prise en charge thérapeutique chez, respectivement, 11 et 14% des patients de l'étude. D'autre part, 44% des lésions douteuses visualisées à l'imagerie conventionnelle revenaient positives après le TEP TDM et sur les 36 patients inscrits sur liste de transplantation pour CHC, 2 en sortaient définitivement pour lésions secondaires osseuses à l'issue du TEP TDM FDG-Choline (33).

A l'heure actuelle, il existe peu de données dans la littérature sur l'apport de la TEP spécifiquement réalisée chez les patients en attente de greffe de foie pour CHC, notamment pour le screening carcinologique. En conséquence, la réalisation d'un TEP TDM ne fait pas partie des examens recommandés en première intention dans la mise en œuvre du bilan iconographique d'extension tumorale pré-transplantation (comprenant – en plus de l'imagerie abdominale avec injection par TDM ou IRM – un scanner thoracique, une consultation ORL et selon l'âge, le risque ou le sexe une mammographie, un dosage du PSA et une coloscopie) (3). Toutefois, au vu de sa large utilisation en cancérologie et de ses apports diagnostique et pronostique majeurs par rapport à l'imagerie conventionnelle, il est licite de penser que le TEP TDM pourrait avoir sa place dans le screening des malades en attente de greffe de foie. D'autant plus que la mise en évidence d'une lésion extra-hépatique ou d'adénopathies suspectes ferait contre-indiquer le projet

de transplantation. En effet, la prise du traitement immunosuppresseur après la greffe chez un patient N+, micro-métastatique ou avec un cancer synchrone non mis en évidence par le bilan standard grèverait drastiquement le pronostic du malade (13).

En définitive, et d'autant plus dans le contexte actuel de pénurie de greffons, la sélection la plus fine des candidats au projet de TH apparaît primordiale (34).

L'objectif de ce travail est de préciser la place du TEP TDM FDG-Choline dans l'évaluation carcinologique pré-transplantation chez les patients candidats à une greffe hépatique pour CHC.

Figure 1 : Classification BCLC modifiée adaptée des recommandations de l'EASL, Journal of Hepatology 2018

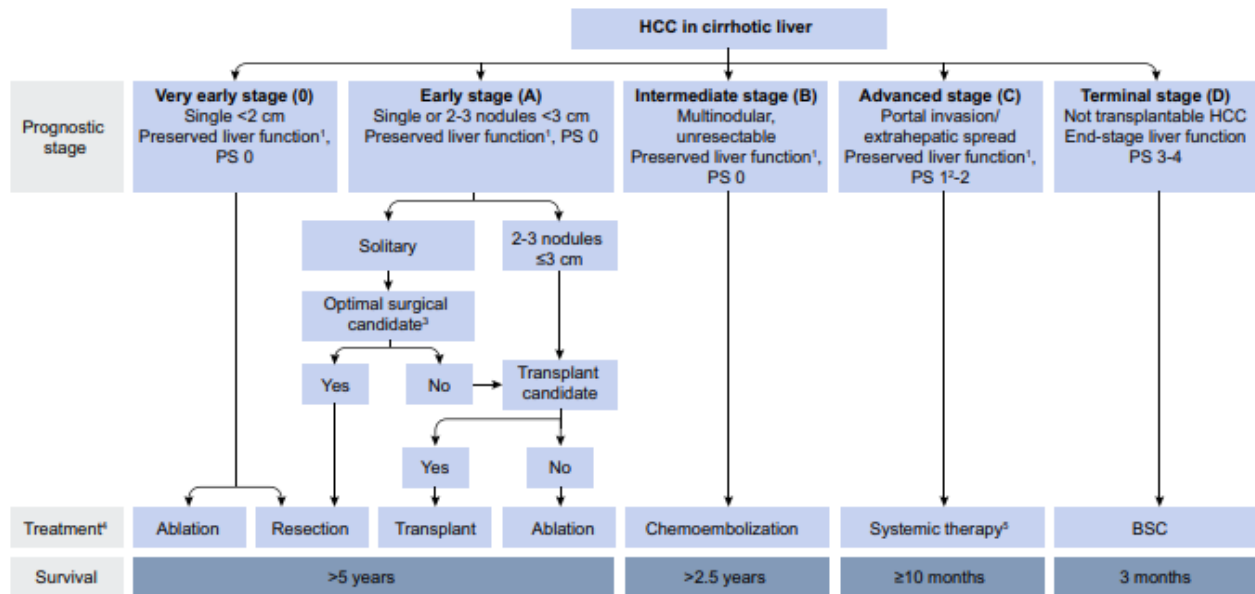
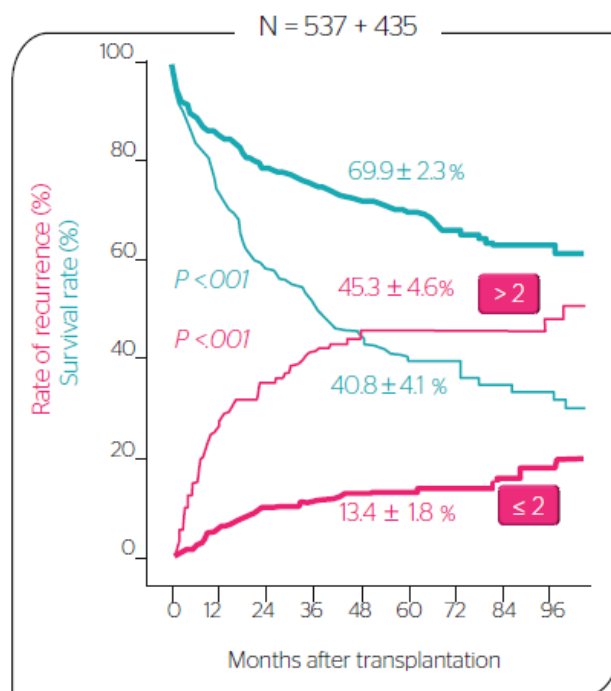


Figure 2 : Score AFP adapté de C. Duvoux et al, Gastroenterology 2012

	Score
Diamètre max (cm)	
≤ 3	0
3-6	1
> 6	4
Nombre de nodules	
1-3	0
≥ 4	2
AFP (µg/l)	
≤ 100	0
100-1000	2
> 1000	3
Score AFP	= Σ Scores variables

→ Risque de récidence
Score : ≤ 2 = faible
 > 2 = élevé



II. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Objectif principal :

Etudier l'intérêt du TEP TDM FDG-Choline dans l'évaluation carcinologique pré-transplantation chez les candidats à un projet de greffe hépatique pour CHC.

Objectifs secondaires :

- Comparer la fixation des lésions hépatiques entre le TEP TDM au FDG et le TEP TDM à la Choline ;
- Comparer la mise en évidence de lésions extra-hépatiques entre le TEP TDM au FDG et le TEP TDM à la Choline ;
- Evaluer l'existence d'une association entre fixation hépatique en TEP TDM (FDG et/ou Choline) et valeur de l' α FP au diagnostic ;
- Evaluer l'existence d'une association entre l'intensité de fixation (Standardized Uptake Value ou SUV) hépatique en TEP TDM à la Choline et la valeur de l' α FP au diagnostic ;
- Evaluer l'existence d'une association entre fixation hépatique en TEP TDM à la Choline et score AFP au diagnostic ;
- Evaluer l'existence d'une association entre intensité de fixation (SUV) hépatique en TEP TDM à la Choline et score AFP au diagnostic.

III. MATERIELS ET METHODES

1) Population étudiée

L'étude porte sur l'ensemble des patients du CHU de Lille ayant un carcinome hépatocellulaire pour lequel un projet théorique de transplantation hépatique a été validé en réunion de concertation pluridisciplinaire entre février 2016 et février 2020.

Critères d'inclusion

- Patients majeurs
- Assurés à la sécurité sociale
- Suivis au CHU de Lille
- Dont le projet théorique de TH a été validé en RCP

Critères d'exclusion

- Progression visualisée sur l'imagerie mise à jour à la suite de la première RCP
- Absence de sevrage effectif de la consommation d'alcool ou reprise secondaire d'une consommation
- Patients pour lesquels le diagnostic final retenu n'était pas celui de CHC
- Refus du projet de greffe hépatique
- Patients perdus de vue
- Contre-indication d'origine cardiaque à la TH
- Contre-indication à la TH en raison de l'état général du patient ou du statut OMS

- Contre-indication à la TH pour troubles cognitifs chroniques (hors encéphalopathie hépatique).

Constitution des groupes

Deux groupes de patients étaient constitués après inclusion :

- Un groupe ayant bénéficié du bilan standard d'évaluation carcinologique pré-transplantation (= groupe bilan standard) dans lequel les patients avaient eu systématiquement :
 - Une imagerie abdominale par TDM ou IRM avec injection
 - Un TDM thoracique sans injection
 - Une consultation ORL
 - Si douleur ou doute sur lésion osseuse une scintigraphie osseuse
 - Un dosage du PSA (Chez les hommes de plus de 50 ans)
 - Une mammographie (Chez les femmes de plus de 50 ans)
 - Une coloscopie (patients à haut ou très haut risque de cancer colorectal et patients de plus de 50 ans)
- Un groupe de patient ayant bénéficié d'un TEP TDM FDG et Choline en plus du bilan standard ci-dessus (= groupe TEP TDM).

2) Données collectées

Les données ont été recueillies de manière rétrospective :

- A partir du logiciel de présentation des patients en RCP RAPIDO, pour l'ensemble des paramètres évalués au diagnostic,
- Complétées grâce au dossier médical du patient au cours du suivi,
- Grâce à la base nationale française de l'Agence de Biomédecine (Base CRISTAL) pour les données à l'inscription sur liste ou à la transplantation hépatique.

Les données collectées étaient :

- A la validation du projet de transplantation hépatique en RCP :
 - Des données cliniques : âge, sexe, poids, taille, IMC, cause de l'hépatopathie chronique, présence d'une ascite et d'une encéphalopathie hépatique ;
 - Des données biologiques : TP, INR, albuminémie, bilirubinémie totale, créatininémie ;
 - Les scores de gravité de la cirrhose (MELD et Child-Pugh) ;
 - Des données iconographiques concernant le CHC avec le nombre de nodules, la taille du plus gros nodule et la taille cumulée des nodules ;
 - Le dosage de l' α FP et le score AFP.
- Au cours du bilan pré-greffe :
 - La réalisation ou non d'un TEP TDM au FDG et d'un TEP TDM à la Choline ;

- Données iconographiques des TEP TDM au FDG et à la Choline avec la présence ou non d'une fixation, et si présence d'une fixation, le nombre de nodules hyperfixants, l'intensité de fixation SUV, le site hépatique ou extra-hépatique de la fixation ;
 - L'état du projet de transplantation avec soit la poursuite du projet de greffe, soit l'interruption du projet pour cause non néoplasique, pour score AFP > 2, ou pour mise en évidence d'une ou plusieurs lésions extra-hépatiques néoplasiques ;
 - L'inscription ou non sur liste de transplantation et sa date ;
 - La sortie ou non de liste d'attente et sa date ;
 - Le dosage d'alpha-fœtoprotéine à la sortie de liste.
- A la greffe hépatique pour les patients transplantés :
- La date de la TH ;
 - Les scores de gravité de la cirrhose (MELD et Child-Pugh) à la TH ;
 - Le dosage d'alpha-fœtoprotéine ;
 - Le degré de différenciation du CHC et la présence éventuelle d'emboles vasculaires sur l'analyse histologique de la pièce d'hépatectomie.
- Dans le suivi post-transplantation :
- L'existence d'une récurrence de CHC ;
 - Si récurrence, la date de la récurrence.

3) Critères de jugement

Critère de jugement principal :

Le critère de jugement principal correspond au taux de détection de lésions extra-hépatiques néoplasiques à l'issue du bilan.

Critères de jugement secondaire :

- Taux de patients ayant une fixation hépatique en TEP TDM au FDG par rapport au TEP TDM à la Choline ;
- Taux de lésions extra-hépatiques diagnostiquées à l'issue du TEP TDM au FDG par rapport au TEP TDM à la Choline ;
- Comparaison du pourcentage de valeur d'αFP supérieure à la normale ou à la médiane et de la fixation au niveau hépatique en TEP TDM (FDG et/ou Choline) au diagnostic ;
- Comparaison de la valeur d'αFP au diagnostic à la valeur du pourcentage de SUV hépatique supérieure à la médiane en TEP TDM à la Choline ;
- Comparaison du taux de fixation hépatique en TEP TDM à la Choline au score AFP au diagnostic ;
- Comparaison de la SUV hépatique en TEP TDM à la Choline au score AFP.

4) Analyses statistiques

Selon leur normalité, les variables quantitatives étaient exprimées en moyenne (+/- déviation standard (DS)) ou médiane (+/- écart interquartile). Les variables qualitatives étaient exprimées en effectifs absolus et en fréquences.

Les comparaisons de deux variables quantitatives continues étaient effectuées par test de Student ou test de Mann-Whitney-Wilcoxon. Les comparaisons de variables qualitatives étaient effectuées par test de Chi 2 de Pearson. Aucune analyse multivariée par régression logistique binaire n'a été effectuée pour déterminer les facteurs potentiellement associés de manière indépendante en raison du faible effectif de l'étude.

Tous les tests étaient effectués de manière bilatérale.

La significativité statistique était définie comme une valeur de $p < 0,05$.

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées sur les logiciels NCSS 9 (USA-Utah).

IV. RESULTATS

1) Caractéristiques des patients et description de la cohorte

a/ Caractéristiques des patients orientés vers un projet de TH pour CHC entre février 2016 et février 2020

Entre le 04 février 2016 et le 27 février 2020, parmi les patients présentés en RCP pour CHC, 200 étaient orientés vers un projet de transplantation hépatique.

Dans cette population, 49 patients sortaient rapidement du projet et ont été exclus de l'analyse : 12 patients présentaient un CHC avancé à la réévaluation, 10 poursuivaient une consommation d'alcool, 8 étaient exclus pour problème diagnostique, 7 refusaient le projet de greffe, 4 étaient perdus de vue et 8 étaient exclus pour « raison autre ».

Ainsi, 151 patients initiaient leur bilan pré-greffe.

Parmi eux, 12 étaient exclus secondairement de l'étude pour contre-indication définitive au projet de greffe de cause non néoplasique : 4 patients présentaient une contre-indication cardiaque, 3 présentaient une rechute de la consommation d'alcool, 2 avaient trop de comorbidités ou présentaient une altération significative de l'état général, 2 refusaient la transplantation a posteriori et 1 présentait des troubles cognitifs chroniques, en faveur d'une démence.

Au final, 139 patients étaient retenus pour l'analyse : 92 patients ont bénéficié du bilan standard d'évaluation carcinologique pré-transplantation sans évaluation complémentaire en TEP TDM (groupe bilan standard) ; 47 ont bénéficié d'un complément d'imagerie par TEP TDM FDG et/ou Choline en sus de leur bilan pré-greffe standard

(groupe TEP TDM). On dénombre au total 42 TEP TDM au FDG et 36 TEP TDM à la Choline. 31 patients avaient bénéficié des deux TEP TDM FDG et Choline. Sur le total de 47 TEP TDM de notre cohorte, 42 examens étaient réalisés entre 2018 et 2020.

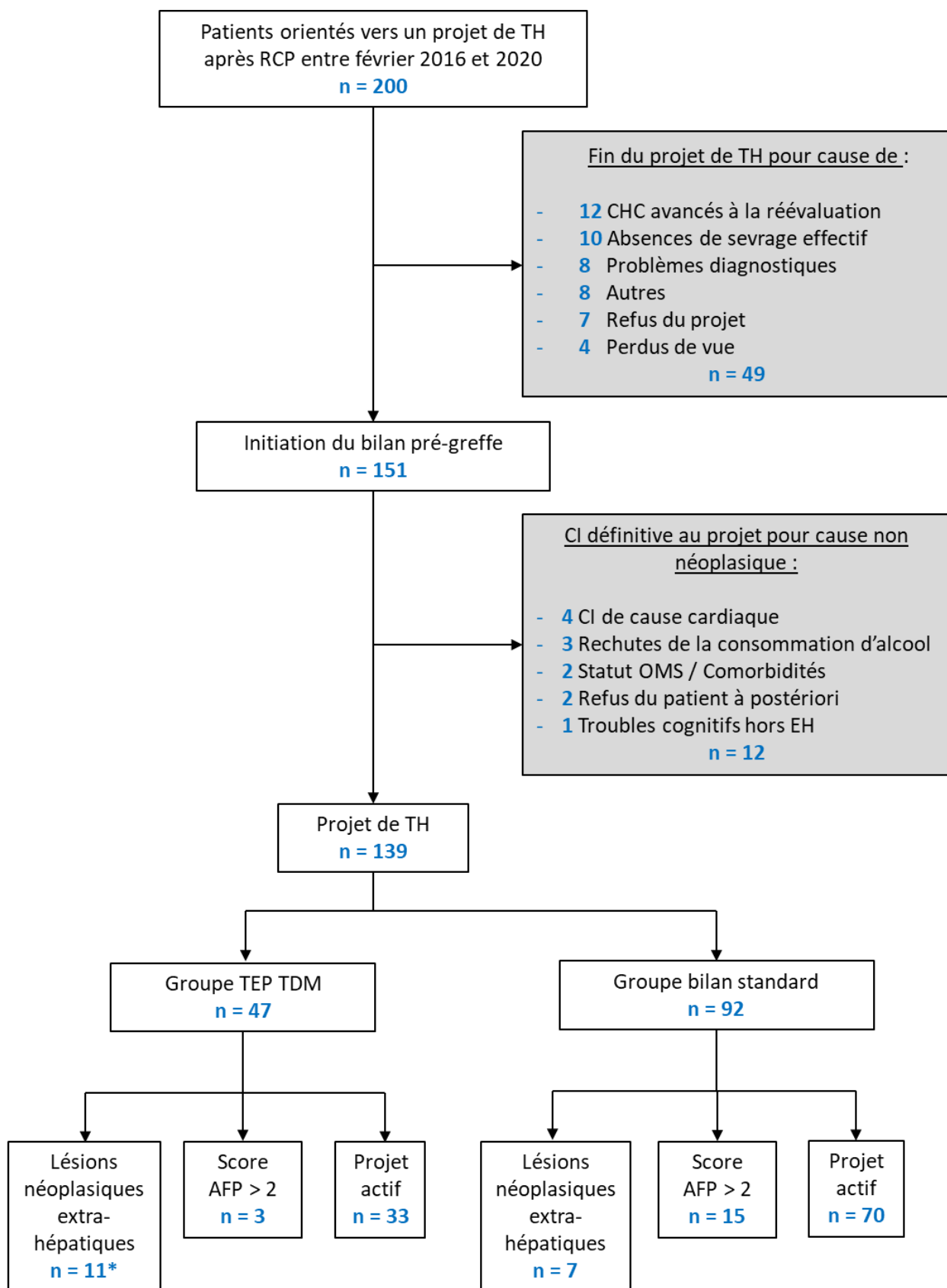
L'issue du projet de transplantation et l'ensemble des détails apparaissent dans la figure 3.

Les caractéristiques cliniques, biologiques et du CHC des patients inclus sont résumées dans le tableau 1. La cohorte comportait une majorité d'hommes (80.6%) avec un âge médian à 62 ans [59-66]. L'IMC médian des patients inclus était de 27,5 kg/m² [24,2-31,6].

Concernant la gravité de la cirrhose, le score de Child-Pugh médian est A6 (65.5% des patients sont Child A, 24.5% de Child B et 10% sont Child C), et le score MELD médian est de 9.5 [7-13].

Concernant les paramètres du CHC, l' α FP médiane au diagnostic est à 6 ng/mL [4-12] avec un score AFP médian au diagnostic à 0 [0-1]. Le nombre de nodules médian est de 2 [1-2] avec une taille médiane du plus gros nodule à 19 mm [13-27,5].

Figure 3 : Diagramme de flux de l'étude (Flow Chart)



*Dont 9 lésions extra-hépatiques néoplasiques diagnostiquées à l'issue du TEP TDM FDG et/ou Choline

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques, biologiques et paramètres du CHC des patients orientés vers un projet de TH pour CHC entre février 2016 et février 2020 (n = 139)

n = 139	
Variables cliniques	
Hommes, % [IQR]	80,6 [73-86,8]
Age médian, années [IQR]	62 [59-66]
Statut OMS, n (%)	
OMS 0	108 (77,7)
OMS 1	29 (20,9)
OMS 2	1 (0,7)
OMS 3	1 (0,7)
IMC Médian, kg/m ² [IQR]	27,5 [24,2-31,6]
Ascite, % [IQR]	13,7 [8,4-20,5]
Encéphalopathie hépatique, % [IQR]	3,6 [0,5-6,7]
Child-Pugh, n (%)	
Child-Pugh A	91 (65,5)
Child-Pugh B	34 (24,5)
Child-Pugh C	14 (10,0)
Variables biologiques	
INR médian [IQR]	1,2 [1,1-1,3]
Albumine médiane, g/L [IQR]	36 [31-40]
Bilirubine totale médiane, mg/L [IQR]	13 [8-22,2]
Créatinine médiane, mg/L [IQR]	8 [7-9,4]
Score de MELD médian [IQR]	9,5 [7-13]
Paramètres du CHC	
Alpha-fœtoprotéine médiane au diagnostic, ng/mL [IQR]	6 [4-12]
Score AFP médian au diagnostic [IQR]	0 [0-1]
Nombre de nodules médian, n [IQR]	2 [1-2]
Taille médiane du plus gros nodule, mm [IQR]	19 [13-27,5]

b/ Comparaison des caractéristiques des patients entre les groupes TEP TDM et bilan standard

Les caractéristiques cliniques telles que l'âge, l'IMC, la présence d'une ascite ou d'une encéphalopathie, le score de Child-Pugh n'étaient pas significativement différentes entre les deux groupes. Les variables biologiques et le score MELD n'étaient pas non plus significativement différentes.

Les patients différaient en revanche de façon significative sur certaines caractéristiques du CHC avec un nombre médian de nodules (1 [1-2] contre 2 [2-2]) et une taille médiane du plus gros nodule (15 [14-16] mm contre 20 [19-23] mm) supérieurs dans le groupe bilan standard ($p \leq 0,05$). Il n'y avait en revanche pas de différence statistiquement significative entre l' α FP médiane et le score AFP médian au diagnostic entre les deux groupes.

En résumé, la fonction hépatocellulaire était identique dans les deux groupes, mais le CHC semblait significativement moins avancé chez les patients du groupe TEP TDM.

La comparaison est résumée dans le tableau 2.

Tableau 2 : Comparaison des caractéristiques cliniques, biologiques et du CHC entre les 2 groupes TEP TDM et bilan standard entre février 2016 et février 2020 (n=139)

	Groupe TEP TDM	Groupe bilan standard	p
Nombre de patients, n (%)	47 (33,8)	92 (66,2)	-
Variables cliniques			
Hommes, % [IQR]	78,7 [64,3-89,3]	81,5 [73,6-89,5]	0,82
Age médian, années [IQR]	63 [61-64]	62 [61-62]	0,25
IMC Médian, kg/m ² [IQR]	26,42 [25,5-28,1]	27,77 [26,5-29]	0,65
Ascite, % [IQR]	12,8 [3,2-22,3]	14,1 [7,7-23]	1,00
Encéphalopathie hépatique, % [IQR]	6,4 [1,3-17,5]	2,2 [0,3-7,6]	0,34
Child-Pugh médian [IQR]	6 [5-6]	6 [6-6]	0,39
Variables biologiques			
INR médian [IQR]	1,2 [1,1-1,2]	1,2 [1,2-1,2]	0,52
Albumine médiane, g/L [IQR]	36 [35-38]	35,5 [34-36]	0,30
Bilirubine totale médiane, mg/L [IQR]	11 [9,7-13]	13 [12-15]	0,20
Créatinine médiane, mg/L [IQR]	8 [7,5-8]	8 [8-8,5]	0,56
Score de MELD médian [IQR]	9 [8-10]	10 [9-11]	0,55
Paramètres du CHC			
Alpha-fœtoprotéine médiane au diagnostic, ng/mL [IQR]	5 [4-6]	6,5 [6-7]	0,10
Score AFP médian au diagnostic [IQR]	0 [0-0]	0 [0-0]	0,09
Nombre de nodules médian, n [IQR]	1 [1-2]	2 [2-2]	0,05
Taille médiane du plus gros nodule, mm [IQR]	15 [14-16]	20 [19-23]	0,001

2) Objectif principal : Etude de l'intérêt du TEP TDM FDG-Choline dans le bilan d'évaluation carcinologique pré-greffe

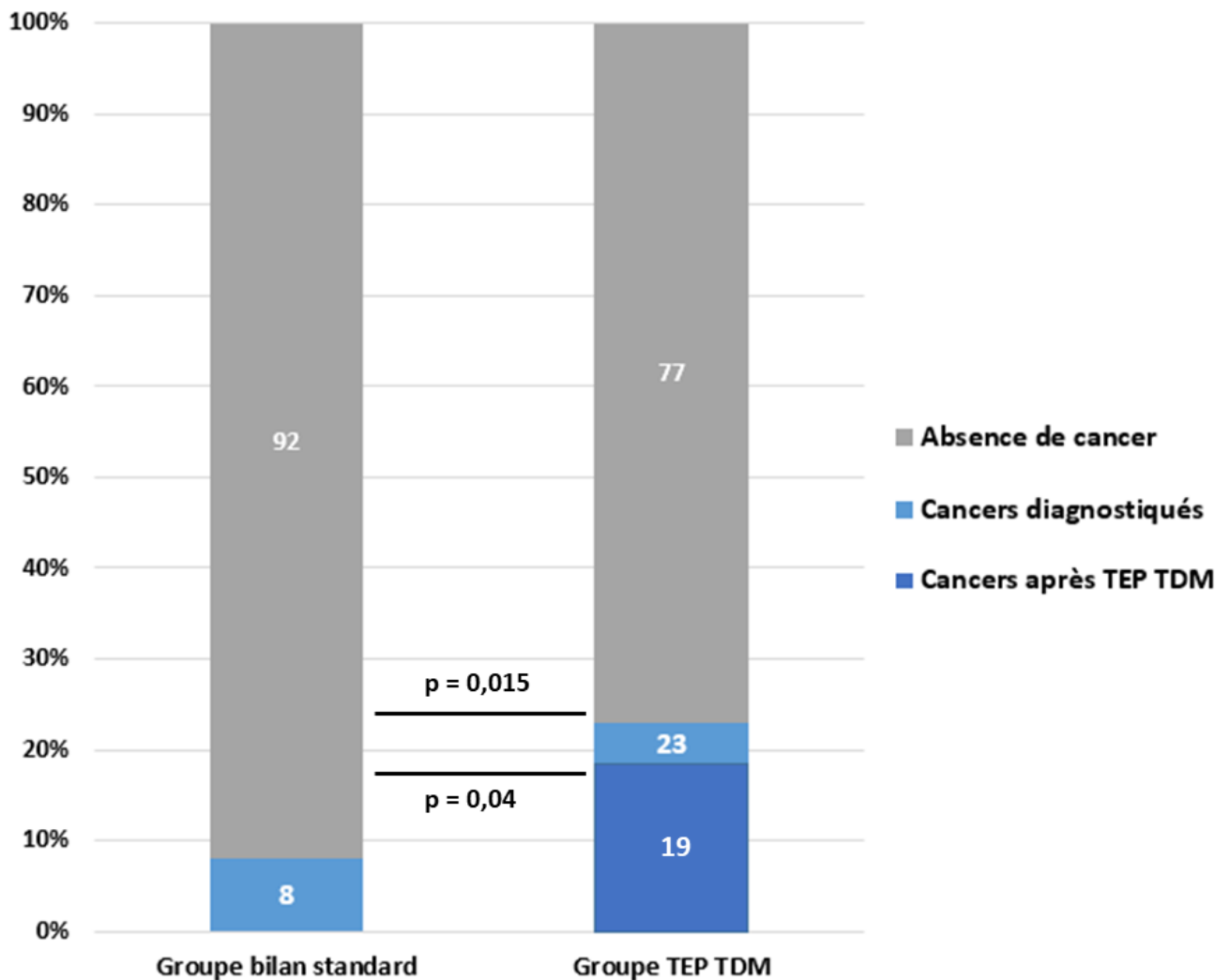
Rappel du critère de jugement principal : taux de détection de lésions extra-hépatiques néoplasiques à l'issue du bilan.

Chez les 139 patients en projet de transplantation hépatique pour CHC inclus pour analyse, 47 patients bénéficiaient d'une évaluation complémentaire en TEP TDM FDG et/ou Choline en plus du bilan près-greffe standard d'évaluation carcinologique. Parmi eux, 11 patients se voyaient diagnostiquer une ou plusieurs lésions néoplasiques extra-hépatiques dont 9 lésions étaient révélées directement par la réalisation du TEP TDM FDG et Choline.

Le taux de détection de lésions extra-hépatiques néoplasiques (CHC et non CHC) à l'issue du bilan était significativement supérieur dans le groupe TEP TDM par rapport au groupe bilan standard : 23% (11/47 patients) vs 8% (7/92) patients), $p = 0.015$. (Figure 4 et 5).

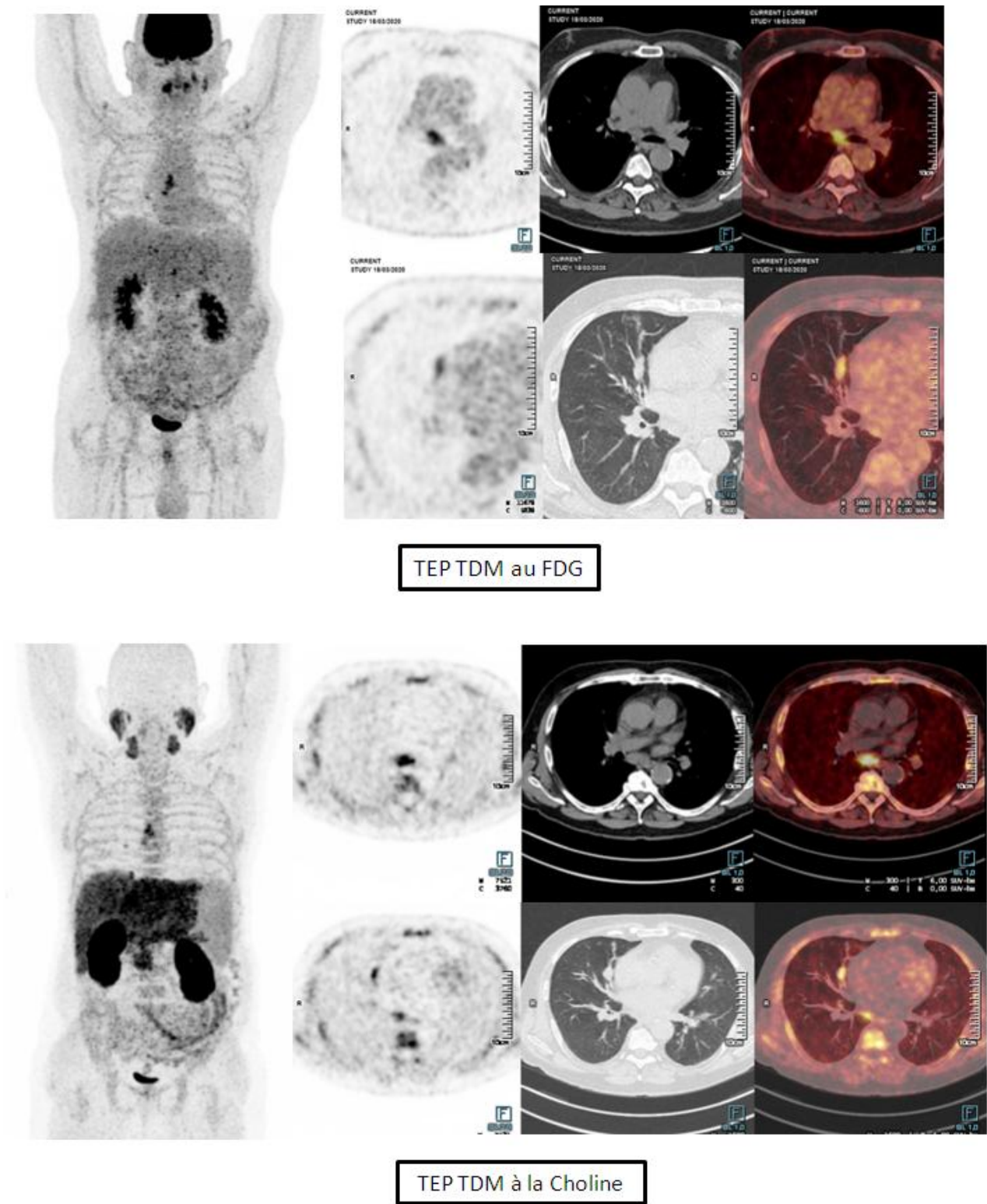
Si on considère uniquement les lésions diagnostiquées grâce au TEP TDM FDG-Choline, le taux de détection de lésions extra-hépatiques néoplasiques restait significativement supérieur dans le groupe TEP TDM par rapport au groupe bilan standard : 19% (9/47 patients) vs 8% (7/92 patients), $p=0.04$. (Figure 4 et 5).

Figure 4 : Critère de jugement principal : Taux de détection de lésions extra-hépatiques néoplasiques à l'issu du bilan chez les patients en projet de TH entre février 2016 et 2020 (N = 139 ; p = 0.04)



	Groupe bilan standard	Groupe TEP TDM
Cancers diagnostiqués, n (%)	7 (8)	11 (23)
Absence de cancer, n (%)	85 (92)	36 (77)
Cancers après TEP TDM, n (%)	7 (8)	9 (19)

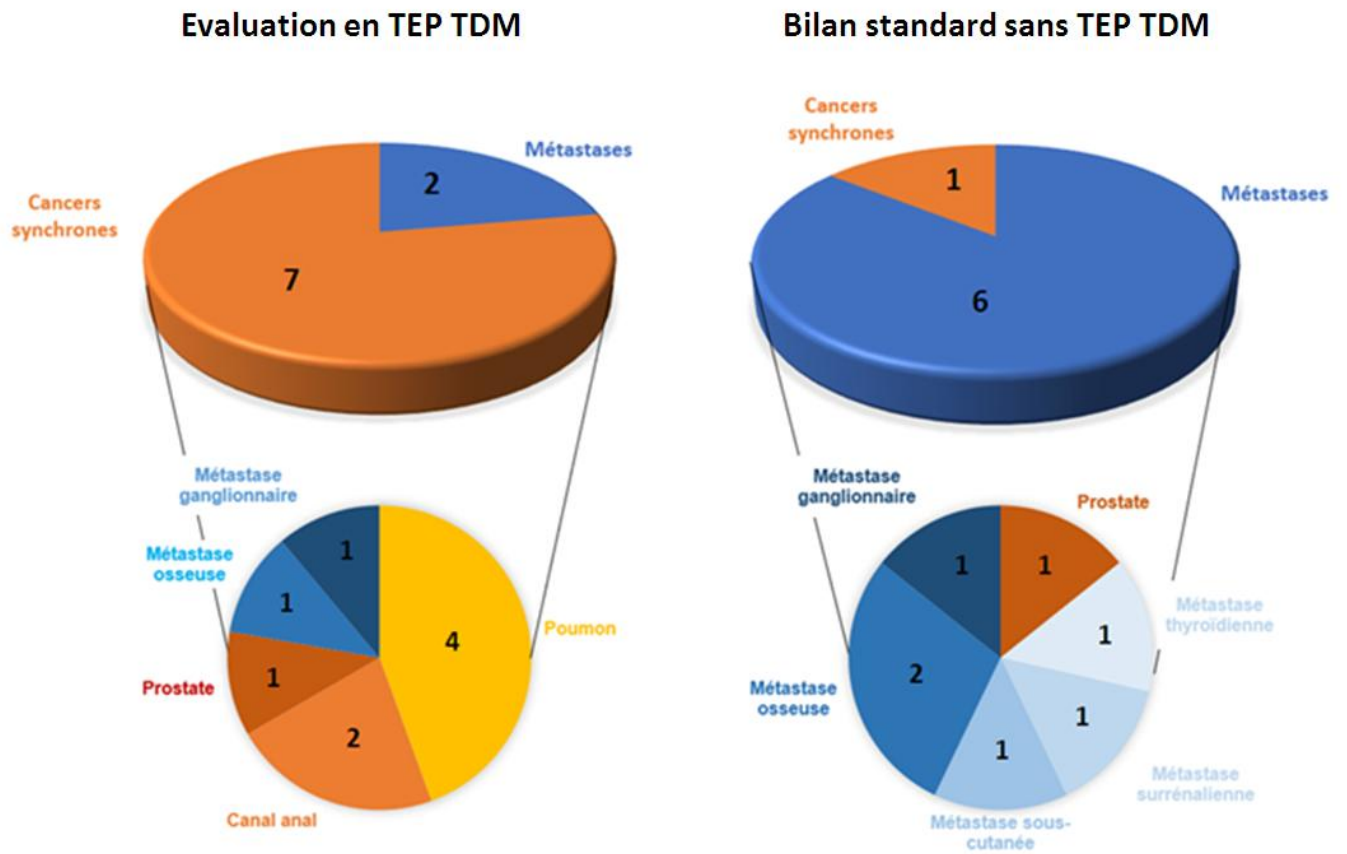
Figure 5 : Exemple de lésion tumorale primitive pulmonaire avec adénopathies médiastinales mises en évidence à l'issu du TEP TDM FDG et Choline chez un des patients de l'étude



Sur les 9 lésions extra-hépatiques néoplasiques diagnostiquées à l'issue du TEP TDM FDG et/ou Choline, on retrouvait 4 cancers du poumon, 2 cancers du canal anal, 1 cancer de prostate, 1 patient métastatique au niveau ganglionnaire et 1 patient métastatique au niveau osseux. La majorité des lésions révélées grâce à l'apport du TEP TDM étaient donc des lésions primitives synchrones (Figure 6).

Sur les 7 lésions extra-hépatiques néoplasiques diagnostiquées dans le groupe bilan standard, on retrouvait 1 cancer de prostate et 6 lésions secondaires extra-hépatiques de CHC dont 2 patients avec lésions secondaires osseuses, 1 patient métastatique au niveau thyroïdien, 1 patient métastatique au niveau surrénalien, 1 patient métastatique au niveau sous-cutané, et 1 patient métastatique au niveau ganglionnaire. La majorité des lésions révélées chez les patients du groupe bilan standard étaient donc des métastases du CHC (Figure 6).

Figure 6 : Types de lésions néoplasiques extra-hépatiques mises en évidence grâce au TEP TDM et dans le groupe bilan standard



3) Objectifs secondaires :

a/ Comparaison de la fixation des lésions hépatiques entre TEP TDM au FDG et TEP TDM à la Choline

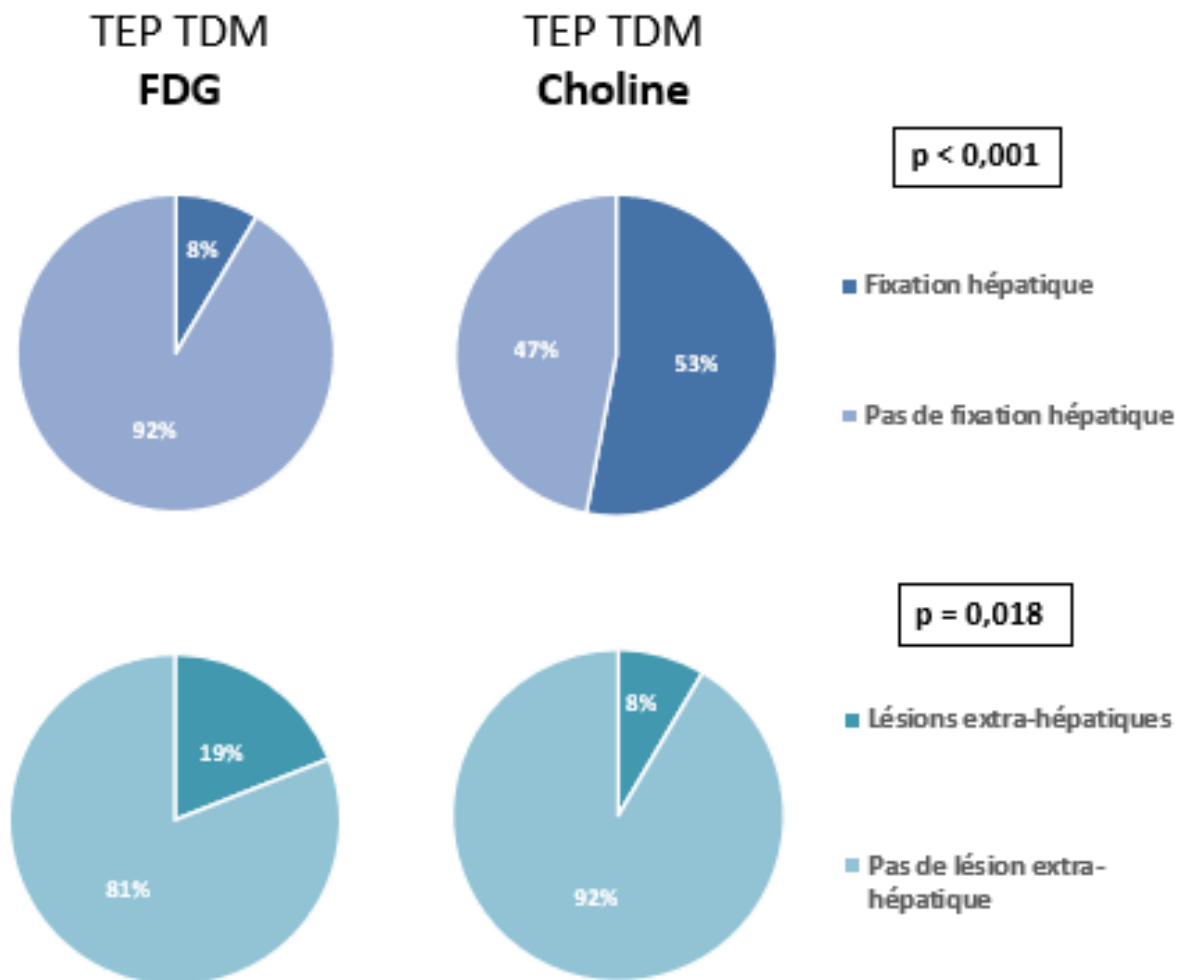
Chez les 47 patients de la cohorte ayant bénéficiés d'une évaluation complémentaire par TEP TDM, on retrouvait significativement plus de fixation des lésions au niveau hépatique avec le TEP TDM à la Choline par rapport au TEP TDM au FDG (53.2% vs 8.5%, $p < 0.001$, figure 7 et 8).

b/ Comparaison de la mise en évidence de lésions extra-hépatiques entre TEP TDM au FDG et TEP TDM à la Choline

Chez les 47 patients de la cohorte ayant bénéficié d'une évaluation complémentaire par TEP TDM, la détection de lésions extra-hépatiques était significativement supérieure chez les patients ayant eu un TEP TDM au FDG par rapport à ceux ayant eu un TEP TDM à la Choline (19% vs 8.5% avec $p = 0.018$, figure 7).

En revanche, parmi les 19% de patients ayant un TEP TDM au FDG qui révélait des lésions extra-hépatiques, un tiers (33%) fixait également en TEP à la Choline. A l'inverse, chez les patients ayant une fixation extra-hépatique en TEP à la Choline, 25% n'avait pas de fixation FDG.

Figure 7 : Comparaison des TEP TDM FDG et Choline selon la présence d'une fixation hépatique et selon la mise en évidence de lésions extra-hépatiques chez les patients en projet de TH entre février 2016 et 2020 (N = 47)

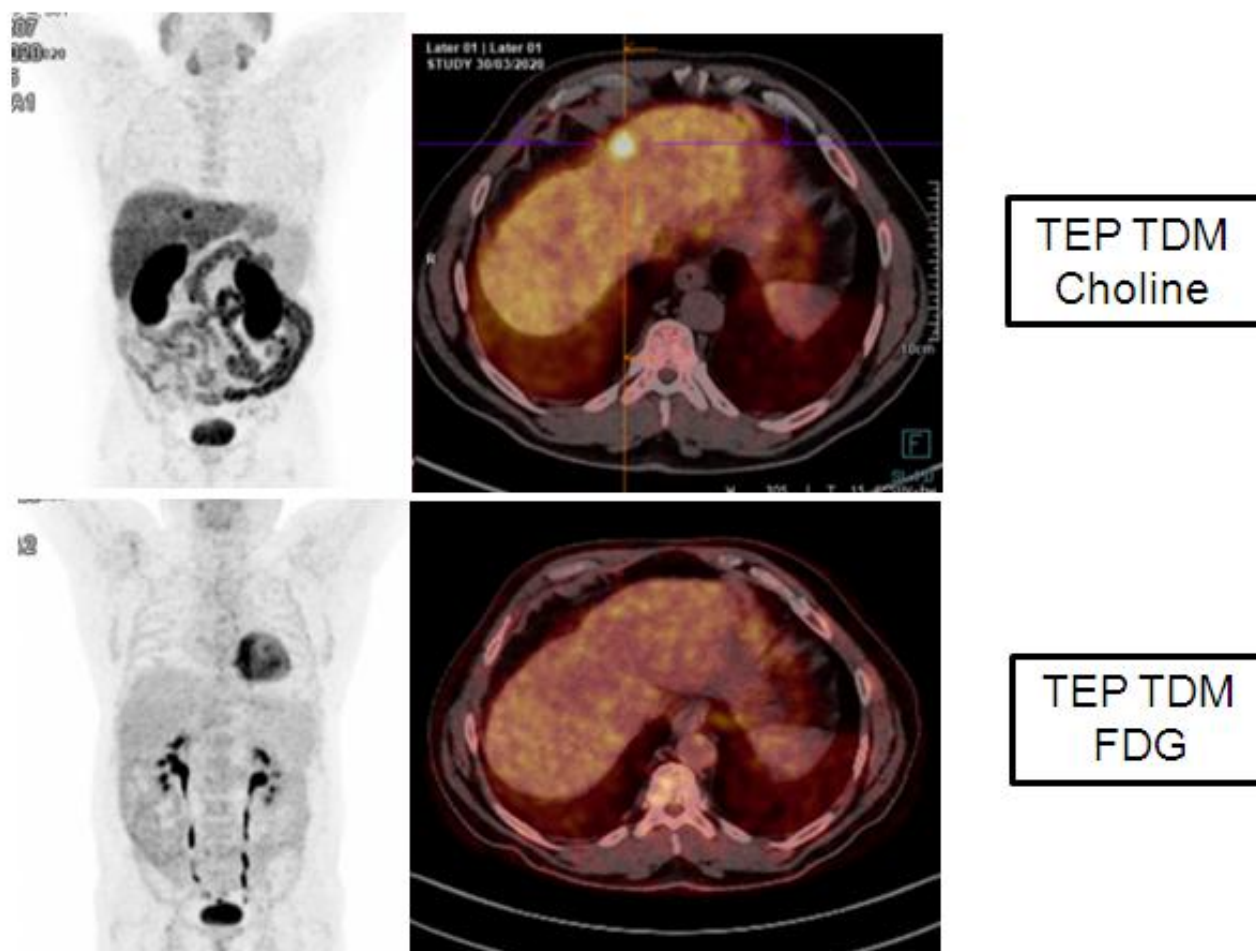


n (%) N = 47	Fixation hépatique	Pas de fixation hépatique	Lésions extra- hépatiques	Pas de lésion extra-hépatique
TEP FDG	4 (8,5)	43 (91,5)	9 (19,1)	38 (80,9)
TEP Choline	25 (53,2)	22 (46,8)	4 (8,5)	43 (91,5)

$p < 0,001$

$p = 0,018$

Figure 8 : Exemple de TEP TDM à la Choline positif avec fixation hépatique du CHC mais négatif en TEP TDM au FDG chez un des patients de l'étude



c/ Comparaison entre fixation hépatique en TEP TDM et valeur de l'αFP au diagnostic

Chez les 47 patients de la cohorte ayant bénéficiés d'une évaluation complémentaire par TEP TDM, 26 examens montraient une fixation au niveau hépatique à l'issue du TEP TDM FDG et/ou Choline.

Après analyse, il n'existait pas de différence de valeur d'αFP au diagnostic entre les deux groupes patients : fixation hépatique en TEP TDM et absence de fixation ($p = 0.67$). La valeur de l'αFP ne différait pas si on considère la spécificité de la fixation (Choline) ($p = 0.75$).

d/ Comparaison entre intensité de fixation (SUV) hépatique en TEP TDM à la Choline et valeur de l'αFP au diagnostic

Sur les 47 patients ayant bénéficié d'une évaluation complémentaire en TEP TDM, 36 ont eu un TEP TDM à la Choline et 25 patients présentaient une fixation hépatique en TEP à la Choline. Les sujets ayant une valeur de SUV supérieure à la médiane ne présentaient pas une αFP différente de ceux avec une SUV basse (la valeur médiane de SUV était de 14.3) ($p = 0,31$).

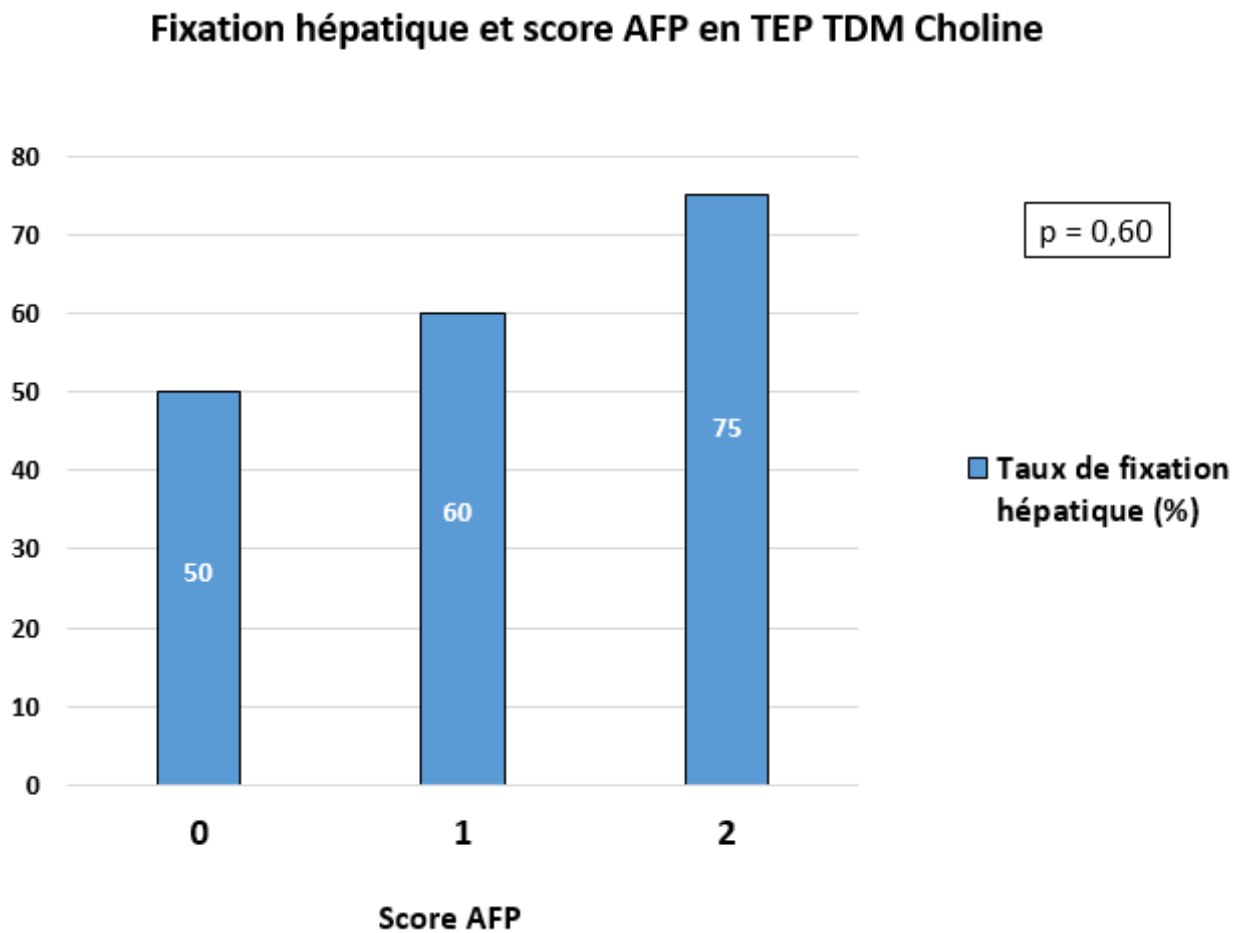
La même analyse n'a pas été réalisée chez les patients ayant bénéficié d'un TEP TDM au FDG compte tenu du trop faible nombre de fixation hépatique en TEP-FDG (4 fixations hépatiques).

e/ Comparaison entre fixation hépatique en TEP TDM à la Choline et score AFP au diagnostic

Le score AFP ne différait pas en fonction du profil de fixation en TEP Choline (oui/non) ($p = 0,60$). En revanche, de manière numérique, sans significativité statistique, le taux de fixation hépatique en TEP choline semble augmenter avec la valeur du score AFP (50% de fixation hépatique au TEP TDM à la Choline chez les patients ayant un score AFP à 0, 60% de fixation hépatique chez les patients ayant un score AFP à 1 et 75% de fixation hépatique chez les patients ayant un score AFP à 2 ; Figure 9).

La même analyse n'a pas été réalisée chez les patients ayant bénéficié d'un TEP TDM au FDG compte tenu du trop faible nombre de fixation hépatique en TEP-FDG (4 fixations hépatiques).

Figure 9 : Comparaison entre fixation hépatique en TEP TDM à la Choline et score AFP au diagnostic chez les patients en projet de TH entre 2016 et 2020 ($p = 0,60$)



f/ Comparaison entre intensité de fixation (SUV) hépatique en TEP TDM à la Choline et score AFP au diagnostic

Il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre l'intensité de fixation SUV au niveau hépatique en TEP TDM à la Choline et le score AFP au diagnostic ($p = 0.8$).

La même analyse n'a pas été réalisée chez les patients ayant bénéficié d'un TEP TDM au FDG compte tenu du trop faible nombre de fixation hépatique en TEP-FDG (4 fixations hépatiques).

Le nombre de patients greffés et ayant bénéficiés d'un TEP TDM au cours du bilan pré-transplantation était faible et le suivi de nos patients n'était pas suffisamment long pour permettre de comparer TEP et accès à la transplantation, degré de différenciation histologique du CHC sur la pièce opératoire et récurrence du CHC.

V. DISCUSSION

Cette étude rétrospective, monocentrique, menée sur une cohorte de 139 patients suivis au CHU de Lille, ayant un CHC avec projet théorique de transplantation hépatique validé en RCP entre février 2016 et 2020, met en évidence que l'ajout du TEP TDM FDG-Choline au bilan standard d'évaluation carcinologique pré-greffe permet de détecter significativement plus de 2 fois et demi plus de lésions néoplasiques extra-hépatiques que le bilan standard (23% vs. 8% ; $p=0.015$). Si on considère uniquement les lésions diagnostiquées grâce au TEP TDM FDG-Choline, le taux de détection de lésions extra-hépatiques néoplasiques restait significativement supérieur dans le groupe TEP TDM (19% vs. 8%, $p=0.04$). La majorité des lésions tumorales diagnostiquées à l'issue du TEP TDM étaient des cancers primitifs synchrones et non des métastases du CHC par rapport aux lésions mises en évidence par le bilan standard seul. Cette étude révèle également que la détection de lésions tumorales au niveau hépatique est supérieure avec le TEP TDM à la Choline par rapport au TEP TDM au FDG (53.2% vs 8.5%, $p < 0.001$). En revanche, l'utilisation du traceur FDG permet de détecter 2 fois plus de lésions tumorales extra-hépatiques que la Choline (19% vs 8.5% ; $p = 0.018$).

Nos résultats soulignent ainsi qu'il pourrait exister un réel intérêt à réaliser un TEP TDM dans le bilan pré-transplantation pour CHC. La mise en évidence d'une lésion néoplasique extra-hépatique constituant une contre-indication au projet de greffe (3,13), la réalisation systématique du TEP TDM conduirait à des modifications cruciales de la stratégie thérapeutique du patient telles que la non-inscription ou la sortie de liste d'attente.

Ce résultat principal fait écho aux données de la littérature avec notamment l'étude rétrospective de J.C Nault et al. publiée en 2018 dans J Hepatol. (33). Dans cette étude, la réalisation complémentaire du TEP TDM FDG-Choline entraînait des modifications de prise en charge thérapeutique du CHC chez 14% des patients de l'étude et sur les 36 patients inscrits sur liste de transplantation pour CHC, 2 en sortaient définitivement pour lésions secondaires osseuses révélées à l'issue de la TEP. Dans le travail de Wudel et al., l'ajout du TEP TDM au FDG avait un impact clinique significatif sur la prise en charge du CHC chez 28% des patients dont la détection de métastases, non identifiées par le bilan standard, chez 5 des patients de l'étude (35). Cependant, dans ces 2 travaux, la population ne concernait pas uniquement des patients en cours de bilan pré-transplantation et il existe peu de données dans la littérature s'intéressant spécifiquement à l'impact de la réalisation du TEP TDM dans l'évaluation carcinologique des patients en cours de bilan pré-greffe pour CHC.

La performance du TEP TDM au FDG dans la détection de métastases extra-hépatiques, est par ailleurs largement décrite dans la littérature (23–25,36) y compris son apport diagnostique en cas de lésions douteuses (22). L'étude de Park et al. décrivait une sensibilité de 85.7% de la TEP-FDG pour la détection de lésions secondaires de CHC (36). L'équipe de Kawaoka insistait notamment sur la supériorité du TEP TDM pour la mise en évidence des lésions secondaires osseuses par rapport au scanner ou à la scintigraphie (37). Peu d'études soulignent en revanche le nombre de cancers synchrones au CHC mis en évidence après réalisation d'un TEP TDM, probablement en raison de populations d'étude non spécifiquement dédiées à un screening carcinologique pré-transplantation. La mise en évidence de lésions tumorales néoplasiques par la TEP est toutefois très largement décrite et a modifié de nombreuses pratiques en cancérologie (3). Nous pouvons également imaginer que les patients dans notre région ont plus de comorbidités et sont particulièrement exposés à des facteurs de risques carcinologiques

tels que le tabac, l'alcool ou le surpoids. Il n'est donc pas étonnant de constater le nombre majoritaire de néoplasies primitives concomitantes au CHC révélées par la TEP dans notre étude.

Nos résultats sont également comparables à ceux de la littérature concernant la performance de la TEP utilisant la Choline dans la détection des lésions de CHC au niveau hépatique, particulièrement pour les tumeurs modérément à bien différenciées (32,38,39). La sensibilité du TEP TDM à la Choline pour le diagnostic de CHC atteint pratiquement 90% (39) et est décrite comme supérieure au FDG dans plusieurs travaux (32,40). En effet, la faible sensibilité de la TEP-FDG pour le diagnostic de CHC a été historiquement décrite dû à ses caractéristiques métaboliques particulières et a conduit à une idée préconçue que sa réalisation avait une valeur clinique limitée chez les patients atteints de CHC (20,21). Il est important de souligner que la TEP-Choline reste performante dans la détection de lésions secondaires de CHC (38,39). Ces données font écho aux 25% de patients de notre étude pour lesquelles les lésions néoplasiques extra-hépatiques étaient visibles en TEP-Choline mais non retrouvées en TEP-FDG.

Ces données tout comme notre étude confortent l'idée d'une complémentarité de ces deux traceurs aux propriétés métaboliques différentes. En effet, de plus en plus de travaux de recherche combinent l'utilisation du FDG et de la Choline en TEP TDM dans la prise en charge du CHC (33,41–43).

Tenant compte du risque élevé de récurrence et de décès en cas de TH chez un patient ayant un CHC avec évolution extra-hépatique et dans le contexte actuel de pénurie de greffon (13,44), la sélection la plus fine des patients candidats est essentielle. Pour ces différentes raisons, les critères pronostiques de survie à long terme sans récurrence post-greffe ont été beaucoup étudiés ces 30 dernières années. Il est maintenant clair que la

taille et le nombre de nodules de CHC ne sont pas les seuls facteurs pronostiques de récurrence, et que l'agressivité tumorale doit être prise en compte (15). La différenciation tumorale histologique et le taux d'αFP sont désormais reconnus comme des marqueurs de l'agressivité tumorale (15,16). Au regard de ces données, le TEP TDM pourrait constituer un outil non invasif utile qui pourrait non seulement détecter une extension extra-hépatique du CHC, mais aussi évaluer le métabolisme et l'agressivité du cancer primitif (28). En conséquence, la majorité des études qui s'intéressent à la réalisation du TEP TDM dans le cadre de la greffe évaluent son apport pronostique mais sont pour la plupart rétrospectives. L'intérêt du TEP TDM comme outil de prédiction de la récurrence y est mis en relief (22,28,45). La fixation intense hépatique pré-greffe en TEP serait associée à l'invasion microvasculaire et donc à une majoration significative de la récurrence en post-transplantation (44–48). Le degré de différenciation histologique du CHC pourrait même être prédit par l'intensité de fixation SUV du TEP TDM (49). Le seuil de 1,15 de rapport SUV max tumoral / SUV max foie sain en TEP-FDG a par exemple été proposé par l'équipe Belge de O. Detry et al. comme critère de sélection des patients éligibles à une greffe hépatique pour CHC. En particulier, les CHC avec un rapport de SUV max < à 1,15 semblent avoir un risque faible de récurrence (50).

Notre étude apporte des données complémentaires à celle de la littérature. En effet, la majorité des publications s'intéressent à la place du TEP TDM dans la prise en charge globale du CHC, à son intérêt diagnostique et d'amélioration du staging, et, dans le cadre de la greffe, à son intérêt pronostique de prédiction de l'agressivité tumorale. Il existe globalement peu de données concernant sa place dans le bilan d'évaluation carcinologique pré-greffe. Nos résultats viennent également conforter des études préliminaires sur le caractère complémentaire des deux isotopes radiomarqués pour la

prise en charge du CHC en pré-transplantation. Son impact pronostique sur la prédiction de la récurrence doit encore être précisé.

Néanmoins, notre étude présente des limites. Notre effectif reste modeste et notre travail est rétrospectif. De plus, les premières évaluations en TEP TDM n'utilisaient pas de manière systématique les deux traceurs FDG et Choline. Certains patients ont également bénéficié de leur exploration en médecine nucléaire après quelques mois de suivi sur liste alors que d'autres ont effectué ce bilan lors du diagnostic, témoignant d'une certaine hétérogénéité susceptible d'induire des biais. L'existence d'un biais de sélection en lien avec la réalisation du TEP TDM chez des patients potentiellement plus à risque d'être métastatique ne peut être exclu. Enfin, le suivi de nos patients n'était pas suffisamment long pour permettre de comparer TEP et accès à la transplantation ou degré de différenciation du CHC sur la pièce histologique.

VI. CONCLUSION

Notre étude souligne l'intérêt du TEP TDM et l'utilisation des deux radiotraceurs Choline et FDG dans la réalisation du bilan pré-greffe hépatique. Chacun de ces deux traceurs semblent avoir une finalité spécifique : le FDG permet d'identifier des cancers synchrones et des métastases, la Choline permet de conforter le staging tumoral du CHC. L'apport potentiel du TEP TDM FDG-Choline sur le pronostic, l'accès à la greffe et le risque de récurrence post-greffe du CHC requiert des données prospectives complémentaires.

Perspectives

En complément de ce travail, nous avons construit l'étude « TEP Care » afin de confirmer ces données rétrospectives et d'étudier l'impact du TEP TDM sur le pronostic des malades : accès à la greffe et risque de récurrence.

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique (entre les CHU de Lille, Rouen et Amiens). Elle a reçu un accord et avis favorable du CPP.

Elle a donc pu être débutée en octobre 2020 sur les CHU de Lille et de Rouen avec la réalisation systématique du TEP TDM au FDG et à la Choline à l'ensemble des patients dans le cadre de leur bilan pré-greffe pour CHC.

Bibliographie

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359–86.
2. Wallace MC, Preen D, Jeffrey GP, Adams LA. The evolving epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global perspective. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jun;9(6):765–79.
3. 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 Jul;69(1):182–236.
4. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996 Mar 14;334(11):693–9.
5. Bhoori S, Mazzaferro V. Current challenges in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014 Oct;28(5):867–79.
6. Akoad ME, Pomfret EA. Surgical resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis*. 2015 May;19(2):381–99.
7. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet Lond Engl*. 2012 Mar 31;379(9822):1245–55.
8. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet Lond Engl*. 2018 31;391(10127):1301–14.
9. Mazzola A, Costantino A, Petta S, Bartolotta TV, Raineri M, Sacco R, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: an update. *Future Oncol Lond Engl*. 2015;11(21):2923–36.
10. Xu D-W, Wan P, Xia Q. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: A review. *World J Gastroenterol*. 2016 Mar 28;22(12):3325–34.
11. D'Amico F, Schwartz M, Vitale A, Tabrizian P, Roayaie S, Thung S, et al. Predicting recurrence after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma exceeding the up-to-seven criteria. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2009 Oct;15(10):1278–87.
12. Chan EY, Larson AM, Fix OK, Yeh MM, Levy AE, Bakthavatsalam R, et al. Identifying risk for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: implications for surveillance studies and new adjuvant therapies. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2008 Jul;14(7):956–65.
13. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*. 2016 Feb;64(2):433–85.
14. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the

Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009 Jan;10(1):35–43.

15. Cillo U, Giuliani T, Polacco M, Herrero Manley LM, Crivellari G, Vitale A. Prediction of hepatocellular carcinoma biological behavior in patient selection for liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2016 Jan 7;22(1):232–52.
16. Farinati F, Marino D, De Giorgio M, Baldan A, Cantarini M, Cursaro C, et al. Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither? *Am J Gastroenterol.* 2006 Mar;101(3):524–32.
17. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology.* 2012 Oct;143(4):986–994.e3; quiz e14–15.
18. Grąt M, Stypułkowski J, Patkowski W, Bik E, Krasnodebski M, Wronka KM, et al. Limitations of predicting microvascular invasion in patients with hepatocellular cancer prior to liver transplantation. *Sci Rep.* 2017 06;7:39881.
19. Bomanji JB, Costa DC, Ell PJ. Clinical role of positron emission tomography in oncology. *Lancet Oncol.* 2001 Mar;2(3):157–64.
20. Trojan J, Schroeder O, Raedle J, Baum RP, Herrmann G, Jacobi V, et al. Fluorine-18 FDG positron emission tomography for imaging of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 1999 Nov;94(11):3314–9.
21. Khan MA, Combs CS, Brunt EM, Lowe VJ, Wolverson MK, Solomon H, et al. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2000 May;32(5):792–7.
22. Sharma B, Martin A, Zerizer I. Positron emission tomography-computed tomography in liver imaging. *Semin Ultrasound CT MR.* 2013 Feb;34(1):66–80.
23. Yoon KT, Kim JK, Kim DY, Ahn SH, Lee JD, Yun M, et al. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in detecting extrahepatic metastasis in pretreatment staging of hepatocellular carcinoma. *Oncology.* 2007;72 Suppl 1:104–10.
24. Lee JE, Jang JY, Jeong SW, Lee SH, Kim SG, Cha S-W, et al. Diagnostic value for extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma in positron emission tomography/computed tomography scan. *World J Gastroenterol.* 2012 Jun 21;18(23):2979–87.
25. Lee SM, Kim HS, Lee S, Lee JW. Emerging role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for guiding management of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2019 Mar 21;25(11):1289–306.
26. Chen Y-K, Hsieh D-S, Liao C-S, Bai C-H, Su C-T, Shen Y-Y, et al. Utility of FDG-PET for investigating unexplained serum AFP elevation in patients with suspected hepatocellular carcinoma recurrence. *Anticancer Res.* 2005 Dec;25(6C):4719–25.

27. Sun D-W, An L, Wei F, Mu L, Shi X-J, Wang C-L, et al. Prognostic significance of parameters from pretreatment (18)F-FDG PET in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Abdom Radiol N Y*. 2016 Jan;41(1):33–41.
28. Kornberg A, Schernhammer M, Friess H. 18F-FDG-PET for Assessing Biological Viability and Prognosis in Liver Transplant Patients with Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Transl Hepatol*. 2017 Sep 28;5(3):224–34.
29. Kornberg A, Friess H. 18F-fludeoxyglucose positron emission tomography for diagnosis of HCC: implications for therapeutic strategy in curative and non-curative approaches. *Ther Adv Gastroenterol*. 2019;12:1756284819836205.
30. Lee JD, Yun M, Lee JM, Choi Y, Choi Y-H, Kim JS, et al. Analysis of gene expression profiles of hepatocellular carcinomas with regard to 18F-fluorodeoxyglucose uptake pattern on positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004 Dec;31(12):1621–30.
31. Kawai T, Yasuchika K, Seo S, Higashi T, Ishii T, Miyauchi Y, et al. Identification of Keratin 19-Positive Cancer Stem Cells Associating Human Hepatocellular Carcinoma Using 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2017 Mar 15;23(6):1450–60.
32. Yamamoto Y, Nishiyama Y, Kameyama R, Okano K, Kashiwagi H, Deguchi A, et al. Detection of hepatocellular carcinoma using 11C-choline PET: comparison with 18F-FDG PET. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2008 Aug;49(8):1245–8.
33. Chalaye J, Costentin CE, Luciani A, Amaddeo G, Ganne-Carrié N, Baranes L, et al. Positron emission tomography/computed tomography with 18F-fluorocholine improve tumor staging and treatment allocation in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(2):336–44.
34. Neuberger J. An update on liver transplantation: A critical review. *J Autoimmun*. 2016 Jan;66:51–9.
35. Wudel LJ, Delbeke D, Morris D, Rice M, Washington MK, Shyr Y, et al. The role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *Am Surg*. 2003 Feb;69(2):117–24; discussion 124-126.
36. Park J-W, Kim JH, Kim SK, Kang KW, Park KW, Choi J-I, et al. A prospective evaluation of 18F-FDG and 11C-acetate PET/CT for detection of primary and metastatic hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2008 Dec;49(12):1912–21.
37. Kawaoka T, Aikata H, Takaki S, Uka K, Azakami T, Saneto H, et al. FDG positron emission tomography/computed tomography for the detection of extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res Off J Jpn Soc Hepatol*. 2009 Feb;39(2):134–42.
38. Lopci E, Torzilli G, Poretti D, de Neto LJS, Donadon M, Rimassa L, et al. Diagnostic accuracy of ¹¹C-choline PET/CT in comparison with CT and/or MRI in patients with hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Aug;42(9):1399–407.

39. Bieze M, Klümpen H-J, Verheij J, Beuers U, Phoa SSKS, van Gulik TM, et al. Diagnostic accuracy of (18) F-methylcholine positron emission tomography/computed tomography for intra- and extrahepatic hepatocellular carcinoma. *Hepatol Baltim Md*. 2014 Mar;59(3):996–1006.
40. Talbot J-N, Fartoux L, Balogova S, Nataf V, Kerrou K, Gutman F, et al. Detection of hepatocellular carcinoma with PET/CT: a prospective comparison of 18F-fluorocholine and 18F-FDG in patients with cirrhosis or chronic liver disease. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2010 Nov;51(11):1699–706.
41. Wu H, Wang Q, Li B, Li H, Zhou W, Wang Q. F-18 FDG in conjunction with 11C-choline PET/CT in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Nucl Med*. 2011 Dec;36(12):1092–7.
42. Ho C, Chen S, Yeung DWC, Cheng TKC. Dual-tracer PET/CT imaging in evaluation of metastatic hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2007 Jun;48(6):902–9.
43. Castilla-Lièvre M-A, Franco D, Gervais P, Kuhnast B, Agostini H, Marthey L, et al. Diagnostic value of combining ¹¹C-choline and ¹⁸F-FDG PET/CT in hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 May;43(5):852–9.
44. Hong G, Suh K-S, Suh S-W, Yoo T, Kim H, Park M-S, et al. Alpha-fetoprotein and (18)F-FDG positron emission tomography predict tumor recurrence better than Milan criteria in living donor liver transplantation. *J Hepatol*. 2016 Apr;64(4):852–9.
45. Lee JW, Paeng JC, Kang KW, Kwon HW, Suh K-S, Chung J-K, et al. Prediction of tumor recurrence by 18F-FDG PET in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2009 May;50(5):682–7.
46. Kornberg A, Freesmeyer M, Bärthel E, Jandt K, Katenkamp K, Steenbeck J, et al. 18F-FDG-uptake of hepatocellular carcinoma on PET predicts microvascular tumor invasion in liver transplant patients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2009 Mar;9(3):592–600.
47. Lee SD, Kim SH, Kim Y-K, Kim C, Kim S-K, Han S-S, et al. (18)F-FDG-PET/CT predicts early tumor recurrence in living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2013 Jan;26(1):50–60.
48. Lin C-Y, Liao C-W, Chu L-Y, Yen K-Y, Jeng L-B, Hsu C-N, et al. Predictive Value of 18F-FDG PET/CT for Vascular Invasion in Patients With Hepatocellular Carcinoma Before Liver Transplantation. *Clin Nucl Med*. 2017 Apr;42(4):e183–7.
49. Bailly M, Venel Y, Orain I, Salamé E, Ribeiro M-J. 18F-FDG PET in Liver Transplantation Setting of Hepatocellular Carcinoma: Predicting Histology? *Clin Nucl Med*. 2016 Mar;41(3):e126-129.
50. Detry O, Govaerts L, Deroover A, Vandermeulen M, Meurisse N, Malenga S, et al. Prognostic value of (18)F-FDG PET/CT in liver transplantation for hepatocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2015 Mar 14;21(10):3049–54.

Annexes

1) Protocole de l'étude TEP CARE

TEP CARE

Evaluation du TEP TDM FDG-Choline comme outil décisionnel de soins courants à l'inscription sur liste de transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire

N° de code attribué par le promoteur	RNI_2019_34
N° ID-RCB	2020-A00998-31
TRL	
Recherche Impliquant la Personne Humaine (RIPH)	Recherche de catégorie 3 : Recherche Non Interventionnelle
Responsable Scientifique de la recherche	Professeur Dharancy Sébastien Hôpital Claude Huriez - Service Hépatogastro-entérologie Rue Michel Polonowski, 59000 Lille Tel: 03 20 44 59 62 Mail : sebastien.dharancy@chru-lille.fr
Investigateur Coordinateur	Docteur Lassailly Guillaume Hôpital Claude Huriez - Service Hépatogastro-entérologie Rue Michel Polonowski, 59000 Lille Tel: 03 20 44 59 62 Mail : guillaume.lassailly@chru-lille.fr
Responsable de traitement _ Promoteur	Centre Hospitalier & Universitaire de Lille Direction de la Recherche et de l'innovation 2 avenue Oscar Lambret 59037 LILLE Cedex, France Tel : 03 20 44 59 69
Méthodologiste	Professeur Alain Duhamel, PhD Direction de la Recherche et de l'innovation Département de Bio-statistiques 6 rue du Pr. Laguesse, 59037 LILLE Cedex, France
Financier(s) + N° de projet	CHU de Lille
N° Version en cours :	Date: 27/01/2020

HISTORIQUE DES MISES A JOUR DU PROTOCOLE

VERSION	DATE	RAISON(S) DE LA MODIFICATION

LISTE DES CENTRES PARTICIPANTS

N° CENTRE	SITE	INVESTIGATEUR PRINCIPAL
01	CHU LILLE	DR GUILLAUME LASSAILLY
02	CHU ROUEN	DR HELENE MONTIALOUX

PAGE DE SIGNATURE DU PROTOCOLE

Code promoteur : 2019_34

Titre long/court : Evaluation du TEP TDM FDG-Choline comme outil décisionnel de soins courant à l'inscription sur liste de transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire / TEP CARE

N° de version et date : n°1 du 27/01/2020

Le coordonnateur et le promoteur s'engagent à réaliser cette étude selon le protocole, les règles et les recommandations des bonnes pratiques cliniques internationales et selon les dispositions législatives et réglementaires applicables à la recherche.

PROMOTEUR REPRESENTANT LEGAL	CHU de Lille Mr BOIRON Frédéric	DATE -- / -- / --	SIGNATURE
COORDONNATEUR	Dr LASSAILLY Guillaume Service d'hépatogastro- entérologie CHU de Lille	DATE -- / -- / --	SIGNATURE

SIGNATURE DE L'INVESTIGATEUR PRINCIPAL

J'ai lu l'ensemble des pages de ce protocole dont le CHU de Lille est le promoteur, et je confirme qu'il contient toutes les informations nécessaires à la conduite de l'essai.

Je m'engage à réaliser l'essai en respectant le protocole et les termes et conditions qui y sont définis ainsi que ses éventuels amendements qui me seront transmis par le promoteur. Je m'engage à conduire ce protocole conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques, à la Loi de Santé Publique du 9 août 2004 et du décret d'application du 16 novembre 2016 et notamment en délivrant l'information et en recueillant le consentement écrit des patients avant toute procédure de sélection du protocole.

Je m'engage à ce que les investigateurs et les autres membres qualifiés de mon équipe aient accès aux copies de ce protocole et des documents relatifs à la conduite de l'essai pour leur permettre de travailler dans le respect des dispositions figurant dans ces documents.

Je suis informé que mes données nominatives font l'objet d'un traitement automatisé ayant pour finalité la mise en place et le déroulement de la recherche. Ces informations peuvent éventuellement faire l'objet de transfert hors de l'Union Européenne. Conformément aux dispositions de la loi modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, et au règlement européen sur la protection des données personnelles (2016/679), je bénéficie auprès du promoteur d'un droit d'accès et de rectification de mes informations personnelles

INVESTIGATEUR PRINCIPAL ETABLISSEMENT	Dr LASSAILLY Guillaume Service d'hépatogastro- entérologie CHU de Lille	DATE -- / -- / --	SIGNATURE
CO-INVESTIGATEUR ETABLISSEMENT	Dr Hélène MONTIALOUX Service d'hépatogastro- entérologie CHU de Rouen	DATE -- / -- / --	SIGNATURE

TABLE DES MATIERES

1. RATIONNEL SCIENTIFIQUE ET ÉTAT DE L'ART	9
2. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE ET CRITERES D'EVALUATION	11
2.1. Objectif principal ET CRITERE D'EVALUATION.....	11
2.2. Objectifs secondaires et criteres d'EVALUATION	11
3. POPULATION CONCERNÉE.....	13
3.1. Critères d'inclusion.....	13
3.2. Critères de non inclusion.....	13
4. METHODE D'OBSERVATION RETENUE	13
4.1. Plan experimental	13
4.2. schema de l'étude	15
5. DURÉE PRÉVUE, CALENDRIER ET MODALITÉS D'ORGANISATION DE LA RECHERCHE	16
5.1. Calendrier prévisionnel de l'étude.....	16
5.2. Modalités d'organisation de la recherche	16
6. ORIGINE DES DONNEES ET MODE DE GESTION	18
6.1. Justification du recours aux données.....	18
Origine des données recueillies.....	18
Nature des données recueillies	18
6.2. Traitements des données recueillies	18
6.3. Mode de circulation des données	18
7. METHODES D'ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES.....	19
7.1. Logiciel	19
7.2. Analyses statistiques.....	19
7.3. nombre de Participants	20
9. ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX	21
9.1. Qualification des intervenants	21
9.2. Traitement des données à caractère personnel	21
9.3. Transfert de données	21
ANNEXES.....	22
10. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	25

LISTE DES ABBREVIATIONS

ABBREVIATION	DEFINITION
CHC	Carcinome HépatoCellulaire
CHU	Centre Hospitalier & Universitaire
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRF/eCRF	Case Report Form/ electronic Case Report Form
EI	Evénement Indésirable
EIG	Evénement Indésirable Grave
FDG	Fluoro-Desoxy-Glucose
IP	Investigateur principal
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
TEP	Tomographie par Emission de Positrons
TDM	Tomodensitométrie

SYNOPSIS

Titre	Evaluation du TEP TDM FDG-Choline comme outil décisionnel de soins courants à l'inscription sur liste de transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire.
Etat de la question et objectif de la recherche	Evaluer l'apport décisionnel du TEP TDM FDG-Choline en complément de l'imagerie conventionnelle à l'inscription sur liste de greffe chez les patients en attente de transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire.
Population concernée	Patients candidats à la greffe hépatique pour carcinome hépatocellulaire, validés en RCP et ayant un score AFP ≤ 2 .
Méthode d'observation ou d'investigation retenue	Etude de cohorte prospective chez les patients candidats à la greffe de foie pour CHC. Etude multicentrique entre les CHU de Rouen et le CHU de Lille.
Objectifs principal et secondaires	<u>Objectif principal de l'étude</u> : évaluer l'apport décisionnel du TEP TDM en soins courants chez les patients en indication de transplantation pour carcinome hépatocellulaire. <u>Objectifs secondaires</u> : 1. Etudier l'association entre le profil de fixation Choline ou FDG au TEP et le degré de différenciation du CHC après analyse histologique sur la pièce d'hépatectomie. 2. Etudier l'association entre l'intensité des SUV du TEP TDM FDG-Choline (ou autres critères métaboliques) et le degré de différenciation du CHC après analyse histologique sur la pièce d'hépatectomie. 3. Etudier l'association entre l'intensité des SUV du TEP TDM FDG-Choline (ou autres critères métaboliques) et l'accessibilité à la greffe de foie. 4. Etudier l'association entre l'intensité des SUV du TEP-TDM FDG-Choline (ou autres critères métaboliques) et la récurrence post transplantation hépatique. 5. Etudier l'association entre l'intensité des SUV du TEP-TDM FDG-Choline (ou autres critères métaboliques) avec le taux d'αFP et le delta αFP des 3 derniers mois.
Critère d'évaluation principal et critères d'évaluation secondaires	Le critère de jugement principal est composite, correspondant au taux de patients reclassés pour fixation ganglionnaire (N+) et/ou extension extra-hépatique (M+) à l'issue du TEP TDM FDG-Choline avec un bilan standard négatif (TDM thoracique, imagerie abdominale par TDM ou IRM) ou patient non inscrit sur liste en raison d'une atteinte localement avancée non compatible avec la greffe (score AFP ≥ 3 ou CHC infiltrant) non identifiée par le bilan standard. Il est évalué à partir du TEP réalisé à la baseline. Les critères de jugement secondaires sont : 1. Profil de fixation au TEP TDM FDG-Choline (*) et degré de différenciation tumorale du CHC sur la pièce d'hépatectomie (*) a. Présence d'une double fixation TEP FDG et TEP Choline b. Présence d'une unique fixation TEP FDG ou TEP Choline c. Absence de fixation. Pour les objectifs 2 à 5 : Intensité de fixation (SUV) (SUV = Valeur de Fixation Standardisée ou Standardized Uptake Value) du TEP TDM FDG-Choline ou

	autres critères métaboliques comme le volume tumoral mesurés à la baseline et : - le grade de différenciation tumorale du CHC sur la pièce d'hépatectomie. Utilisation de la classification anatomopathologique internationale de l'OMS. - le paramètre sortie de liste pour aggravation carcinologique du CHC. Cette variable binaire est déterminée au cours des 12 premiers mois. - le délai de la récurrence du CHC dans les 5 ans post transplantation hépatique. La date d'origine est la date de la transplantation hépatique. - la valeur d'αFP mesurée chaque mois et valeur de la différence entre la dernière αFP connue (greffe ou sortie de liste) et l'αFP connue 3 mois auparavant.
Mode de circulation des données	Pas de données nominatives. Données anonymisées par le numéro d'inclusion du patient dans l'étude au format XX (numéro de centre) - XXX (numéro d'inclusion dans le centre).
Durée et modalités d'organisation de la recherche	Durée totale de l'étude : 8 ans dont : - Période de recrutement : 2 ans - Période de suivi : 5 ans - Analyse des données : 1 an Objectif d'inclusion de 100 malades correspondant à une durée prévisionnelle d'inclusion de 24 mois.
Justification du nombre de sujets ou analyse de puissance	N=100. L'objectif principal de l'étude est d'estimer le taux de patients reclassés comme non éligibles à la transplantation par le <u>TEP TDM FDG-Choline</u>. Cette estimation sera réalisée par l'intervalle de confiance à 95%. D'après l'étude récente de 2018 de J.C Nault <i>et al</i>, on peut estimer le taux de reclassement par le TEP à 15%. Nous proposons de recruter 100 patients, ce qui correspond, selon les données des centres, à un temps d'inclusion de 2 ans. Avec cette taille d'échantillon, il sera possible d'estimer la fréquence théorique de reclassement avec une précision de 7,5% (demi-largeur de l'intervalle de confiance déterminé par la méthode binomiale exacte).

1. RATIONNEL SCIENTIFIQUE ET ÉTAT DE L'ART

Le carcinome hépatocellulaire est la plus fréquente des tumeurs hépatiques malignes et représente la troisième cause de décès par cancer dans le monde (1). Son incidence, à l'échelle mondiale, continue à croître, dans un contexte d'augmentation de l'obésité et de la consommation d'alcool et de la forte prévalence des hépatites virales en Asie et en Afrique (2). En cas de « petit CHC » après staging initial selon la classification BCLC, le projet thérapeutique s'oriente vers un traitement curatif dont la transplantation hépatique est l'un des pivots (3-5). En effet, le CHC se développant sur foie cirrhotique dans plus de 80% des cas, la transplantation hépatique permet à la fois la résection carcinologique complète et le traitement de la cirrhose sous-jacente, facteur majeur de récurrence. **Les CHC localement avancés ou associés à des atteintes métastatiques, ou ganglionnaires relèvent de traitements palliatifs (soin de support ou chimiothérapie).**

Les critères de Milan [1 tumeur unique de diamètre maximal de 5 cm ou 3 tumeurs d'un diamètre maximal de 3 cm sans invasion vasculaire] correspondant aux stades BCLC 0 et A, sont les critères historiquement utilisés pour l'accès à la transplantation dans le cadre du CHC (6). Trois paramètres clés indépendants définissent le risque de récurrence post greffe et la survie post TH : la taille de la tumeur, le nombre de nodules et l'invasion vasculaire (7-8). Les dernières données estiment la survie à 70% et le risque de récurrence à 15%, à 5 ans (9). Jugés depuis plusieurs années trop restrictifs dans la mesure où la survie à 5 ans de certains malades transplantés en dehors de ces critères restait comparable, des critères élargis ont progressivement vu le jour. En 2007, l'étude de Mazzaferro *et al* affinait les critères de Milan selon la règle du « Up to Seven », se focalisant sur la taille du plus gros nodule ainsi que le nombre de tumeurs (10). Depuis quelques années, il est devenu clair que le comportement biologique d'une tumeur plus que ses caractéristiques macromorphologiques influe sur le résultat après traitement (11). En 2012, l'équipe de C.Duvoux *et al* proposait l'élargissement des critères de Milan en intégrant le dosage de l'alfafoetoprotéine (α FP) marqueur pronostique indépendant péjoratif du CHC et notamment de sa récurrence en post-transplantation (12). En effet, l' α FP est associée dans ses valeurs les plus élevées (α FP > 1000 UI/L), à deux critères d'agressivité tumorale : l'invasion vasculaire et la mauvaise différenciation histologique (13). Cette étude a modifié en 2013 les critères d'attribution et d'indication de greffe en France pour CHC qui reposent depuis sur le score AFP, algorithme combinant les critères morphologiques de taille et de nombre de tumeurs au taux d' α FP. Cette combinaison permet de définir des malades à faible risque de récurrence (8-13 %) quand le score AFP est ≤ 2 et des malades à haut risque de récurrence (> 45 %) quand le score AFP est > 2 (11).

On présume donc que d'autres marqueurs de risque existent (14). Cependant les marqueurs histologiques n'étant pas accessibles en préopératoire, et la valeur prédictive de la biologie restant insuffisante, les techniques non invasives comme l'imagerie métabolique sont des axes de recherche prioritaires prometteurs.

La tomographie par émission de positons au FDG est une imagerie nucléaire reposant sur le métabolisme du glucose, accru au sein des cellules tumorales. Elle est depuis plusieurs années largement utilisée dans la stratégie de prise en charge de nombreux cancers, couplée à la tomodensitométrie (TEP TDM). Elle est notamment reconnue pour sa sensibilité en termes de staging initial néoplasique mais aussi dans le cadre du suivi de la réponse au traitement, d'évaluation de la récurrence, et de prédiction pronostique. En ce qui concerne le carcinome hépatocellulaire primitif, la sensibilité de la TEP-FDG dans le diagnostic initial a été montrée comme relativement limitée dans la littérature (< à 50%), particulièrement pour les tumeurs de petites tailles ou les tumeurs bien différenciées (15-16). En conséquence, la TEP est généralement réalisée en fonction des pratiques de centre et n'est actuellement pas recommandée de manière systématique dans le bilan diagnostic initial du CHC. Cependant, dans d'autres études, le TEP TDM a été décrit comme supérieur dans la détection de lésions secondaires de CHC par rapport au scanner ou à l'IRM (17). La TEP a également pu montrer une augmentation de la détection de récurrence post traitement lors d'une élévation inexpliquée de l' α FP (18) et a été récemment décrite dans plusieurs travaux comme associée aux caractéristiques biologiques d'agressivité du CHC (19-21). L'étude récente rétrospective de J.C Nault *et al* a montré que l'utilisation du TEP TDM FDG couplé à la Choline, permet une nette amélioration de la sensibilité pour le diagnostic initial de CHC, ayant conduit à une actualisation du staging par rapport à l'imagerie conventionnelle et à des modifications de prise en charge thérapeutique respectivement chez 11 et 14% des patients

de l'étude. D'autre part, 44% des lésions douteuses visualisées à l'imagerie conventionnelle revenaient positives après le TEP TDM et sur les 36 patients inscrits sur liste de transplantation pour CHC, 2 en sortaient définitivement pour lésions secondaires osseuses à l'issue du TEP TDM FDG-Choline (22). L'ensemble de cette revue de la littérature permet de suggérer que l'imagerie par TEP couplée à la tomодensitométrie a sa place dans le bilan pré-thérapeutique du CHC, place notamment pronostique pour prédire l'accessibilité à la transplantation et pourrait être une stratégie intéressante pour prédiction de la récurrence. Bien que le TEP TDM soit déjà réalisé dans le cadre du soin courant dans plusieurs centres dans le bilan pré-greffe pour maladie néoplasique hépatique, les études dans la littérature sont encore pour la majorité rétrospectives, de faible effectif, et hétérogènes tant sur les critères d'inscription et de retrait de liste d'attente que sur les caractéristiques de mesure tomographiques.

Afin de répondre à cette problématique, une étude de cohorte prospective incluant les patients des CHU de Rouen et Lille ayant un carcinome hépatocellulaire répondant aux critères d'indication de transplantation hépatique validée en RCP sera constituée, dont l'objectif principal sera d'évaluer l'apport décisionnel du TEP TDM FDG couplé à la Choline en complément de l'imagerie conventionnelle.

Les retombées attendues de ce travail de recherche sont de mieux préciser l'indication du TEP TDM dans la pathologie néoplasique hépatique, d'affiner la sélection des patients pour la greffe de foie et donc de recommander l'utilisation du TEP TDM comme outil décisionnel en pré-transplantation. La TEP permettrait ainsi un meilleur staging tumoral par l'identification des métastases et d'affiner l'accès à la greffe hépatique.

2. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE ET CRITERES D'EVALUATION

2.1. OBJECTIF PRINCIPAL ET CRITERE D'EVALUATION

L'objectif principal de notre étude est de démontrer l'apport décisionnel du TEP TDM FDG-Choline dans le bilan pré-greffe des patients en indication de transplantation pour carcinome hépatocellulaire.

Le critère de jugement principal de notre étude est un critère de jugement composite correspondant au taux de patients reclassés pour fixation ganglionnaire (N+) et/ou extension extra-hépatique (M+) à l'issu du TEP TDM FDG-Choline avec un bilan standard négatif (TDM thoracique, imagerie abdominale par TDM ou IRM) ou patient non inscrit sur liste en raison d'une atteinte localement avancée non compatible avec la greffe (score AFP ≥ 3 ou CHC infiltrant) non identifiée par le bilan standard. Il est évalué par le TEP à la baseline.

2.2. OBJECTIFS SECONDAIRES ET CRITERES D'EVALUATION

1. Etudier l'association entre le profil de fixation Choline ou FDG au TEP et le degré de différenciation du CHC après analyse histologique sur la pièce d'hépatectomie.
2. Etudier l'association entre l'intensité des SUV du TEP TDM FDG-Choline (ou autres critères métaboliques) et le degré de différenciation du CHC après analyse histologique sur la pièce d'hépatectomie.
3. Etudier l'association entre l'intensité des SUV du TEP TDM FDG-Choline (ou autres critères métaboliques) et l'accessibilité à la greffe de foie.
4. Etudier l'association entre l'intensité des SUV du TEP-TDM FDG-Choline (ou autres critères métaboliques) et la récurrence post transplantation hépatique.
5. Etudier l'association entre l'intensité des SUV du TEP-TDM FDG-Choline (ou autres critères métaboliques) avec le taux d' α FP et le delta α FP des 3 derniers mois.

Les critères de jugement secondaires sont :

1. Profil de fixation au TEP TDM FDG-Choline (*) et degré de différenciation tumorale du CHC sur la pièce d'hépatectomie (*)
 - a. Présence d'une double fixation TEP FDG et TEP Choline
 - b. Présence d'une unique fixation TEP FDG ou Choline
 - c. Absence de fixation.

Pour les objectifs 2 à 5 : Intensité de fixation (SUV) (SUV = Valeur de Fixation Standardisée ou Standardized Uptake Value) du TEP TDM FDG-Choline ou autres critères métaboliques comme le volume tumoral mesurés à la baseline et :

2. le grade de différenciation tumorale du CHC sur la pièce d'hépatectomie. Utilisation de la classification anatomopathologique internationale de l'OMS.
3. le paramètre sortie de liste pour aggravation carcinologique du CHC. Cette variable binaire est déterminée au cours des 12 premiers mois.
4. le délai de la récurrence du CHC dans les 5 ans post transplantation hépatique. La date d'origine est la date de la transplantation hépatique.
5. la valeur d' α FP mesurée chaque mois et valeur de la différence entre la dernière α FP connue (greffe ou sortie de liste) et l' α FP connue 3 mois auparavant.

Tableau 1 : Classification OMS de différenciation histologique du CHC

-	Grade	-	Différenciation histologique du CHC
-	G1	-	Bien différencié
-	G2	-	Moyennement différencié
-	G3	-	Peu différencié

3. POPULATION CONCERNÉE

3.1. CRITERES D'INCLUSION

1. Age $\geq$ 18 ans.
2. Patient candidat à la transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire des CHU de Lille et Rouen, dont le projet thérapeutique de transplantation a été validé en RCP et ayant un score AFP $\leq$ 2 (diagnostic de CHC défini sur critères non invasifs d'imagerie selon les recommandations de l'EASL-EORTC de 2012 ou confirmé histologiquement).
3. Non opposition à la participation à l'étude.
4. Patient affilié à un régime de sécurité sociale.

3.2. CRITERES DE NON INCLUSION

1. Patient ayant un score AFP $\geq$ 3.
2. Patient contre-indiqué au TEP TDM.
3. Autre tumeur : Cholangiocarcinome.
4. Diabète déséquilibré HbA1c $>$ 9%, et hyperglycémie à jeun ($>$ 2g/L) ne permettant pas la réalisation de l'examen de la TEP.
5. Patient sous tutelle ou curatelle.
6. Femme enceinte ou allaitante.

4. METHODE D'OBSERVATION RETENUE

4.1. PLAN EXPERIMENTAL

Etude de cohorte prospective non-interventionnelle, multicentrique, nationale.

Inclusion prospective des patients candidats à la greffe pour CHC des CHU de Lille et Rouen dont le projet de transplantation aura été validé en RCP sur le score AFP ($\leq$ 2) (cf tableau 2 ci-dessous).

Les patients inclus débiteront ensuite leur bilan pré-greffe constitué :

- **Du bilan d'extension propre du CHC** consistant en un scanner thoracique en plus de l'imagerie abdominale par TDM ou IRM,
- **Du bilan des comorbidités** (évaluation cardiologique et ETT, évaluation pneumologique et EFR, TDM des sinus et consultation ORL, consultation dermatologique...),
- **De la réalisation systématique d'un TEP-TDM au FDG et d'un TEP-TDM à la Choline** à l'ensemble des patients.

A l'issue de l'ensemble du bilan, les patients seront (ou non) inscrits sur liste de transplantation et, pour les patients inscrits sur liste, un suivi sera effectué à hauteur d'une consultation spécialisée de greffe tous les 3 mois au cours de laquelle le dosage d'alphafoetoprotéine et l'imagerie abdominale seront réactualisés, jusqu'à la transplantation hépatique (procédure appartenant au soin courant chez tout patient candidat à la transplantation hépatique selon les recommandations de l'Agence nationale de la Biomédecine).

L'étude sera terminée (avec arrêt du recueil des données) pour l'ensemble des patients non inscrits sur liste de transplantation à l'issue du bilan pré-greffe et pour l'ensemble des patients sortis de liste à l'issue de ce suivi pré-greffe.

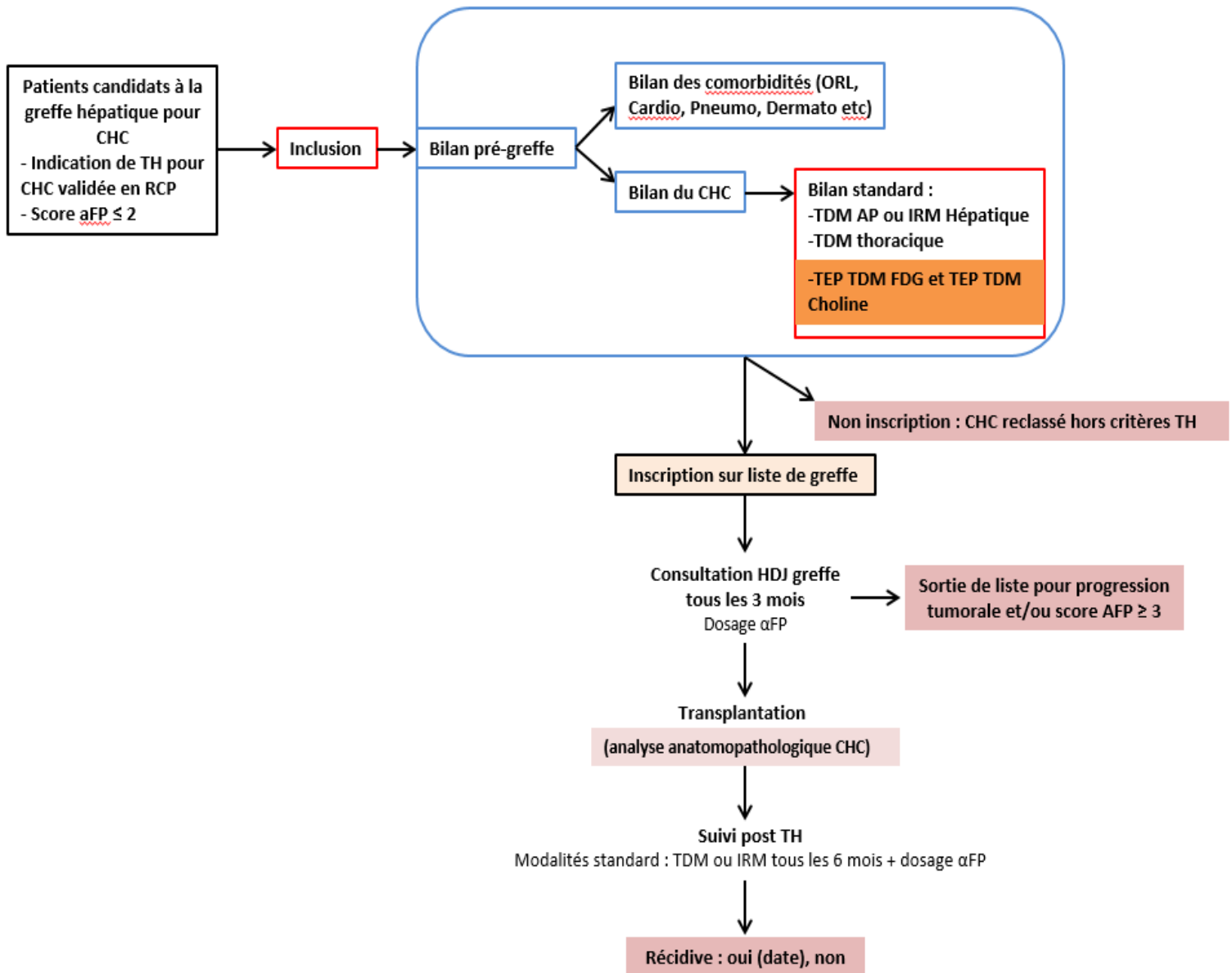
Pour les patients qui bénéficient de la transplantation, la poursuite du suivi en post-greffe sera réalisée selon les modalités standard (TDM ou IRM tous les 6 mois et dosage d'αFP) avec appréciation de la récurrence. La récurrence est prouvée histologiquement ou définie comme telle par la RCP d'oncologie CHC.

Tableau 2 : Score AFP utilisé pour sélectionner les patients évalués pour CHC en vue d'une transplantation hépatique

	Score
Diamètre max (cm)	
≤ 3	0
3-6	1
> 6	4
Nombre de nodules	
1-3	0
≥ 4	2
AFP (µg/l)	
≤ 100	0
100-1000	2
> 1000	3
Score AFP	= Σ Scores variables

→ Risque de récurrence
Score : ≤ 2 = faible
 > 2 = élevé

4.2. SCHEMA DE L'ETUDE



5. DURÉE PRÉVUE, CALENDRIER ET MODALITÉS D'ORGANISATION DE LA RECHERCHE

5.1. CALENDRIER PREVISIONNEL DE L'ETUDE

Début de la recherche au premier trimestre 2020.

- Durée de la période d'inclusion : 2 ans (objectif d'inclusion prospective de 100 malades correspondant à une durée prévisionnelle d'inclusion de 24 mois).
- Durée moyenne de suivi par participant : 12-18 mois avant greffe ou sortie de liste, 5 ans post greffe.
- Durée totale de la recherche : 8 ans (7 ans pour le recueil des données et 1 an pour analyse et revalorisation).

5.2. MODALITES D'ORGANISATION DE LA RECHERCHE

Modalités d'information des participants

Les médecins investigateurs des services impliqués proposeront l'étude aux patients qui satisfont aux critères d'inclusion et de non inclusion de l'étude en leur remettant la note d'information et de droit d'opposition.

En cas d'opposition orale du patient, il ne sera pas inclus dans l'étude.

En cas de non opposition orale du patient, le médecin investigateur complètera l'attestation de non opposition, qui sera conservée dans le dossier médical du patient.

Modalités d'identification des participants

Sélections des patients dont les dossiers seront identifiés en réunion de concertation pluridisciplinaire des tumeurs hépatiques.

Services intéressés : gastro-entérologie, chirurgie digestive.

Inclusions prévues pour les 2/3 au CHU de Lille et pour 1/3 au CHU de Rouen.

Objectif d'inclusion de 100 malades soit une durée de sélection des patients estimée à 24 mois.

Modalités de suivi des participants

Il n'y a aucune modification de la prise en charge habituelle de la pathologie.

Nom de la visite :	Inclusion	V0 TEP TDM FDG-Choline	V1 Inscription sur liste de greffe	Vx	Greffe	Vx
Mois				/ 3 mois		/ 6 mois
Date	x	x	x	x	x	x
Initiales patient	x	x	x	x	x	x
Données démographiques	x					
Non opposition du patient	x					
Critères d'inclusion/non inclusion	x					
Antécédents	x					
Histoire du CHC	x					
Date du diagnostic de CHC	x					
Traitement préalable	x					
Traitement d'attente			x	x		
Imagerie conventionnelle (IC)	x			x		x
Nombre de nodule à l'IC	x			x		x
Score AFP	x		x	x	x	x
Taux d'αFP	x		x	x	x	x
Fixation TEP FDG et Choline (oui/non)		x				
Fixation unique FDG		x				
Fixation unique Choline		x				
Intensité de fixation (SUV-FDG)		x				
Intensité de fixation (SUV-choline)						
Nombre de nodule au TEP		x				
Appréciation de la récurrence						x

6. ORIGINE DES DONNEES ET MODE DE GESTION

6.1. JUSTIFICATION DU RECOURS AUX DONNEES

Origine des données recueillies

Données recueillies dans le dossier médical du patient comprenant notamment les comptes rendus des examens d'imagerie, les comptes rendus des réunions de concertation pluridisciplinaires et toute autre donnée pertinente pour répondre aux objectifs de l'étude.

Nature des données recueillies

Données démographiques (sexe et date de naissance au format mois/année), antécédents médicaux, données relatives au carcinome hépatocellulaire (date du diagnostic, méthode diagnostique, traitement), données de l'imagerie conventionnelle et de l'imagerie par TEP TDM FDG-choline, valeurs du dosage de l'alpha-foetoprotéine, données relatives à la transplantation hépatique (date de la transplantation), données relative à la récurrence du carcinome hépatocellulaire (date de la récurrence).

Aucune donnée nominative ne sera collectée. Les patients seront identifiés par un numéro de centre et un numéro d'inclusion dans le centre et par leurs initiales (première lettre du nom/prénom).

6.2. TRAITEMENTS DES DONNEES RECUEILLIES

Les données seront enregistrées dans une base de données informatisée via le logiciel « Clinsight ». Ce logiciel est certifié pour la gestion des données dans les essais cliniques. L'ensemble des données sera hébergé sur un serveur sécurisé du CHU de Lille. Ce logiciel permet de développer un cahier d'observation électronique et d'implémenter des règles de cohérences afin d'éditer automatiquement des queries au cours de la saisie.

6.3. MODE DE CIRCULATION DES DONNEES

Les données seront collectées à l'aide d'un cahier d'observation papier et seront ensuite enregistrées dans un fichier électronique (base de données). Le fichier électronique sera stocké et sécurisé sur le réseau du CHU de Lille. Avant le gel de la base de données, un monitoring des données sera réalisé à l'aide du logiciel SAS sur la base des règles de cohérences fixées avec le responsable du projet (données manquantes, valeurs aberrantes, incohérence entre plusieurs variables...).

7. METHODES D'ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES

7.1. LOGICIEL

Logiciel SAS version 9.4 ou supérieure.

7.2. ANALYSES STATISTIQUES

Toutes les analyses statistiques seront effectuées de manière indépendante au sein de l'unité de méthodologie, biostatistique et datamanagement du CHU de Lille sous la responsabilité du Pr Alain Duhamel. Le logiciel utilisé sera SAS version 9.4 ou supérieure. Tous les tests statistiques seront bilatéraux avec un risque de première espèce de 5%. Les variables quantitatives seront décrites par la moyenne et l'écart type en cas de distribution gaussienne, ou par la médiane et l'interquartile (i.e. 25ème et 75ème percentiles) dans le cas contraire. La normalité des distributions sera vérifiée graphiquement par des histogrammes et par le test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives seront décrites par les effectifs et pourcentages de chaque modalité.

Analyse de l'objectif principal

La fréquence théorique de patients reclassés par le TEP sera estimée par la fréquence observée et l'intervalle de confiance à 95%. Cet intervalle de confiance sera calculé par la méthode binomiale exacte.

Analyses des objectifs secondaires

1. Etudier l'association entre le profil de fixation Choline ou FDG et le degré de différenciation du CHC.

Nous utiliserons le test du chi-deux.

2. Etudier l'association entre l'intensité des SUV du TEP TDM FDG-Choline (ou autres critères métaboliques) et le degré de différenciation du CHC après analyse histologique.

Nous utiliserons l'analyse de la variance en cas de distribution normale ou le test de Kruskal Wallis dans le cas contraire.

3. Etudier l'association entre l'intensité des SUV du TEP TDM FDG-Choline (ou autres critères métaboliques) et l'accessibilité à la greffe de foie.

Nous utiliserons le test de student en cas de loi normale ou le test de Mann Whitney dans le cas contraire.

4. Etudier l'association entre l'intensité des SUV du TEP-TDM FDG-Choline (ou autres critères métaboliques) et la récurrence post transplantation hépatique.

Nous utiliserons le modèle de COX. La validité du modèle de Cox (hypothèse des risques proportionnels) sera vérifiée par l'analyse des résidus de Schoenfeld. Pour les variables quantitatives, l'hypothèse de log-linéarité sera vérifiée en utilisant les résidus Martingales et des splines cubiques.

5. Etudier l'association entre l'intensité des SUV du TEP-TDM FDG-Choline (ou autres critères métaboliques) avec le taux d' α FP et le delta α FP des 3 derniers mois.

L'évolution du taux d' α FP en fonction du temps sera estimée par un modèle linéaire mixte. La variable intensité des SUV, mesurée à la baseline, sera introduite comme covariable pour estimer la liaison entre l'évolution du taux d' α FP et l'intensité des SUV. La liaison entre le delta α FP des 3 derniers mois et l'intensité des SUV sera étudiée par le coefficient de corrélation de Pearson ou de Spearman selon la distribution des 2 variables.

7.3. NOMBRE DE PARTICIPANTS

L'objectif principal de l'étude est d'estimer le taux de patients reclassés comme non éligibles à la transplantation par le TEP TDM FDG-Choline. Cette estimation sera réalisée par l'intervalle de confiance à 95%. D'après l'étude récente de 2018 de J.C Nault et al, on peut estimer le taux de reclassement par le TEP à 15%. Nous proposons de recruter 100 patients, ce qui correspond, selon les données des centres, à un temps d'inclusion de 2 ans. Avec cette taille d'échantillon, il sera possible d'estimer la fréquence théorique de reclassement avec une précision de 7,5% (demi-largeur de l'intervalle de confiance déterminé par la méthode binomiale exacte).

9. ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX

9.1. QUALIFICATION DES INTERVENANTS

Les recherches ne peuvent être effectuées que si elles sont réalisées dans les conditions suivantes:

- sous la direction et sous la surveillance d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée ;
- dans des conditions matérielles et techniques adaptées à la recherche et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes qui se prêtent à ces recherches.

Les recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 et qui n'ont aucune influence sur la prise en charge médicale de la personne qui s'y prête, ainsi que les recherches non interventionnelles, peuvent être effectuées sous la direction et la surveillance d'une personne qualifiée. Le comité de protection des personnes s'assure de l'adéquation entre la qualification du ou des investigateurs et les caractéristiques de la recherche.

9.2. TRAITEMENT DES DONNEES A CARACTERE PERSONNEL

Le traitement des données sera réalisé dans les conditions de confidentialité définies par la délibération no 2016-262 du 21 juillet 2016 portant modification de la méthodologie de référence pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre des recherches impliquant la personne humaine (MR-003).

Cette étude nécessite la réalisation d'un traitement automatisé des données des participants à l'étude. Conformément à la loi du 6 janvier 1978 modifiée, un dossier doit être constitué pour créer et utiliser un fichier informatique de données personnelles.

Les données concernant cette étude seront archivées pendant une durée minimum de quinze ans à compter de la fin de la recherche ou de son arrêt anticipé sans préjudice des dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

9.3. TRANSFERT DE DONNEES

Dans le cadre de cette recherche, aucun transfert de données ne sera réalisé.

ANNEXES

Annexe 1



Fiche CNIL

Questionnaire de cadrage du traitement

A compléter au besoin en relation avec votre ARC référent

Données collectées

1 Quelles sont les principales catégories de données collectées dans le cadre du traitement de données ?

Catégories de données	Oui / Non
Données d'identification : Nom, prénom, adresse, initiales, date et lieu de naissance, n° d'inclusion, etc.	Oui
Vie personnelle : Situation familiale, habitudes de vie	Non
Vie professionnelle: situation professionnelle, formation, etc..	Non
Situation économique et financière	Non
Données de localisation: déplacement, géolocalisation, etc..	Non
Données de santé	Oui
Données génétiques	Non
Prélèvements biologiques identifiants	Non
NIR, N° de sécurité sociale ou consultation du RNIPP	Non
Données biométriques: empreintes digitales, contour de la main, rétine, photographie du visage...	Non
Informations relatives aux infractions, condamnations ou mesures de sûreté	Non
Informations relatives aux origines raciales ou ethniques, opinions politiques, philosophiques ou religieuses, appartenances syndicales, vie sexuelle	Non
Autres : préciser	

2 Les données collectées sont-elles directement ou indirectement identifiantes ?

Oui	<i>indirectement identifiantes (N° de centre, N° inclusion, initiales)</i>
-----	---

3 Les données peuvent-elles concerner des mineurs ?

Non

4 Quel est le nombre de personnes concernées par le traitement ?

100

Recherche médicale

- | | | |
|--|----------------|---|
| 5 Le traitement de données porte-t-il sur une recherche médicale ? | Oui | |
| 6 S'agit-il d'une recherche monocentrique ou multicentrique ? | Multicentrique | En cas de doute se renseigner auprès du Conseiller Informatique et Libertés de votre ARC référent |
| 7 S'agit-il d'une recherche interventionnelle ? | Non | Une recherche est considérée comme interventionnelle si la prise en charge du patient est modifiée. |
| 8 Le CHR est-il promoteur de la recherche ? | Oui | |
| 9 Cette recherche rentre-t-elle dans le périmètre d'une méthodologie de référence (MR-00X) ? | Oui | MR003 |

Stockage et hébergement
11 Où les données seront-elles stockées ?

Catégories de données	Oui / Non
Application	Oui
Réseau du CHU	Oui
Localement sur un poste de travail du CHU	Non
Equipement externe du CHU	Non
Précisez	

- | | | |
|---|---------|--|
| 12 Les données collectées seront-elles hébergées en interne (CHUL) ou externalisées (prestataire) ? | Interne | Si hébergement externalisé préciser le nom du sous-traitant. |
|---|---------|--|

Echanges et accès externes

- | | | |
|--|-----|--|
| 13 Des données seront-elles échangées avec l'extérieur du CHU de Lille ? | Non | Etablissement de santé |
| 14 Existe-t-il des échanges hors de l'union européenne ? | Non | |
| 15 Sera-t-il possible d'accéder aux données depuis l'extérieur du CHU ? | Oui | Accès eCRF via un mot de passe pour les personnes autorisées participantes à l'étude |

16 Y aura-t-il une utilisation d'équipements mobiles (disques durs externes, clés USB, etc.)

Non	<i>Si oui, préciser le type d'équipement</i>
-----	--

10. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136:359-86
2. Wallace MC, Preen D, Jeffrey GP, Adams LA. The evolving epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global perspective. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9:765-79
3. Mazzaferro VV, Regalia EE, Doci RR et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 693-9.
4. Bhooi S, Mazzaferro V. Current challenges in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28:867-79
5. Akoad ME, Pomfret EA. Surgical Resection and Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis* 2015; 19:381-99
6. Xu D, Wan P, Xia Q. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: A review. *World journal of gastroenterology* 2006; 22:3325-34
7. D'Amico F, Schwartz M, Vitale A, et al: Predicting recurrence after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma exceeding the up-to-seven criteria. *Liver Transpl* 2009; 15:1278-87
8. Chan EY, Larson AM, Fix OK et al: Identifying risk for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: implications for surveillance studies and new adjuvant therapies. *Liver Transpl* 2008; 14:956-65
9. Mazzola A, Costantino A, Petta S et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: an update. *Future Oncol* 2015; 11:2923-36.
10. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory, analysis. *Lancet Oncol* 2019; 10(1):35-43
11. Cillo U, Giuliani T, Polacco M et al. Prediction of hepatocellular carcinoma biological behavior in patient selection for liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2016; 22:232-52
12. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012; 143:986-94
13. Farinati F, Marino D, De Giorgio M et al. Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: Both or neither? *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 524-532
14. Grat M, Stypukowski J, Patkowski W et al. Limitations of predicting microvascular invasion in patients with hepatocellular cancer prior to liver transplantation. *Sci Rep* 2017; 7:39881
15. Trojan J, Schroeder O, Raedle J et al. Fluorine-18 FDG positron emission tomography for imaging of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3314-9
16. Khan B, Combs CS, Brunt EM et al. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000; 32:792-797
17. Yoon KT, Kim JK, Kim DY et al. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in detecting extrahepatic metastasis in pretreatment staging of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2007; 72:104-110
18. Chen YK, Hsieh DS, Liao CS et al. Utility of FDG-PET for investigating unexplained serum AFP elevation in patients with suspected hepatocellular carcinoma recurrence. *Anticancer Res* 2005; 25:4719-4725
19. Lee JD, Yun M, Lee JM et al. Analysis of gene expression profiles of hepatocellular carcinomas with regard to 18F-fluorodeoxyglucose uptake pattern on positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:1621-30
20. Sun DW, An L, Wei F et al. Prognostic significance of parameters from pretreatment (18)F-FDG PET in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Abdom Radiol (NY)* 2016; 41:33-41

21. Kornberg A, Schernhammer M, Friess H. ^{18}F -FDG-PET for Assessing Biological Viability and Prognosis in Liver Transplant Patients with Hepatocellular Carcinoma. J Clin Transl Hepatol 2017; 5:224-234
22. Chalye J, Costentin CE, Luciani A, Nault JC. Positron emission tomography/computed tomography with ^{18}F -fluorocholine improve tumor staging and treatment allocation in patients with hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018; 69:555-556

AUTEUR : Nom : LAFFORGUE

Prénom : Claire

Date de soutenance : 15 octobre 2020

Titre de la thèse : Intérêt du TEP TDM dans l'évaluation carcinologique pré-transplantation des patients candidats à un projet de greffe hépatique pour carcinome hépatocellulaire

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Hépatologie et oncologie médicale

DES + spécialité : DES d'hépto-gastroentérologie

Mots-clés : Carcinome Hépatocellulaire, Transplantation Hépatique, TEP TDM, FDG, Choline

Résumé :

Introduction : Le CHC est la plus fréquente des tumeurs hépatiques malignes dont la transplantation hépatique constitue l'un des traitements curatifs. Le TEP TDM est un examen d'imagerie métabolique de première intention en cancérologie en raison de ses capacités diagnostiques et de son apport pronostique. Pourtant, il n'est pas recommandé dans le bilan carcinologique pré-greffe pour CHC, bien qu'utilisant de manière complémentaire les traceurs FDG et Choline, il apparaît prometteur.

Objectif : L'objectif de cette étude est d'étudier l'intérêt du TEP TDM FDG-Choline dans l'évaluation carcinologique pré-transplantation chez les candidats à un projet de greffe hépatique pour CHC.

Matériels et méthodes : L'ensemble des patients du CHU de Lille ayant un CHC pour lequel un projet théorique de TH a été validé en RCP entre février 2016 et février 2020 ont été inclus. Les données ont été recueillies rétrospectivement grâce aux dossiers médicaux, au logiciel de présentation en RCP RAPIDO et à la base nationale CRISTAL. Deux groupes de patients : groupe bilan standard et groupe TEP TDM, ont été comparés. Le critère de jugement principal était le taux de détection de lésions extra-hépatiques néoplasiques à l'issue du bilan.

Résultats : 139 patients ont été inclus pour analyse. Le taux de détection de lésions extra-hépatiques néoplasiques était significativement supérieur dans le groupe TEP TDM par rapport au groupe bilan standard : 23% vs 8% ($p = 0.015$). Si on considère uniquement les lésions diagnostiquées grâce au TEP TDM FDG-Choline, le taux de lésions néoplasiques extra-hépatiques diagnostiquées restait significativement supérieur dans le groupe TEP TDM : 19% vs. 8% ($p=0.04$). La mise en évidence de lésions néoplasiques au niveau hépatique était significativement supérieure avec le TEP TDM à la Choline par rapport au TEP TDM au FDG ($p < 0.001$). L'utilisation du traceur FDG permettait de détecter 2 fois plus de lésions extra-hépatiques que la Choline ($p = 0.018$).

Conclusion : Notre étude confirme l'intérêt du TEP TDM et l'utilisation complémentaire des deux radiotraceurs, Choline et FDG, dans la réalisation du bilan pré-greffe hépatique. Chacun de ces deux traceurs semblent avoir une finalité spécifique.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

Assesseurs : Monsieur le Professeur Emmanuel BOLESZAWSKI, Monsieur le Professeur Damien HUGLO, Monsieur le Professeur Alexandre LOUVET

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Guillaume LASSAILLY