



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Étude rétrospective observationnelle multicentrique de la récurrence
du carcinome hépatocellulaire après transplantation hépatique**

Présentée et soutenue le lundi 17 octobre 2022
Salle de thèse n°4 au pôle Formation
par Camille HENRY

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Emmanuel BOLESLAWSKI

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Philippe MATHURIN

Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

Monsieur le Docteur Guillaume LASSAILLY

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Massih NINGARHARI

Avertissement

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

ABRÉVIATIONS

CHC Carcinome Hépatocellulaire

AFP Alpha foetoprotéine

CHU Centre hospitalier universitaire

ICI Inhibiteur de point de contrôle immunitaire

MMF Mycofénoate mofétil

CNI Anti-calcineurines

ITK Inhibiteur de la tyrosine kinase

TEP Topographie à émission de positon

TABLE DES MATIERES

RESUME.....	5
INTRODUCTION.....	7
PATIENTS ET METHODES.....	11
<i>Recrutement.....</i>	<i>11</i>
<i>Données recueillies.....</i>	<i>11</i>
<i>Critères de jugement.....</i>	<i>12</i>
<i>Analyse statistique.....</i>	<i>14</i>
RESULTATS	16
<i>Caractéristiques générales des patients.....</i>	<i>16</i>
<i>Facteurs influençant le mode de récurrence.....</i>	<i>19</i>
<i>Choix de la stratégie thérapeutique et immunosuppressive.....</i>	<i>26</i>
<i>Données de survie et facteurs pronostiques selon les traitements employés</i> <i>.....</i>	<i>29</i>
<i>Efficacité des stratégies curatives.....</i>	<i>34</i>
<i>Efficacité des stratégies non-curatives.....</i>	<i>37</i>
<i>Toxicité des traitements systémiques.....</i>	<i>40</i>
DISCUSSION.....	42
BIBLIOGRAPHIE.....	49

RESUME

Introduction. La transplantation hépatique offre la meilleure chance de survie des patients ayant un CHC. Une récurrence tumorale survient chez environ 15 % des patients à 5 ans et grève le pronostic. La surveillance et le traitement de cette récurrence sont peu codifiées en raison de données hétérogènes, pauci-centriques sur le phénotype, l'efficacité et la tolérance des traitements.

Patients et méthodes. Etude observationnelle, rétrospective, multicentrique, réalisée dans 9 centres portant sur les patients présentant une récurrence de CHC après transplantation entre janvier 2008 et décembre 2021. Les caractéristiques à la transplantation et à la récurrence, les stratégies thérapeutiques, la gestion des immunosuppresseurs, les événements oncologiques, et les toxicités des traitements systémiques ont été recueillis.

Résultats. 255 patients ont été inclus. La récurrence de CHC post-greffe est majoritairement extra-hépatique isolée (60%). La récurrence précoce (< 2 ans) concernait 51 % des patients et la récurrence tardive (> 5 ans), 18 %. Il existait une différence significative entre l'AFP avant greffe et à la récurrence appariée par patient ($p < 0,001$). Une récurrence précoce (<2 ans) était associée à la taille tumorale sur l'explant ($p = 0,014$) et au taux d'AFP ($p = 0,012$). La survie globale à la récurrence était de 553 jours (IQR 460-660). 78 patients ont bénéficié d'une stratégie curative à la première récurrence avec une survie sans nouvelle récurrence de 19% à 5 ans. Une stratégie thérapeutique non-curative (HR 2,76, $p < 0,001$), une récurrence au-delà de 2 ans (HR 0,15, $p = 0,001$), le stade OMS 1 (HR 1,69, $p = 0,01$) ou >1 (HR 8,1, $p < 0,001$), un taux d'AFP >100 ng/ml (HR 1,83, $p = 0,025$) et une récurrence intra et extra-hépatique (HR 1,54, $p = 0,041$) sont associés à la survie globale après récurrence du CHC. Le sorafenib est le traitement systémique le plus employé (86%), tandis que l'utilisation de la combinaison

atezolizumab-bevacizumab est marginale (n=6). 49 % des patients ont présenté une toxicité de grade 3/4 avec un arrêt dans 38% des cas. Il n'a pas été mis en évidence de lien entre inhibiteurs mTOR, gestion des anti-calcineurines ou du MMF et survie au traitement ou profil de tolérance.

Conclusions. La récurrence du CHC après greffe a une présentation clinique spécifique principalement extra-hépatique. La survie globale est mauvaise mais pourrait être améliorée par une prise en charge agressive chez certains patients sélectionnés. Le timing de récurrence après transplantation a un impact pronostique important. Un impact des traitements immunosuppresseurs sur le pronostic ou sur la tolérance des traitements n'a pas été identifié.

INTRODUCTION

La transplantation hépatique est le meilleur traitement curatif du carcinome hépatocellulaire (CHC). La survie globale est estimée respectivement à 70% et 50% à 5 ans et 10 ans après la greffe¹. Elle permet de traiter simultanément le cancer et la maladie hépatique sous-jacente. En raison de la pénurie chronique de greffons dans la plupart des pays occidentaux, les règles d'indications et d'attributions se basent sur les principes éthiques d'utilité et de justice. Dans le contexte du CHC, ces principes commandent la sélection de patients présentant un risque minimal de récurrence tumorale.

Depuis la démonstration princeps du bénéfice de la transplantation pour le traitement du CHC², plusieurs modèles de sélection ont été développés. Tous ces modèles prennent en compte des caractéristiques de nombre et de taille tumorale. Certains y ont aussi intégré le taux circulant d'alpha-fœtoprotéine (AFP), peptide normalement impliqué dans le développement embryonnaire et fœtal, en particulier du tissu hépatique, mais également produit chez l'adulte par certains CHC. Le taux d'AFP a été corrélé à des caractéristiques moléculaires d'agressivité tumorale et présente une valeur indépendante du pronostic de survie globale, sans récurrence ou sans progression après l'application de différents traitements curatifs ou non-curatifs. Le « modèle AFP » est un modèle de sélection de patients atteints de CHC pour la transplantation hépatique associant l'évaluation du nombre de nodules, de la taille du nodule principal et du taux circulant d'AFP³. Il a été publié pour la première fois en 2012 et a été adopté en France par l'Agence de Biomédecine à partir de 2013. Malgré l'adoption de ces modèles, un risque de récurrence du CHC après transplantation persiste et est estimé à environ 15 % à 5 ans. La récurrence survient généralement dans les deux

premières années après la transplantation. Sa survenue a un impact significatif sur la survie globale à 5 ans post-greffe estimée entre 30 et 40% versus 70% en l'absence de récurrence³. Plus de 90% des décès survenant chez les patients en récurrence sont attribuables au CHC⁴. L'impact de l'application de nouveaux modèles de sélection en pré-greffe sur la présentation du CHC à la récurrence post-greffe est peu connu.

Des protocoles de surveillance par imagerie post-greffe sont proposés sans que ne soient standardisés le rythme, la modalité d'imagerie et la durée de suivi. La plupart des études portant sur le CHC en situation de récurrence post-greffe sont mono- ou bi-centriques et décrivent 40 à 70% des cas se présentant sous la forme de localisation extra-hépatique isolée, alors que les formes intra-hépatiques isolées ne représentent que 5 à 30% des cas^{4, 5}. Les localisations tumorales extra-hépatiques les plus fréquentes sont pulmonaires (30 à 50% des cas) et osseuses (20 à 60% des cas). L'évaluation du bénéfice des protocoles de surveillance est rendue complexe par cette présentation clinique hétérogène et différente de la présentation habituelle hors greffe.

La prise en charge thérapeutique du CHC post-greffe n'est pas codifiée. Du fait de la spécificité des patients transplantés, ceux-ci ont été systématiquement exclus des essais randomisés pivots ayant défini les standards de prise en charge du CHC. Différentes stratégies thérapeutiques sont proposées en cas de récurrence. Certaines équipes privilégient des traitements locaux en cas de récurrence uni ou pauci-focale, chez environ 20% des patients. D'autres équipes ne proposent que des traitements systémiques en considérant que la présence d'une récurrence (*a fortiori* extra-hépatique) traduit par définition une situation métastatique⁶. En cas de choix de traitement systémique, les options thérapeutiques habituellement utilisées en cas de CHC

avancé chez les patients non transplantés sont discutées. En 1^e ligne, l'association de l'atezolizumab (inhibiteur de point de contrôle immunitaire - ICI) et du bevacizumab, a démontré en 2020 une augmentation de la survie globale par rapport au précédent standard, le sorafenib⁷, mais l'utilisation des ICI en post-transplantation a été associée à un risque de rejet aigu estimé à 30-40% dans les tumeurs malignes non hépatiques telles que le mélanome⁸ et son utilisation pour CHC post-greffe n'est pas documentée. Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) tels que sorafenib, lenvatinib, regorafenib ou cabozantinib, constituent le pilier du traitement systémique du CHC récidivant post-transplantation. Néanmoins, il n'y a pas de donnée dans la littérature sur l'efficacité et la tolérance du lenvatinib ou du cabozantinib dans ce contexte. De plus, les données d'efficacité et de tolérance sur le sorafenib et le regorafenib sont hétérogènes, issues de séries d'effectifs limités^{9,10}. Alternativement, la chimiothérapie cytotoxique est parfois proposée alors qu'elle n'a jamais démontré d'amélioration de la survie globale dans le cadre d'essais randomisés¹¹.

Un traitement immunosuppresseur est nécessaire chez tous les patients transplantés pour prévenir le rejet du greffon. Les anti-calcineurines (CNI) comme le tacrolimus ou la ciclosporine constituent la base du régime immunosuppresseur. Ils sont le plus souvent associés au mycophénolate mofétil (MMF), un anti-métabolite, ou à des inhibiteurs de la voie mTOR comme l'évérolimus ou le sirolimus. Le traitement immunosuppresseur est néanmoins associé à plusieurs préoccupations oncologiques. L'exposition aux anti-calcineurines est associée à une augmentation du risque de cancer *de novo* (la mortalité par cancer étant d'ailleurs la cause principale de décès après transplantation chez les patients ayant survécu à la 1^e année) mais également de récurrence de CHC^{12, 13}. Les immunosuppresseurs ont également été associés à une

accélération de la croissance tumorale, en lien notamment avec la diminution de l'immuno-surveillance. Enfin, leur utilisation est associée à un risque d'interactions médicamenteuses et pourrait modifier les propriétés pharmacocinétiques des médicaments anticancéreux¹⁴. La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR est suractivée de manière aberrante dans environ 20-30% des cas de CHC¹⁵. L'utilisation préférentielle des inhibiteurs mTOR pour leurs potentielles propriétés anti-tumorales est sujet à débat. Son utilisation en prévention de la récurrence a fait l'objet d'un essai randomisé négatif¹⁶, mais le bénéfice de son emploi (en alternative ou en association au schéma classique CNI-MMF) en cas de récurrence a été peu évalué.

Ce travail est une étude observationnelle rétrospective multicentrique et a pour objectif de décrire la présentation au diagnostic, la prise en charge thérapeutique et les facteurs pronostiques de la récurrence du CHC après transplantation hépatique.

PATIENTS ET METHODES

Recrutement

Nous avons mené une étude rétrospective observationnelle, transversale, non interventionnelle, multicentrique menée dans 9 centres de transplantation hépatique : Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille, le CHU de Lyon (Edouard-Herriot et Croix-Rousse), de Grenoble, de Montpellier, de Paris Pitié Salpêtrière, de Strasbourg, de Rennes, de Tours.

L'identification des patients à inclure s'est effectuée par extraction des données du logiciel Cristal sur une période d'inclusion étendue. Les critères d'inclusion retenus étaient les suivants :

- Patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique avec indication principale ou secondaire pour CHC.
- Présentant une récurrence du CHC après greffe diagnostiquée entre le 1^{er} janvier 2008 au 31 décembre 2021.

Les critères d'exclusions étaient les suivants :

- Mise en évidence sur l'analyse histologique de l'explant d'autres lésions carcinologiques autres que le carcinome hépato-cellulaire (de type cholangiocarcinome ou hépatocholangiocarcinome).
- Patient mineur

Données recueillies

L'ensemble des données a été recueilli en accord avec la réglementation sur la recherche non interventionnelle rétrospective portant sur des données existantes (hors loi Jardé), après accord des praticiens référents des patients. La collecte de données s'est effectuée à partir des dossiers médicaux informatisés des différents centres

hospitaliers.

Nous avons recueilli les données suivantes à la transplantation : âge, sexe, date de la transplantation (avant ou après instauration du modèle AFP), étiologie de l'hépatopathie chronique associée, dernier dosage disponible de l'AFP (<10, 10-100 ou >100 ng/ml), nombre et taille du plus grand des nodules de CHC sur l'explant, le traitement systémique éventuel en pré-transplantation.

A la récurrence, nous avons évalué le délai par rapport à la transplantation (<6 mois, 6 mois à 2 ans, 2 à 5 ans, plus de 5 ans), le taux d'AFP au diagnostic de récurrence (<10, 10-100 ou >100 ng/ml), le site de récurrence, la taille et le nombre des nodules dans les localisations hépatiques, la stratégie thérapeutique appliquée et la gestion de l'immunosuppression.

La stratégie thérapeutique pouvait être :

- Curative par la réalisation d'une résection, d'une radiofréquence ou d'un traitement combiné.
- Non curative avec un traitement locorégional par chimio-embolisation, radiothérapie ou d'un traitement combiné
- Non curative avec un traitement systémique par sorafenib, lenvatinib, regorafenib, cabozantinib, association atezolizumab-bevacizumab, chimiothérapie cytotoxique ou autre
- Non curative par des soins de support exclusifs

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survie globale à la récurrence définie par la différence entre la date de la récurrence et la date de décès ou de dernière nouvelle.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Le délai à la survenue de la récurrence, défini par la différence entre la date de la transplantation et la date de la récurrence.

- Sur le plan de l'efficacité des stratégies de traitement

- Pour les stratégies curatives, le délai de survie sans récurrence défini par la différence entre la date du traitement curatif, et la date de nouvelle récurrence, de décès, ou de dernière nouvelle.
- Pour les stratégies non curatives, le délai de survie sans progression défini par la différence entre la date de l'initiation du traitement et la date de progression, de décès ou de dernière nouvelle.

- Concernant les traitements systémiques :

- Le type de traitement employé et le séquençage des lignes successives
- La fréquence et le type des effets indésirables graves définis comme étant de grade 3 ou 4 selon l'échelle CTCAE v5.0.
- La fréquence de modification de dose ou d'arrêt des traitements systémiques pour toxicité.
- La posologie minimale et la posologie maximale administrées

- Concernant le traitement immunosuppresseur :

- La fréquence du traitement par inhibiteurs mTOR introduit avant la récurrence
- La fréquence et le délai à l'instauration du traitement par inhibiteur mTOR à la récurrence, en distinguant l'introduction au diagnostic (dans les deux mois) ou secondairement (au-delà de deux mois).
- La fréquence de modification des CNI et du MMF, défini par l'arrêt d'une ou des deux classes, ou la majoration éventuelle (hors inhibiteur mTOR, par exemple par introduction de corticoïdes).

Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs (pourcentages). Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne (écart-type) en cas de distribution normale et par la médiane (intervalle interquartile) le cas échéant. La normalité des distributions a été évaluée par le test de Shapiro-Wilk, l'histogramme et la droite de Henry.

La comparaison des caractéristiques de la récurrence selon une transplantation avant ou après instauration du modèle AFP (deux groupes) ont été réalisées au moyen d'un test du chi-deux d'indépendance (ou un test exact de Fisher non-paramétrique) pour les variables qualitatives et un test de Student (ou un test non paramétrique de Wilcoxon) pour les variables quantitatives. La comparaison des variables selon le dernier taux d'AFP à la transplantation et selon le délai de récurrence (>2 groupes) a été réalisée au moyen d'un test du chi-deux d'indépendance (ou un test exact de Fisher non-paramétrique) pour les variables qualitatives et d'une analyse de variance à 1 facteur (ou test de non-paramétrique de Kruskal-Wallis) pour les variables quantitatives.

L'évolution de l'AFP entre la valeur pré-greffe et la valeur à la 1^{ère} récurrence a été évaluée par un test des rangs signés de Wilcoxon lorsque le logarithme de l'AFP était considéré comme une variable quantitative et par un test du chi-deux de McNemar lorsqu'elle était considérée comme une variable qualitative.

Les courbes de survie ont été estimées par la méthode non-paramétrique de Kaplan-Meier. Les facteurs pronostiques de la survie ont été déterminés par des modèles de Cox univariés pour la survie globale, la survie sans récurrence après stratégie curative et la survie sans progression après stratégie non-curative, et multivariés pour la survie globale. Les coefficients estimés ont été exprimés sous forme de Hazard

Ratio (HR) et leur intervalle de confiance à 95 %. L'hypothèse des hasards proportionnels a été vérifiée par l'étude des résidus de Schoenfeld et l'hypothèse de log-linéarité a été vérifiée par les résidus Martingales.

L'analyse de toxicité selon le traitement immunosuppresseur (>2 groupes) a été réalisée au moyen d'un test du chi-deux d'indépendance (ou un test exact de Fisher non-paramétrique) pour les variables qualitatives et d'une analyse de variance à 1 facteur (ou test de non-paramétrique de Kruskal-Wallis) pour les variables quantitatives.

RESULTATS

Caractéristiques générales des patients

255 patients transplantés hépatiques avec une récurrence du CHC ont été inclus.

À la date de transplantation, l'âge médian était de 61 ans. La cirrhose était en lien avec une consommation excessive d'alcool dans 55 % des cas, et d'origine virale dans 34 % des cas. 63 % des patients ont été transplantés après 2013 (sélectionnés selon le modèle AFP). Concernant l'analyse histologique de la pièce d'hépatomie, 6,7 % des patients ne présentaient aucune lésion de CHC (réponse complète histologique) et dans 29 % des cas il existait plus de 4 nodules. Le diamètre du plus grand nodule était de plus de 60mm chez 12 % des patients. La médiane du dernier taux d'AFP avant greffe était de 11 ng/mL, dont 47 % des patients avec un taux inférieur à 10 ng/mL et 18 % avec un taux supérieur à 100 ng/mL. 6,6 % des patients ont reçu un traitement par sorafénib avant la transplantation. L'ensemble des caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques des patients à la greffe sont résumées dans le Tableau 1.

L'ensemble des caractéristiques des patients à la récurrence sont résumées dans le Tableau 2. À la date de la récurrence, l'âge médian des patients était de 63 ans (IQR 58-66). Le délai médian entre la transplantation et la première récurrence était de 699 jours (IQR 359-1382), dont 39 % des patients avec une récurrence précoce (dans les deux premières années suivant la transplantation) et 18 % récidivant au-delà de 5 ans. Concernant le site de la récurrence, des localisations extra-hépatiques étaient présentes dans 80 % des cas, sans localisation intra-hépatique dans 60% des cas. Les localisations extra-hépatiques les plus fréquentes étaient osseuses (35 %) et

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population à la transplantation

CARACTERISTIQUES du PATIENT		
		N (%)
Age (années)	Médiane, IQR	61 (56-64)
Date de la transplantation	Avant 2013	93 (37)
	Après 2013	161 (63)
Etiologie cirrhose	Alcool	135 (55)
	Virale B ou C	84 (34,1)
	NAFLD	13 (5,3)
	Autre	14 (5,7)
CARACTERISTIQUES TUMORALES		
Diamètre du plus grand nodule (mm)	0	11 (4,5)
	< 30	110 (45)
	30-60	94 (38)
	> 60	30 (12)
	Nombre de nodules	0
	1	60 (24)
	2	46 (18)
	3	38 (15)
	4	22 (8,8)
	> 4	72 (29)
Taux d'AFP (ng/mL)	Médiane (IQR)	11 (5-60)
	< 10	96 (47)
	10-100	72 (35)
	> 100	38 (18)
Sorafenib pré-transplantation	Oui	14 (6,6)
	Non	197 (93)

pulmonaires (31 %). Pour les localisations intra-hépatiques, la récurrence était souvent uni-nodulaire ou bi-nodulaire (42 et 20 % respectivement). De plus, dans 30 % des cas il existait au moins 4 nodules. Une thrombose tumorale était diagnostiquée chez 18 % des patients. Le taux médian d'AFP à la récurrence était de 19 ng/mL (IQR 5-221), dont 41 % des patients avec un taux inférieur à 10 ng/mL et 31 % avec un taux supérieur à 100 ng/mL. Le schéma d'immunosuppression avant la récurrence comportait un inhibiteur mTOR chez 31 % de la population étudiée.

Tableau 2 : Caractéristiques générales de la population lors de la récurrence

CARACTERISTIQUES du PATIENT			N (%)
Age (médiane, IQR)			63 (58-66)
Délai entre la TH et la récurrence	Médiane (jours, IQR)		699 (359-1382)
	< 6 mois		31 (12)
	6 mois à 2 ans		99 (39)
	2 à 5 ans		80 (31)
	> 5 ans		45 (18)
OMS	0		160 (65)
	1		51 (21)
	2		19 (7,8)
	3		14 (5,7)
	4		1 (0,4)
CARACTERISTIQUES TUMORALES			
Site de récurrence	Intra-hépatique		51 (20)
	Extra-hépatique		152 (60)
		Osseuse	88 (35)
		Pulmonaire	79 (31)
		Ganglionnaire	46 (18)
		Péritonéale	51 (20)
	Intra et extra-hépatique		52 (20)
Caractéristiques des localisations hépatiques	Nombre de nodules	1	41 (42)
		2	20 (20)
		3	8 (8,2)
		4	3 (3,1)
		> 4	26 (27)
	Diamètre de plus grand nodule (mm)	Médiane (IQR)	27 (16-48)
		< 30	56 (60)
		30-60	15 (16)
		> 60	20 (22)
		Diffus	2 (2,2)
	Présence d'une thrombose	Non	80 (82)
		Oui	17 (18)
Taux d'AFP (ng/mL)	Médiane (IQR)		19 (5-221)
	< 10		90 (41)
	10-100		62 (28)
	> 100		69 (31)
Inhibiteur mTOR avant la récurrence	Oui		78 (31)
	Non		170 (69)
Preuve histologique	Oui		148 (69)
	Non		65 (31)

L'analyse appariée par patient du dernier taux d'AFP avant greffe et du taux d'AFP à la récurrence montre une différence statistiquement significative en termes de distribution de catégorie ($p < 0,001$, Tableau 3). En particulier, 27 % des patients avec un taux > 100 ng/ml à la récurrence ($n=16$ sur 59 au total) avaient une AFP avant transplantation < 10 ng/ml. À l'inverse, 22 % ($n=8$ sur 36 au total) des patients avec une AFP > 100 ng/ml avant greffe présentaient une récurrence avec une AFP < 10 ng/ml. (Tableau 3).

Tableau 3 – Taux d'AFP à la récurrence en fonction du dernier taux disponible d'AFP avant transplantation (en nombre de patients par catégorie)

	AFP avant transplantation (ng/ml)			p
	< 10 (n=86)	10-100 (n=67)	> 100 (n=36)	
AFP à la récurrence (ng/ml)				
< 10 (n=78)	45	25	8	$< 0,001$
10-100 (n=51)	25	20	6	
> 100 (n=59)	16	22	22	

Facteurs influençant le mode de récurrence

Nous avons ensuite étudié les caractéristiques de la récurrence selon plusieurs paramètres pouvant avoir un impact sur celle-ci.

Tout d'abord, nous avons évalué le pattern de récurrence selon la date de la transplantation hépatique (avant ou après 2013 selon le modèle AFP). Il n'est pas mis en évidence de différence significative sur les données histologiques de la pièce d'hépatectomie ou le taux d'AFP avant transplantation. Le délai médian entre la transplantation et la récurrence était de 548 jours en cas de greffe après 2013 contre 1334 jours avant 2013 ($p < 0,001$). Dans la catégorie des patients transplantés avant 2013, la récurrence très précoce, précoce, tardive et très tardive concernait respectivement 7,5, 24, 33, et 35 % des patients. Pour ceux transplantés selon le

modèle AFP, la répartition était la suivante : 15, 48, 30 et 6,8 %. Il n'y avait pas de différence significative selon le modèle AFP en termes de site de récurrence, de taux d'AFP et de taille et de nombre de nodules hépatiques après transplantation (Tableau 4).

Dans un second temps, nous avons évalué l'impact de la dernière valeur de l'AFP avant la transplantation sur la présentation de la récurrence, selon qu'elle soit < 10 ng/mL, entre 10 et 100 ng/mL ou > 100 ng/mL. Le délai de récurrence variait selon le taux d'AFP, de 460 jours (IQR 217-889) chez les patients avec un taux >100 ng/ml à 810 jours (IQR 407-1686) chez les patients avec un taux <10 ng/ml ($p= 0,007$). En particulier, lorsque le taux est inférieur à 10 ng/mL, la récurrence survenait avant 6 mois dans 7,3 % des cas contre 21 % lorsque le taux était supérieur à 100 ng/mL. Il n'y avait pas de différence significative selon le taux d'AFP pré-greffe en termes de site de récurrence, de taille et de nombre de nodules hépatiques avant ou après transplantation (Tableau 5).

Ensuite, les caractéristiques de la récurrence ont été comparées selon le délai de cette dernière par rapport à la transplantation. Les récurrences les plus précoces sont plus souvent associées à une taille tumorale plus importante sur l'explant que la récurrence très tardive ($p=0,014$). La majorité des patients avec une réponse histologique complète sur l'explant récidivait à plus de 2 ans ($n=10$ sur 12). Il n'était pas mis en évidence de différence significative sur les caractéristiques tumorales à la récurrence quel que soit le délai de la récurrence, en dehors de l'âge au diagnostic et de récurrence ganglionnaire plus fréquente en cas de récurrence plus précoce (Tableau 6).

Enfin, nous avons comparé les caractéristiques à la greffe et à la récurrence selon l'exposition aux inhibiteurs mTOR avant la récurrence. Les patients mis sous inhibiteur mTOR avant la récurrence présentaient un plus grand nombre de nodules sur l'analyse histologique de l'explant (44% des patients avec plus de 4 nodules contre 21 % des patients non exposés aux inhibiteurs mTOR, $p = 0,004$). À l'inverse, à la récurrence, la présentation des localisations hépatiques différait significativement, avec des nodules plus grands ($p=0,02$) et plus nombreux ($p=0,01$) en l'absence d'exposition aux inhibiteurs mTOR. Il n'y avait pas de différence significative concernant les localisations extra-hépatiques, le taux d'AFP ou le délai de récurrence (Tableau 7).

Tableau 4 – Influence sur le pattern de récurrence selon le modèle AFP (avant/après 2013)

		Date de la transplantation hépatique		
		Avant 2013 (N = 93)	Après 2013 (N = 161)	p
CARACTERISTIQUES à la TRANSPLANTATION				
AFP (ng/mL)	Médiane (IQR)	10 (5-46)	12 (5-68)	> 0,9
	< 10	30 (52%)	66 (45%)	0,5
	10-100	20 (34%)	52 (35%)	
	> 100	8 (14%)	30 (20%)	
Nombre nodules sur l'explant				> 0,9
	0	5 (5,6%)	7 (4,4%)	
	1	24 (27%)	35 (22%)	
	2	14 (16%)	32 (20%)	
	3	14 (16%)	24 (15%)	
	4	7 (7,8%)	15 (9,4%)	
	> 4	26 (29%)	46 (29%)	
Diamètre du plus grand nodule sur l'explant (mm)				0,4
	0	5 (5,9%)	6 (3,8%)	
	< 30	35 (41%)	74 (47%)	
	30-60	37 (44%)	57 (36%)	
	> 60	8 (9,4%)	22 (14%)	
CARACTERISTIQUES à la RÉCIDIVE				
Age	Médiane, IQR	62 (57-67)	64 (58-66)	0,6
Délai récurrence (jours)	Médiane (IQR)	1,334 (624-2,214)	548 (304-987)	< 0,001
	< 6 mois	7 (7,5%)	24 (15%)	< 0,001
	> 2 ans	22 (24%)	77 (48%)	
	2 - 5 ans	31 (31%)	49 (30%)	
AFP (ng/mL)	> 5 ans	33 (35%)	11 (6,8%)	
	Médiane (IQR)	27 (5-364)	16 (5-150)	0,7
	< 100	44 (63%)	108 (72%)	0,2
	> 100	26 (37%)	43 (28%)	
OMS				0,6
	0	61 (69%)	99 (63%)	
	1	15 (17%)	35 (22%)	
Site de récurrence	>= 2	12 (14%)	22 (14%)	
	Intrahépatique	23 (25%)	28 (17%)	0,4
	Extrahépatique	53 (57%)	99 (61%)	
Site extrahépatique	Intra et Extrahépatique	17 (18%)	34 (21%)	
	Pulmonaire	30 (32%)	49 (30%)	0,5
	Osseuse	26 (28%)	61 (38%)	0,11
	Péritonéale	13 (14%)	37 (23%)	0,082
	Ganglionnaire	14 (15%)	32 (20%)	0,3
Diamètre du plus grand nodule hépatique (mm)	Médiane (IQR)	29 (20-50)	24 (15-42)	0,5
	< 30	20 (53%)	35 (65%)	0,4
	30-60	9 (24%)	6 (11%)	
	> 60	8 (21%)	12 (22%)	
Nombre nodules hépatiques	Diffus	1 (2,6%)	1 (1,9%)	
	1	17 (42%)	23 (40%)	0,7
	2	6 (15%)	14 (25%)	
	3	3 (7,5%)	5 (8,8%)	
	4	2 (5,0%)	1 (1,8%)	
	> 4	12 (30%)	14 (25%)	

Tableau 5 – Influence sur le pattern de récurrence selon le taux d'AFP à la transplantation

		Taux d'AFP avant la transplantation (ng/mL)			
		< 10 (N = 96)	10-100 (N = 72)	> 100 (N = 38)	p
CARACTERISTIQUES à la TRANSPLANTATION					
Nombre nodules sur l'explant	0	7 (7,4%)	1 (1,4%)	1 (2,6%)	0,7
	1	21 (22%)	19 (27%)	6 (16%)	
	2	16 (17%)	11 (16%)	11 (29%)	
	3	16 (17%)	12 (17%)	5 (13%)	
	4	9 (9,5%)	8 (11%)	4 (11%)	
	> 4	26 (27%)	19 (27%)	11 (29%)	
Diamètre du plus grand nodule sur l'explant (mm)	0	6 (6,4%)	1 (1,4%)	1 (2,6%)	0,4
	< 30	41 (44%)	35 (50%)	12 (32%)	
	30-60	37 (39%)	26 (37%)	19 (50%)	
	> 60	10 (11%)	8 (11%)	6 (16%)	
CARACTERISTIQUES à la RECIDIVE					
Age	Médiane (IQR)	64 (58-68)	63 (59-66)	62 (56-65)	0,064
Délai de récurrence (jours)	Médiane (IQR)	810 (407-1,686)	713 (276-1,086)	460 (217-889)	0,007 0,012
	<6 mois	7 (7,3%)	12 (17%)	8 (21%)	
	6 mois à 2 ans	37 (39%)	24 (33%)	20 (53%)	
	2 à 5 ans	30 (31%)	28 (39%)	7 (18%)	
	> 5 ans	22 (23%)	8 (11%)	3 (7,9%)	
OMS	0	55 (59%)	44 (65%)	30 (81%)	0,3
	1	22 (24%)	14 (21%)	6 (16%)	
	2	10 (11%)	5 (7,4%)	0 (0%)	
	3	6 (6,5%)	4 (5,9%)	1 (2,7%)	
	4	0 (0%)	1 (1,5%)	0 (0%)	
Site de récurrence	Intra hépatique	19 (20%)	14 (19%)	7 (18%)	0,2
	Extra hépatique	53 (55%)	45 (62%)	28 (74%)	
	Intra et Extra hépatique	24 (25%)	13 (18%)	3 (7,9%)	
Site extra hépatique	Pulmonaire	30 (31%)	19 (26%)	13 (34%)	0,7 0,4 0,079 0,032
	Osseuse	39 (41%)	22 (31%)	13 (34%)	
	Péritonéale	27 (28%)	12 (17%)	5 (13%)	
	Ganglionnaire	12 (12%)	16 (22%)	12 (32%)	
Diamètre du plus grand nodule hépatique (mm)	Médiane (IQR)	24 (15-60)	24 (16-45)	36 (27-48)	0,5 0,4
	< 30	25 (61%)	13 (57%)	4 (44%)	
	30-60	3 (7,3%)	5 (22%)	3 (33%)	
	> 60	11 (27%)	5 (22%)	2 (22%)	
Nombre nodules hépatiques	Diffus	2 (4,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0,3
	1	20 (49%)	12 (46%)	2 (22%)	
	2	5 (12%)	7 (27%)	1 (11%)	
	3	4 (9,8%)	1 (3,8%)	3 (33%)	
	4	1 (2,4%)	1 (3,8%)	0 (0%)	
	> 4	11 (27%)	5 (19%)	3 (33%)	

Tableau 6 – Influence sur le pattern de récurrence selon le délai de récurrence

		Délai de la récurrence				p	
		< 6 mois (N = 31)	< 2 ans (N = 99)	2-5 ans (N = 80)	> 5 ans (N = 45)		
CARACTERISTIQUES à la TRANSPLANTATION							
Nombre nodules sur l'explant	0	0 (0%)	2 (2,1%)	5 (6,3%)	5 (11%)	0,17	
	1	6 (19%)	26 (27%)	13 (16%)	15 (34%)		
	2	5 (16%)	17 (18%)	20 (25%)	4 (9,1%)		
	3	5 (16%)	14 (15%)	11 (14%)	8 (18%)		
	4	5 (16%)	8 (8,3%)	6 (7,6%)	3 (6,8%)		
	> 4	10 (32%)	29 (30%)	24 (30%)	9 (20%)		
Diamètre du plus grand nodule sur l'explant (mm)	0	0 (0%)	1 (1,1%)	5 (6,4%)	5 (12%)	0,014	
	< 30	12 (40%)	46 (48%)	37 (47%)	15 (36%)		
	30-60	11 (37%)	33 (35%)	29 (37%)	21 (50%)		
	> 60	7 (23%)	15 (16%)	7 (9,0%)	1 (2,4%)		
Taux d'AFP (ng/mL)	Médiane (IQR)	32 (11-204)	12 (5-100)	11 (5-35)	6 (4-31)	0,032	
	< 10	7 (26%)	37 (46%)	30 (46%)	22 (67%)		0,012
	10-100	12 (44%)	24 (30%)	28 (43%)	8 (24%)		
	> 100	8 (30%)	20 (25%)	7 (11%)	3 (9,1%)		
CARACTERISTIQUES à la RECURRENCE							
Age (années)	Médiane, IQR)	61 (56-65)	61 (57-65)	64 (60-67)	67 (61-71)	< 0,001	
OMS	0	15 (52%)	61 (64%)	54 (69%)	30 (70%)	0,8	
	1	7 (24%)	20 (21%)	16 (21%)	8 (19%)		
	2	4 (14%)	8 (8,4%)	5 (6,4%)	2 (4,7%)		
	3	3 (10%)	5 (5,3%)	3 (3,8%)	3 (7,0%)		
	4	0 (0%)	1 (1,1%)	0 (0%)	0 (0%)		
	Site de récurrence	Intrahépatique	1 (3,2%)	17 (17%)	19 (24%)		14 (31%)
	Extrahépatique	22 (71%)	61 (62%)	45 (56%)	24 (53%)		
	Intra et Extrahépatique	8 (26%)	21 (21%)	16 (20%)	7 (16%)		
Site extrahépatique	Pulmonaire	11 (35%)	36 (36%)	23 (29%)	9 (20%)	0,2	
	Osseuse	11 (35%)	39 (39%)	24 (30%)	14 (31%)	0,6	
	Péritonéale	6 (19%)	19 (19%)	17 (21%)	9 (20%)	> 0,9	
	Ganglionnaire	11 (35%)	17 (17%)	14 (18%)	4 (8,9%)	0,029	
		Médiane (IQR)	15 (12-47)	29 (18-51)	24 (13-38)	30 (23-55)	0,2
Diamètre du plus grand nodule hépatique (mm)	< 30	5 (62%)	19 (56%)	22 (69%)	10 (53%)	0,5	
	30-60	0 (0%)	5 (15%)	6 (19%)	4 (21%)		
	> 60	2 (25%)	9 (26%)	4 (12%)	5 (26%)		
	Diffus	1 (12%)	1 (2,9%)	0 (0%)	0 (0%)		
Nombre nodules hépatiques	1	3 (38%)	15 (41%)	14 (42%)	9 (45%)	0,4	
	2	1 (12%)	7 (19%)	8 (24%)	4 (20%)		
	3	1 (12%)	1 (2,7%)	3 (9,1%)	3 (15%)		
	4	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,0%)	2 (10%)		
	> 4	3 (38%)	14 (38%)	7 (21%)	2 (10%)		
	Taux d'AFP (ng/mL)	Médiane (IQR)	56 (6-477)	25 (5-266)	12 (5-111)		17 (3-152)
	< 10	12 (41%)	34 (37%)	29 (43%)	15 (44%)	0,8	
	10-100	7 (24%)	27 (30%)	21 (31%)	7 (21%)		
	> 100	10 (34%)	30 (33%)	17 (25%)	12 (35%)		

Tableau 7 – Influence sur le pattern de récurrence selon l'utilisation d'inhibiteur mTOR avant la récurrence.

		Exposition aux inhibiteurs mTOR avant récurrence		
		Non (N =170)	Oui (N = 78)	p
CARACTERISTIQUES à la TRANSPLANTATION				
AFP	Médiane (IQR)	10 (5-62)	16 (5-50)	0,45
Nombre nodules sur l'explant	0	11 (7%)	1 (1.3%)	0,004
	1	47 (28%)	13 (17%)	
	2	35 (20%)	10 (13%)	
	3	25 (15%)	11 (14%)	
	4	15 (9%)	6 (8%)	
	> 4	36 (21%)	34 (44%)	
Diamètre du plus grand nodule sur l'explant (mm)	0	10 (5,9%)	1 (1,3%)	0,16
	< 30	68 (40%)	39 (50%)	
	30-60	69 (41%)	24 (31%)	
	> 60	19 (11%)	9 (11,5%)	
CARACTERISTIQUES à la RECIDIVE				
Age	Médiane (IQR)	64 (58-67)	63 (58-66)	0,44
Délai récurrence (jours)	Médiane (IQR)	692 (335-1377)	711 (439-1408)	0,82
	<6 mois	24 (14%)	6 (7,7%)	0,45
	6 mois à 2 ans	63 (37%)	34 (43,5%)	
	2 à 5 ans	51 (30%)	25 (32%)	
	> 5 ans	32 (19%)	13 (16,5%)	
OMS	0	101 (59%)	54 (69%)	0,13
	1	33(19%)	17 (22%)	
	2	17 (10%)	2 (2,5%)	
	3	12 (7%)	2(2,5%)	
	4	1 (0,5%)	0 (0%)	
Site de récurrence	Intrahépatique	35 (56%)	13 (17%)	0,21
	Extrahépatique	96 (56%)	53 (68%)	
	Intra et Extrahépatique	39 (25%)	12 (15%)	
Site extra-hépatique	Pulmonaire	51 (20,5%)	26 (33%)	0,7
	Osseuse	64 (38%)	23 (29%)	0,27
	Péritonéale	35 (20,5%)	16 (20,5%)	1
	Ganglionnaire	29 (17%)	15 (19%)	0,81
Diamètre du plus grand nodule hépatique (mm)	Médiane (IQR)	30 (20-60)	20 (13-30)	0,02
	< 30	35 (20,5%)	19 (24%)	0,06
	30-60	11 (6,5%)	3 (4%)	
	> 60	19 (11%)	1 (1%)	
	Diffus	2 (1%)	0 (0%)	
Nombre nodules hépatiques	1	26 (15%)	13 (%)	0,01
	2	10 (6%)	9 (11,5%)	
	3	8 (5%)	0 (0%)	
	4	2(1%)	1 (1,3%)	
	> 4	23 (14%)	2 (2,5%)	
Taux d'AFP (ng/ml)	Médiane (IQR)	30 (5-283)	14 (5-83)	0,33
	<10	59 (35%)	30 (38%)	0,16
	10-100	37 (22%)	24 (31%)	
	>100	51 (30%)	16 (20,5%)	

Choix de la stratégie thérapeutique et immunosuppressive

Au 1^{er} diagnostic de récurrence, une prise en charge curative était entreprise pour 78 patients. Parmi eux, une résection était réalisée dans 86 % des cas, et une radiofréquence dans 23 %. La prise en charge non curative concernait 177 patients avec la réalisation d'un traitement loco-régional dans 8% des cas et d'un traitement systémique dans 70 % des cas. Le Tableau 8 décrit en détail le traitement anti-tumoral appliqué au diagnostic de récurrence.

Tableau 8 – Choix du traitement anti-tumoral lors de la 1^{ère} récurrence (N = 255)

STRATEGIE THERAPEUTIQUE		N (%)
Curative		78
	Résection	63 (81%)
	Radiofréquence	14 (22%)
	Traitement combiné	4 (4,2%)
Non curative		177
	Locorégional	15
	Chimio-embolisation	5 (33%)
	Radiothérapie	7 (46%)
	Traitement combiné	3 (20%)
	Systémique	124
	Sorafenib	110 (89%)
	Cabozantinib	0 (0%)
	Regorafenib	0 (0%)
	Lenvatinib	4 (3,2%)
	Atezolizumab-Bevacizumab	3 (2,4%)
	Chimiothérapie	6 (4,8%)
	Autre	1 (0,8%)
	Soins de support	38

Parmi les 78 patients traités par traitement curatif pour leur 1^e récurrence, 49 ont été ensuite traités pour une nouvelle récurrence par nouveau traitement curatif (n=14), par un traitement loco-régional (n=11), par un traitement systémique (n=23), et par soins de support (n=1).

Parmi les 14 patients traités par traitement curatif pour leur 2^e récurrence, 10 ont récidivé à nouveau et ont été traités par nouveau traitement curatif (n=4), par un traitement loco-régional (n=1), et par un traitement systémique (n=5).

Parmi les 4 patients traités par traitement curatif pour leur 3^e récurrence, 2 ont récidivé à nouveau ; 1 a reçu un traitement loco-régional, et 1 un traitement systémique.

En considérant les 124 patients traités d'emblée par traitement systémique et les 29 traités après nouvelles récurrences, le sorafenib était le traitement systémique le plus largement introduit en 1^{ère} ligne systémique (n= 131, 86 %). 4 patients ont été traités par Atezolizumab-Bevacizumab en 1^{ère} ligne systémique. En 2^{ème} ligne (n = 65), le traitement le plus prescrit était le regorafenib (29%, n = 19) puis une chimiothérapie (25%, n = 16). En 3^{ème} ligne (n = 17), autant de patients ont reçu un traitement par cabozantinib, regorafenib ou une chimiothérapie (29%, n = 5) (Tableau 9).

Tableau 9 – Emploi des traitements systémiques

Traitement	Ligne thérapeutique systémique				
	L1 (n=153)	L2 (n=65)	L3 (n=17)	L4 (n=7)	L5 (n=2)
Sorafenib	131 (86%)	6 (9%)	1 (6%)	1 (11%)	0 (0%)
Cabozantinib	2 (1,3%)	14 (22%)	5 (29%)	1 (11%)	0 (0%)
Regorafenib	0 (0%)	19 (29%)	5 (29%)	0 (0%)	1 (50%)
Atezolizumab/Bevacizumab	4 (2,7%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)
Lenvatinib	8 (5%)	7 (10%)	1 (6%)	4 (56%)	0 (0%)
Chimiothérapie	7 (4,5%)	16 (25%)	5 (29%)	1 (11%)	0 (0%)
Autre	1 (0,5%)	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Concernant les immunosuppresseurs, un traitement par inhibiteur mTOR a été introduit au diagnostic de récurrence chez 36% des patients qui n'en recevaient pas initialement (n=62). En parallèle, un allègement du schéma conventionnel CNI/MMF ou un arrêt des 2 classes a été observé chez 25% et 37% des patients, respectivement. Pour 4 patients, tous les traitements anti-rejets ont été arrêtés.

Un rejet a été observé chez 6 patients au total, tous sous inhibiteur de mTOR, dont 2 pour lesquels les autres traitements avaient été arrêtés. Aucune perte de greffon n'a été observée. (Tableau 10)

Tableau 10 – Choix des traitements immunosuppresseurs à la 1^e récurrence

		Gestion des CNI et du MMF			
		Identique	Arrêt 1 sur 2	Arrêt des 2	Majoration
Introduction inhibiteur mTOR	Jamais (n = 69)	35	9	4	0
	Déjà sous mTORi (n=78)	28	8	28	0
	Au diagnostic (n = 62)	5	21	26	1
	Secondairement (n=39)	4	12	15	0
Rejet		-	4	2	0
Perte de greffon		0	0	0	0

Données de survie et facteurs pronostiques selon les traitements employés

Le temps médian de suivi était de 446 jours (IQR 173-871). La médiane de survie globale à partir de la 1^{ère} récurrence post-greffe était de 553 jours (IQR 460-660). La survie globale à 1, 3 et 5 ans après récurrence était de 61% (IC 56–68), 25% (IC 20–31) et 13% (IC 9–20) respectivement (Figure 1). La survie globale à 5 ans après transplantation était de 45% (IC 95 39–52) pour les patients ayant récidivé (Figure 2).

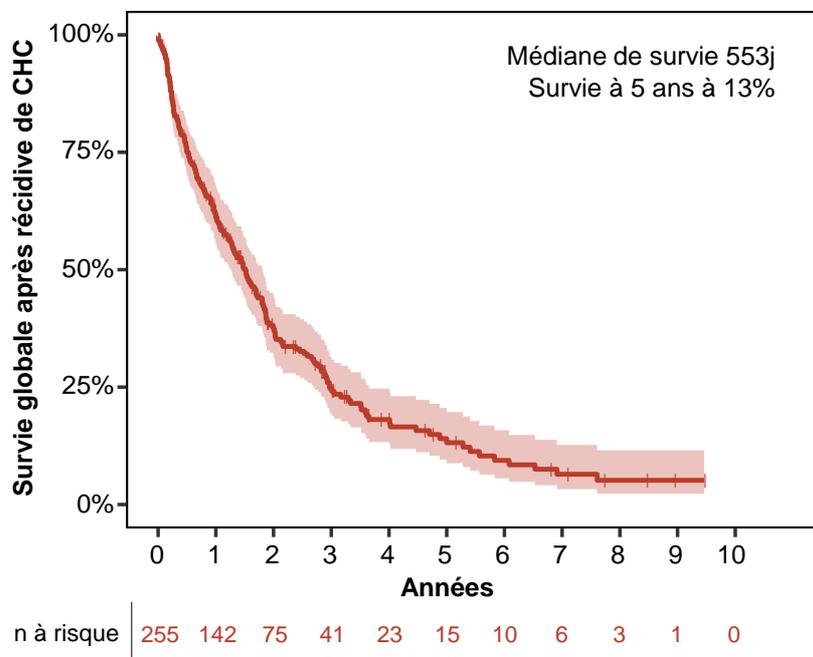


Figure 1 : Survie globale après récurrence de CHC post-transplantation

La médiane de survie globale des patients ayant bénéficié d'un 1^{er} traitement à visée curative et non curative était de 1285 jours (1059–1974 jours) et 353 jours (273–436 jours) respectivement ($p < 0,001$) (Figure 3).

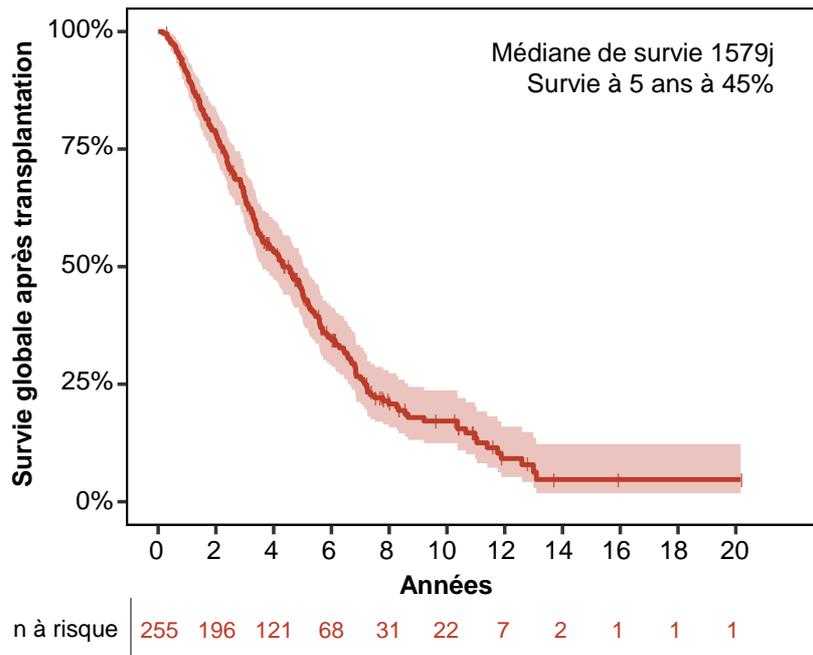


Figure 2 : Survie globale post-transplantation chez les patients en récurrence de CHC

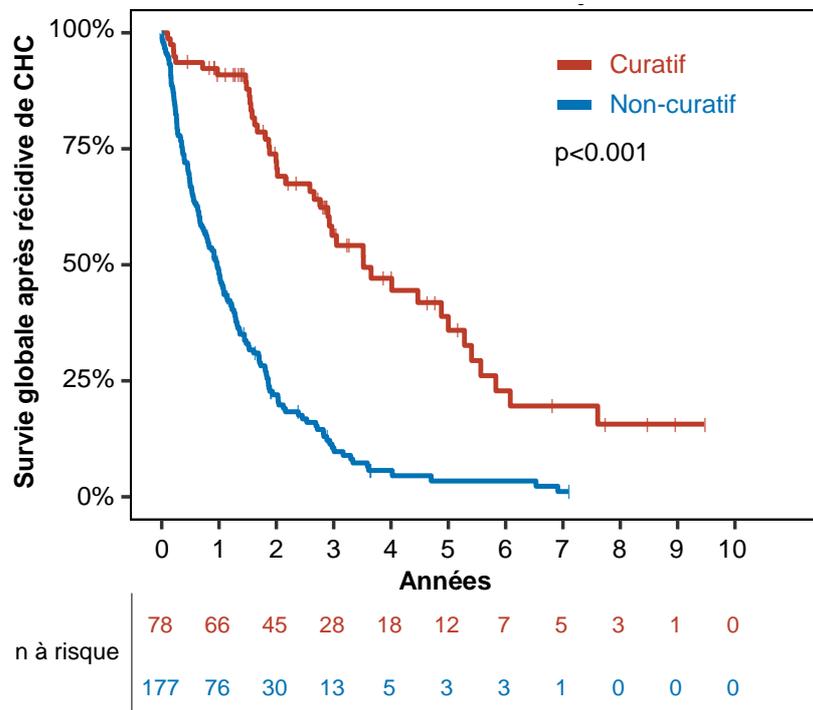


Figure 3 : Comparaison de la survie globale après récurrence selon stratégie de prise en charge

En analyse univariée, la récurrence survenant plus de 2 ans post-greffe était associée à une meilleure survie globale ($p < 0,001$). À l'inverse, l'application d'un traitement non curatif ($p < 0,001$), une récurrence intra- et extra-hépatique ($p < 0,001$), le stade OMS ($p < 0,001$), un taux élevé d'AFP ($p < 0,001$), une localisation pulmonaire ($p=0,01$) le diamètre > 60 mm du plus grand nodule hépatique ($p = 0,003$) et au moins 4 nodules hépatiques ($p = 0,004$) étaient associés à une moins bonne survie. Une introduction des inhibiteurs mTOR au diagnostic était associée à une survie globale moins bonne ($p=0,009$) tandis que l'introduction retardée était associée à une meilleure survie globale ($p=0,04$) (Tableau 11).

La survie globale était significativement meilleure en cas de stratégie curative appliquée que la récurrence soit intra ou extra-hépatique (Figure 4). Le faible nombre de traitements à visée curative appliqués en cas de récurrence intra et extra-hépatique n'a pas permis d'analyse statistique. La survie globale était également significativement meilleure en cas de stratégie curative appliquée en cas de récurrence au-delà des 6 premiers mois après la transplantation (Figure 5).

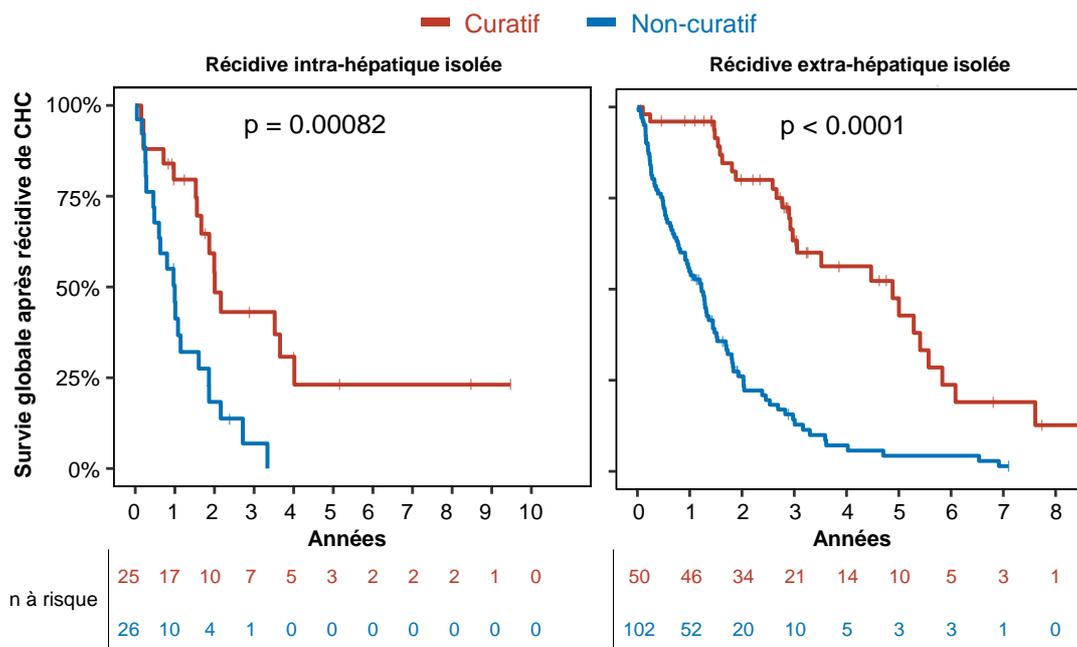


Figure 4 : Comparaison de la survie globale après récurrence selon stratégie de prise en charge en fonction du site de récurrence

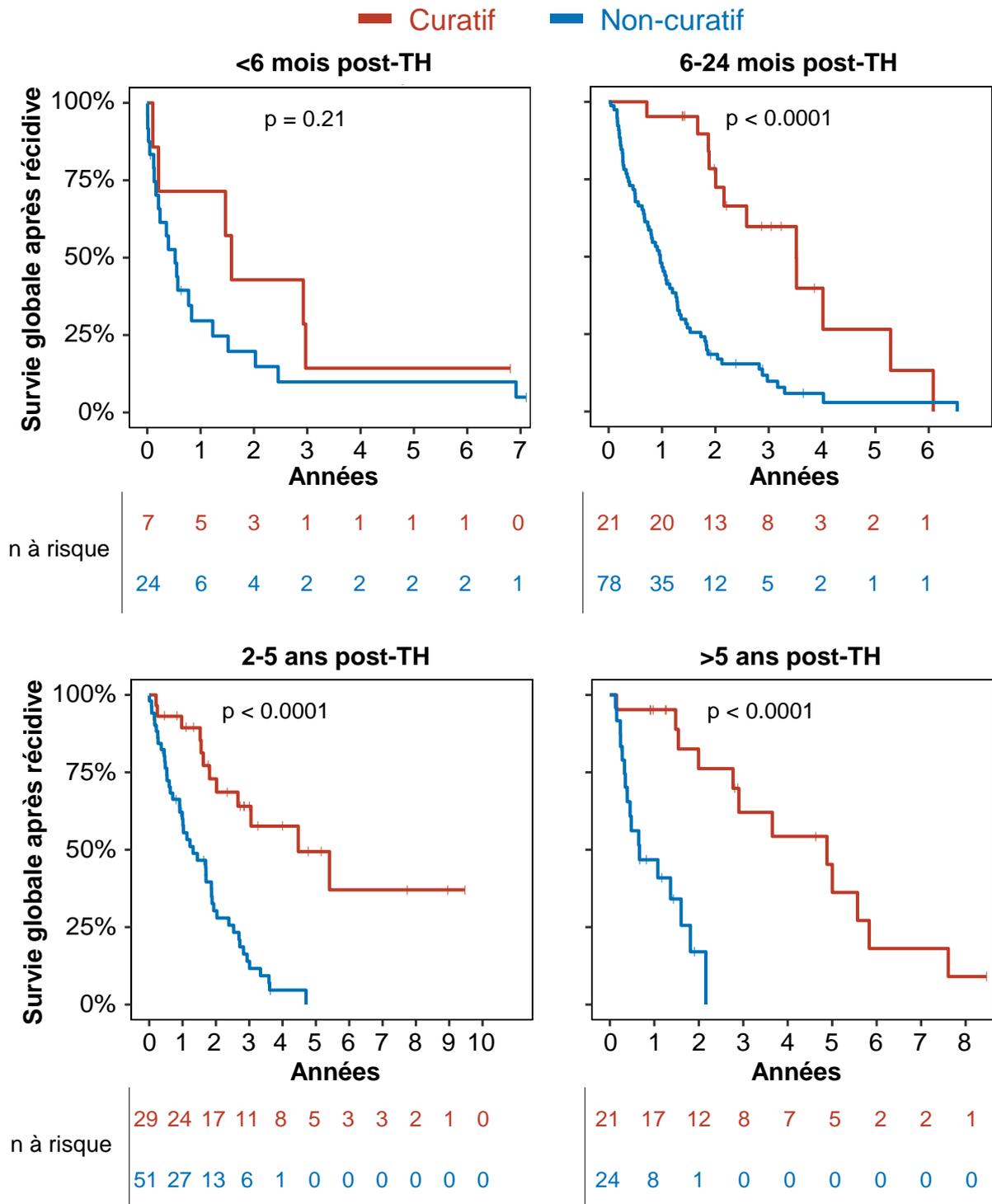


Figure 5 : Comparaison de la survie globale après récurrence selon stratégie de prise en charge en fonction du délai de récurrence

En analyse multivariée, une stratégie thérapeutique non-curative appliquée (HR 2,76, p<0,001), une récurrence au-delà de 2 ans (HR 0,15, p=0,001), le stade OMS 1 (HR 1,69, p=0,01) ou >1 (HR 8,1, p<0,001), un taux d'AFP >100 ng/ml (HR 1,83, p=0,025) et une récurrence intra et extra-hépatique (HR 1,54, p=0,041) sont associés à la survie globale après récurrence du CHC (Tableau 11).

Tableau 11 – Analyse univariée et multivariée des facteurs prédictifs de la mortalité globale après une récurrence de CHC

Variables	Analyse univariée			Analyse multivariée			
	HR	95% IC	p	HR	95% IC	p	
Age	0,99	0,98-1,01	0,49	—	—	—	
Délai TH-récurrence	< 2 ans	—	—	—	—	—	
	> 2 ans	0,64	0,48-0,85	0,002	0,15	0,1-0,22	<0,001
Date de transplantation	Avant 2013	—	—	—	—	—	
	Après 2013	1,08	0,81-1,44	0,61	—	—	
OMS à la récurrence	0	—	—	—	—	—	
	1	2,29	1,59-3,29	<0,001	1,69	1,13-2,53	0,010
	>= 2	11,2	7,10-17,6	<0,001	8,10	4,88-13,4	<0,001
Site de récurrence	Intra ou extra-hépatique	—	—	—	—	—	
	Intra et extra-hépatique	2,17	1,54-3,07	<0,001	1,54	1,02-2,32	0,041
Diamètre de plus grand nodule hépatique (mm)	< 30	—	—	—	—	—	
	30-60	1,13	0,59-2,16	0,72	—	—	
	> 60	2,32	1,33-4,03	0,003	—	—	
Sites extra-hépatiques	Diffus	6,21	1,45-26,5	0,014	—	—	
	Pulmonaire	1,46	1,08-1,96	0,01	1,09	0,74-1,61	0,7
	Osseux	1,32	0,98-1,77	0,07	—	—	
	Ganglionnaire	1,11	0,77-1,6	0,6	—	—	
	Péritonéal	0,96	0,67-1,37	0,8	—	—	
Nombre de nodule hépatique	1	—	—	—	—	—	
	2	0,86	0,45-1,63	0,64	—	—	
	3	1,89	0,85-4,20	0,12	—	—	
	4	6,20	1,81-21,3	0,004	—	—	
	>4	2,83	1,60-4,98	<0,001	—	—	
Taux d'AFP à la récurrence (ng/mL)	< 100	—	—	—	—	—	
	> 100	1,83	1,33-2,52	<0,001	1,46	1,05-2,04	0,025
Stratégie thérapeutique	Curative	—	—	—	—	—	
	Non curative	3,97	2,78-5,66	<0,001	2,76	1,76-4,32	<0,001
Introduction d'inhibiteur mTOR	Jamais	—	—	—	—	—	
	Déjà sous mTORi	0,83	0,57-1,21	0,33	0,72	0,45-1,16	0,2
	Introduit au diagnostic	1,65	1,13-2,4	0,009	1,17	0,75-1,83	0,5
Gestion CNI-MMF	Introduit secondairement	0,6	0,37-0,98	0,04	0,65	0,35-1,23	0,3
	Pas de modification	—	—	—	—	—	
	Arrêt d'un des 2	1,13	0,74-1,72	0,6	—	—	
	Arrêt des 2	1,01	0,69-1,47	1	—	—	

Efficacité des stratégies curatives

Nous avons évalué le risque de nouvelle récurrence pour 78 patients traités en 1^{ère} intention à visée curative.

Les caractéristiques des patients traités par stratégie curative sont décrites dans le tableau 12. L'âge médian de récurrence était de 64 ans (IQR 58-67) avec un état général conservé chez 99,4 % des patients (OMS 0-1). Les récurrences traitées étaient majoritairement extra-hépatiques (64 %). Dans le cas des récurrences intra-hépatiques, la localisation était unifocale ou bifocale essentiellement (59 et 30 % respectivement). La médiane du taux d'AFP était de 10 ng/mL (IQR 4-62). Concernant l'immunosuppression, 38 % des patients étaient déjà traités par inhibiteur mTOR avant récurrence et 14 % des patients ont débuté un inhibiteur mTOR à la récurrence. Le traitement par CNI et MMF a été poursuivi à l'identique, allégé ou arrêté totalement dans 43, 35 et 22 % des cas respectivement.

Le temps médian de suivi après traitement curatif était de 325 jours (IQR 170-697). La médiane de survie sans nouvelle récurrence était de 453 jours (IQR 325-697), avec une survie sans récurrence à 5 ans de 19% (IC 11-34). En analyse univariée (Tableau 13), la 1^{ère} récurrence tardive (supérieure à 5 ans) est associée à une meilleure survie sans nouvelle récurrence (HR 0,31, (IC 0,11-0,85), $p = 0,022$). En cas de localisation hépatique, une localisation trifocale est associée à survie sans nouvelle récurrence inférieure (HR 10,5, (IC 1,01-109), $p < 0,049$).

Tableau 12 – Caractéristiques des patients traités par stratégie curative (N = 78)

Variables		N (%)
Age	Médiane (IQR)	64 (58-67)
Délai de récurrence après TH	<6 mois	7 (9)
	6 mois à 2 ans	21 (27)
	2 à 5 ans	29 (37)
	>5 ans	21 (27)
Stade OMS	0	71 (92)
	1	5 (7)
	2	1 (1)
	>2	0
Site de récurrence	Intra-hépatique	21 (27)
	Extra-hépatique	50 (64)
	Intra et extra-hépatique	3 (4)
Sites extra-hépatiques	Pulmonaire	11 (14)
	Osseux	14 (18)
	Ganglionnaire	12 (15)
	Péritonéal	12 (15)
Nombre de nodules hépatiques	1	16 (59)
	2	8 (30)
	3	2 (7)
	4	1 (4)
Diamètre du plus grand nodule hépatique (mm)	< 30	20 (77)
	30-50	5 (19)
	> 50	1 (4)
Taux d'AFP (ng/mL)	Médiane (IQR)	11 (5-60)
	< 10	29 (46)
	10-100	22 (35)
	> 100	12 (19)
Traitement antérieur (« néo-adjuvant »)	Locorégional	2 (3)
	Systémique	2 (3)
Type de traitement	Radiofréquence	14 (18)
	Résection	61 (78)
	Combiné	3 (4)
Introduction d'inhibiteur mTOR	Jamais	20 (26)
	Déjà sous mTORi	30 (38)
	Introduit au diagnostic	11 (14)
Gestion CNI-MMF	Introduit secondairement	17 (22)
	Pas de modification	31 (43)
	Arrêt d'un des 2	25 (35)
	Arrêt des 2	16 (22)

Tableau 13 – Analyse univariée des facteurs pronostiques associés à la récurrence des patients traités par une stratégie curative (n = 78)

Variables		HR	95% IC	p	
CARACTERISTIQUES PATIENTS					
Age		0,99	0,96-1,02	0,4	
Délai de récurrence	< 6 mois	-	-	-	
	< 2 ans	0,82	0,32-2,08	0,68	
	2 – 5 ans	0,38	0,15-0,98	0,05	
	> 5 ans	0,31	0,11-0,85	0,02	
OMS à la récurrence	0	-	-	-	
	1	1,72	0,53-5,6	0,4	
CARACTERISTIQUES TUMORALES					
Site de récurrence	Intra-hépatique	-	-	-	
	Extra-hépatique	1,16	0,6-2,24	0,7	
	Intra et extra-hépatique	1,47	0,32-6,65	0,6	
Récurrence hépatique	Diamètre de plus grand nodule (mm)	< 30	-	-	
		30-60	1,13	0,31-4,12	0,9
		> 60	na	na	na
	Nombre de nodule	1	-	-	-
2		2,4	0,8-7,19	0,12	
3		10,5	1,01-109,36	0,05	
Sites extra-hépatiques	Pulmonaire	0,90	0,42-1,91	0,8	
	Osseux	1,37	0,71-2,64	0,3	
	Ganglionnaire	0,85	0,4-1,42	0,7	
	Péritonéal	1,37	0,7-2,69	0,4	
Taux d'AFP à la récurrence (ng/mL)	< 10	-	-	-	
	10 - 100	1,46	0,73-2,93	0,29	
	> 100	1,97	0,9-4,31	0,09	
TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR					
Introduction d'inhibiteur mTOR	Jamais	-	-	-	
	Déjà sous mTORi	1,1	0,5-2,42	0,8	
	Introduit au diagnostic	1,09	0,39-3,08	0,9	
	Introduit secondairement	1,31	0,57-2,99	0,5	
Gestion CNI-MMF	Pas de modification	-	-	-	
	Arrêt d'un des 2	0,88	0,41-1,88	0,7	
	Arrêt des 2	1,16	0,61-2,19	0,7	
TRAITEMENT ANTI-TUMORAL					
Type de traitement	Radiofréquence	-	-	-	
	Résection	0,97	0,43-2,17	0,9	

Efficacité des stratégies non-curatives

Nous avons ensuite évalué la survie sans progression en cas de traitement à visée non-curative.

Les caractéristiques des patients traités par stratégie non-curative sont décrites dans le tableau 14. L'âge médian de récurrence était de 63 ans (IQR 58-66) avec un état général conservé chez 80 % des patients (OMS 0-1). La récurrence était essentiellement extra-hépatique (58 %) et 28 % des patients avaient une récurrence à la fois intra-hépatique et extra-hépatique. La médiane du taux d'AFP était de 37 ng/mL (IQR 5-359). Concernant l'immunosuppression, 28% des patients étaient déjà traités par inhibiteur mTOR avant récurrence et 30% des patients ont débuté un inhibiteur mTOR à la récurrence. Le traitement par CNI et MMF a été continué à l'identique, allégé ou arrêté totalement dans 33, 39 et 27 % des cas respectivement.

Le temps médian de suivi était de 107 jours (IQR 69-254). La médiane de survie sans progression était de 133 jours (IC95 108-175). En analyse univariée (Tableau 15), les facteurs associés à une mauvaise survie sans progression étaient l'état général (OMS > 2, HR 2,88, (IC 1,33-6,22), $p = 0,007$), ainsi que la majoration des immunosuppresseurs (hors ajout d'inhibiteur mTOR) (HR 20,01 (IC 2,24-179,1), $p = 0,007$). Il n'était pas retrouvé d'association significative selon les caractéristiques tumorales, l'exposition aux inhibiteurs mTOR ou le délai de récurrence.

Tableau 14 – Caractéristiques des patients traités par stratégie non-curative en 1^{ère} intention (N = 177)

Variables		N (%)
Age	Médiane (IQR)	63 (58-66)
Délai de récurrence après TH	<6 mois	24 (14)
	6 mois à 2 ans	78 (44)
	2 à 5 ans	51 (29)
	>5 ans	24 (14)
Stade OMS	0	89 (53)
	1	46 (27)
	2	18 (11)
	>2	15 (9)
Site de récurrence	Intra-hépatique	26 (15)
	Extra-hépatique	102 (58)
	Intra et extra-hépatique	49 (28)
Sites extra-hépatiques	Pulmonaire	68 (38)
	Osseux	74 (42)
	Ganglionnaire	34 (19)
	Péritonéal	39 (22)
Nombre de nodules hépatiques	1	25 (35)
	2	12 (17)
	3	6 (8)
	4	3 (4)
	>4	25 (35)
Diamètre du plus grand nodule hépatique (mm)	< 30	36 (54)
	30-50	10 (15)
	> 50	19 (28)
	Infiltrant	2 (3)
Taux d'AFP (ng/mL)	Médiane (IQR)	37 (5-359)
	< 10	61 (39)
	10-100	40 (25)
	> 100	57 (36)
Traitement de 1^e intention	Locorégional	15 (8)
	Systémique	124 (70)
	Soins de support	38 (21)
Introduction d'inhibiteur mTOR	Jamais	49 (29)
	Déjà sous mTORi	48 (28)
	Introduit au diagnostic	51 (30)
	Introduit secondairement	22 (13)
Gestion CNI-MMF	Pas de modification	42 (33)
	Arrêt d'un des 2	49 (39)
	Arrêt des 2	34 (27)
	Majoration d'IS	1 (1)

Tableau 15 – Analyse univariée des facteurs pronostiques associés à la progression sous traitement non-curatif

Variables		HR	95% IC	p	
CARACTERISTIQUES PATIENTS					
Age		0,98	0,96-1	0,04	
Délai de récurrence	< 6 mois	-	-	-	
	< 2 ans	1,75	0,87-3,51	0,1	
	2 – 5 ans	0,87	0,42-1,83	0,7	
	> 5 ans	0,88	0,35-2,2	0,8	
OMS à la récurrence	0	-	-	-	
	1	1,16	0,72-1,88	0,55	
	>2	2,88	1,33-6,22	0,007	
CARACTERISTIQUES TUMORALES					
Site de récurrence	Intrahépatique	-	-	-	
	Extrahépatique	0,83	0,47-1,45	0,5	
	Intra et extrahépatique	1,01	0,53-1,91	1	
Récurrence hépatique	Diamètre de plus grand nodule (mm)	< 30	-	-	
		30-60	1,51	0,6-3,81	0,4
		> 60	1,17	0,51-2,66	0,7
		Diffus	1,23	0,16-9,32	0,8
	Nombre de nodule	1	-	-	-
		2	0,32	0,12-0,87	0,03
3		0,38	0,1-1,37	0,14	
4		0,66	0,09-5,08	0,69	
	>4	0,73	0,34-1,58	0,43	
Sites extra-hépatiques	Pulmonaire	0,9	0,58-1,39	0,6	
	Osseux	0,89	0,59-1,35	0,6	
	Ganglionnaire	0,97	0,58-1,62	0,9	
	Péritonéal	1,1	0,69-1,77	0,7	
Taux d'AFP à la récurrence (ng/mL)	< 10	-	-	-	
	10 - 100	1,35	0,77-2,35	0,3	
	> 100	1,51	0,93-2,45	0,1	
TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR					
Introduction d'inhibiteur mTOR	Jamais	-	-	-	
	Déjà sous mTORi	0,77	0,42-1,41	0,4	
	Introduit au diagnostic	0,74	0,41-1,36	0,3	
	Introduit secondairement	0,89	0,45-1,77	0,7	
Gestion CNI-MMF	Pas de modification	-	-	-	
	Arrêt d'un des 2	1,98	1-3,91	0,051	
	Arrêt des 2	1,04	0,57-1,89	0,91	
	Majoration	20,01	2,24-179,1	0,007	
TRAITEMENT ANTI-TUMORAL					
Type de traitement	Locorégional	-	-	-	
	Systémique	1,17	0,64-2,14	0,6	

Toxicité des traitements systémiques

La moitié des patients ayant bénéficié d'un traitement systémique en première ligne ont présenté une toxicité de grade 3 ou 4 (49 %), essentiellement digestive (41 %) ou cutanée (29 %). Chez 46 % des patients, la posologie a été modifiée en raison de ces toxicités. Chez 28 % des patients le traitement a été définitivement arrêté.

Tableau 16 – Analyse de la toxicité des traitements systémiques

TOXICITE		N (%)
Grade 3/4	Non	67 (51)
	Oui	65 (49)
Type	Cutanée	19 (29)
	Digestif	27 (41)
	Vasculaire	3 (4,5)
	Asthénie	5 (7,6)
	Autre	7 (11)
	Multiple	5 (7,6)
CONSEQUENCES THERAPETIQUES		
Modification de dose	Non	74 (54)
	Oui	62 (46)
Arrêt du traitement	Non	96 (72)
	Oui	38 (28)

Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre la toxicité médicamenteuse des traitements systémiques et le schéma immunosuppresseur (Tableaux 17 et 18). Il n'y avait, en particulier, pas moins de toxicité de grade 3 ou 4 chez les patients sous inhibiteurs de mTOR seuls (44 %) en comparaison des patients pour qui le traitement par CNI/MMF était poursuivi à l'identique (44 %) ou allégé (48 %).

Tableau 17 – Évaluation de la toxicité des traitements systémiques selon le délai d'introduction des inhibiteurs mTOR par rapport au diagnostic de récurrence.

		Introduction d'inhibiteurs mTOR				p
		Jamais (N = 57)	Déjà (N = 77)	Au diagnostic (N = 55)	Secondairement (N = 22)	
TOXICITE						
Grade 3 ou 4						0,2
	Non	19 (61%)	21 (45%)	12 (39%)	11 (65%)	
	Oui	12 (39%)	26 (55%)	19 (61%)	6 (35%)	
Type						> 0,9
	Cutanée	4 (33%)	5 (19%)	6 (30%)	2 (33%)	
	Digestif	3 (25%)	12 (46%)	9 (45%)	3 (50%)	
	Vasculaire	1 (8,3%)	1 (3,8%)	1 (5%)	0 (0%)	
	Asthénie	2 (17%)	2 (7,7%)	1 (5%)	0 (0%)	
	Autre	1 (8,3%)	3 (12%)	2 (10%)	1 (17%)	
	Multiple	1 (8,3%)	3 (12%)	1 (5%)	0 (0%)	
CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES						
Modification de dose						0,5
	Non	21 (64%)	25 (51%)	16 (48%)	10 (62%)	
	Oui	12 (36%)	24 (49%)	17 (52%)	6 (38%)	
Arrêt du traitement						0,13
	Non	21 (68%)	35 (71%)	20 (65%)	16 (94%)	
	Oui	10 (32%)	14 (29%)	11 (35%)	1 (6%)	

Tableau 18 – Évaluation de la toxicité des traitements systémiques selon la gestion des traitements par CNI ou MMF au diagnostic de récurrence.

		Gestion CNI-MMF				p
		Identique (N = 44)	Arrêt des 2 (N = 50)	Arrêt d'un des 2 (N = 36)	Majoration (N = 2)	
TOXICITE						
Grade 3 ou 4						> 0,9
	Non	14 (56%)	19 (56%)	11 (52%)	1 (50%)	
	Oui	11 (44%)	15 (44%)	10 (48%)	1 (50%)	
Type						0,11
	Cutanée	4 (33%)	8 (53%)	1 (10%)	1 (100%)	
	Digestif	3 (25%)	5 (33%)	2 (20%)	0 (0%)	
	Vasculaire	1 (8,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Asthénie	1 (8,3%)	0 (0%)	2 (20%)	0 (0%)	
	Autre	2 (17%)	2 (13%)	1 (10%)	0 (0%)	
	Multiple	1 (8,3%)	0 (0%)	4 (40%)	0 (0%)	
CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES						
Modification de dose						0,2
	Non	20 (74%)	18 (50%)	12 (60%)	1 (50%)	
	Oui	7 (26%)	18 (50%)	8 (40%)	1 (50%)	
Arrêt du traitement						0,2
	Non	15 (56%)	24 (73%)	15 (71%)	0 (0%)	
	Oui	12 (44%)	9 (27%)	6 (29%)	1 (100%)	

DISCUSSION

Notre étude multicentrique apporte un éclairage additionnel sur la récurrence du CHC après transplantation hépatique. Elle souligne l'importance majeure du délai de survenue après transplantation, impactant l'évaluation des stratégies de surveillance et la prise de décision thérapeutique. Elle confirme la gravité de cette pathologie, mais observe que certains patients peuvent tirer bénéfice d'un traitement à visée curative en termes de survie sans récurrence et de survie globale, même en cas de localisation extra-hépatique. Les traitements systémiques semblent avoir un profil de toxicité comparable à leur utilisation hors greffe. Cette étude montre l'utilisation préférentielle des inhibiteurs mTOR en cas de caractéristiques péjoratives sur l'explant, mais ne retrouve pas ensuite de rôle significatif des inhibiteurs mTOR ou de la modification du schéma CNI-MMF en termes de bénéfice thérapeutique ou de toxicité.

Comme tout traitement curatif appliqué en oncologie, le risque de récurrence de CHC après transplantation fait l'objet d'une surveillance morphologique. Néanmoins ses modalités pratiques sont débattues, avec un faible niveau de recommandation ^{17, 18}. Notre étude permet d'alimenter ce débat en clarifiant sur une série de large effectif la temporalité et les localisations de récurrence.

Concernant la récurrence précoce (dans les deux premières années), celle-ci survient dans 51% des cas. Elle est un facteur pronostique péjoratif indépendant sur la survie globale. La prédiction de la temporalité de la récurrence (et non pas uniquement de sa survenue binaire) a donc un intérêt majeur. Nous avons observé que cette catégorie de patients présentait des caractéristiques sur l'explant ainsi qu'un taux d'AFP à la transplantation différent des patients avec une récurrence tardive. Ces éléments font écho à un outil de prédiction binaire de récurrence après greffe développé

récemment : le score composite AFP-R3. Ce score se base sur certains paramètres histologiques de l'explant tels que la taille du plus grand nodule, le nombre de nodules, l'invasion vasculaire, le grade de différenciation et le dernier taux d'AFP dosé. Les patients sont ainsi catégorisés en groupes à très faible risque, faible risque, risque élevé et très haut risque de récurrence à cinq ans¹⁹. En regard de nos résultats, il serait intéressant d'évaluer des outils comme l'AFP-R3 pour prédire spécifiquement la récurrence précoce.

La récurrence tardive représente une part non négligeable de patients avec presque 20% des récurrences à 5 ans. Ce résultat est par ailleurs possiblement sous-estimé car les patients transplantés après 2013 ont un temps de suivi plus court (comme en témoigne la proportion plus importante de récurrence plus précoce). Ce taux paraît plus important qu'un précédent recueil mono-centrique sur plus de 20 ans retrouvant un taux de récurrence tardive à 12 %⁴. Une exposition au risque de récurrence prolongée au-delà de 5 ans fait discuter la prolongation de la surveillance au-delà de cette période. La seule étude démontrant le bénéfice de la surveillance après transplantation n'a évalué qu'une période de risque à court terme et défini un seuil minimal de 3 scanners dans les premiers 24 mois²⁰. La définition de survies conditionnelles permettrait une meilleure appréciation du risque résiduel en fonction du temps sans récurrence et de guider l'adaptation de la surveillance au cours du suivi.

Le site de récurrence est dans 60% uniquement extra-hépatique. Ceci diffère significativement de la présentation du CHC récidivant après résection ou thermo-destruction. La possibilité d'avoir greffé des patients déjà micro-métastatique existe, mais, il est à noter que ces sites de localisation n'étaient pas associés à des récurrences plus précoces. Ce taux est en tout cas concordant avec la plupart des études avec des récurrences extrahépatique survenant entre 50 et 60 % des cas, principalement

pulmonaires et osseuses^{4, 5, 21}.

Enfin l'AFP présente dans certains cas une discordance entre les valeurs pré transplantation et à la récurrence. 22% des patients avec un taux > 100 ng/ml avaient un taux normal à la récurrence. A l'inverse, 27% des patients avec un taux >100 ng/ml à la récurrence avaient une AFP avant transplantation <10 ng/ml. Ces résultats sont à nuancer par le fait que nous avons recueilli la dernière valeur AFP avant la transplantation sans qu'aucune distinction n'ait été faite entre les patients ayant un taux stable tout au long de leur maladie pré-greffe et les patients pour lesquels un taux initialement élevé a été réduit par traitement d'attente.

L'ensemble de ces éléments font discuter des modalités de surveillance. Ils montrent clairement qu'une imagerie abdominale seule ne peut suffire, et que le monitoring de l'AFP peut être pris en défaut. Un scanner thoracique systématique paraît minimal. Aucune étude à ce jour n'a évalué l'intérêt de la surveillance par TEP. L'utilisation conjointe du TEP à la choline et du TEP-FDG en comparaison aux imageries conventionnelles seules chez le patient non transplanté a été évaluée dans une étude française en 2018²². Cette étude a montré que 83% des CHC visibles en imagerie conventionnelle fixaient en TEP FDG et/ou choline, mais que la TEP FDG permettait de visualiser 16 % de nouvelles lésions, la TEP à la choline 17 % et la combinaison des deux 21 %. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer l'intérêt de la surveillance par une imagerie métabolique guidée par la fixation avant transplantation.

Un des prérequis à l'efficacité de la surveillance en cancérologie est la possibilité d'appliquer des traitements améliorant la survie globale. Notre étude montre le bénéfice potentiel d'une stratégie agressive à visée curative de manière

indépendante en analyse multivariée. Une survie sans nouvelle récurrence à 5 ans de 19% est observée. De plus, le bénéfice peut être obtenu même en cas de localisation extrahépatique ou en cas de récurrence survenant entre 6 mois et 2 ans après greffe. Une étude coréenne ayant réalisé 52 métastasectomies pour une localisation pulmonaire isolée retrouve un taux sans nouvelle récurrence à 5 ans de 20%, proche de celui de notre étude²³. Des études supplémentaires sont nécessaires afin d'identifier au mieux ces patients éligibles à un traitement curatif.

Les traitements systémiques antitumoraux ont peu été évalués chez les patients transplantés et leur tolérance est peu connue. Près de 50% des patients présentaient une toxicité de grade 3 et 4 avec des modifications de doses chez autant de patients. Le traitement est définitivement arrêté dans 30% des cas. L'évaluation de la tolérance des ITK a été réalisée initialement chez des patients non transplantés. L'étude princeps sur le sorafenib retrouve un taux de toxicité de Grade 3 et 4 de 52 % essentiellement digestive et cutanée. Le traitement était arrêté dans 38 % des cas²⁴. Concernant le lenvatinib, un taux d'effets indésirables liés au traitement grade 3 ou 4 était de l'ordre de 57 % dominés par les atteintes vasculaires (hypertension artérielle) digestives (diarrhée), avec 40 % d'interruption du traitement pour effets indésirables²⁵. Enfin pour le regorafenib et le cabozantinib, le taux d'effets indésirables sévères était de 50 % et de 68 % respectivement, essentiellement vasculaire (hypertension artérielle) et cutané avec un arrêt pour 25 et 16 % des patients^{26, 27}. Il n'est donc pas mis en évidence de toxicité accrue chez les patients transplantés recevant un traitement par ITK dans notre analyse. Nous n'avons pas mis en évidence d'impact de l'effet des immunosuppresseurs sur la toxicité des traitements systémiques. Nos données semblent rejoindre celles mise en évidence une étude française antérieure

retrouvant une proportion non statistiquement significative d'effets indésirables sous everolimus seul (40 %) ou combiné au sorafenib (42 %) ²⁸. Elles apportent des premières données rassurantes concernant la sécurité de l'association avec les CNI ou le MMF.

Nous avons également recueilli des données préliminaires sur l'utilisation de la combinaison Atelolizumab-Bevacizumab chez les patients transplantés. 6 patients ont reçu ce traitement dont 4 en première ligne, 1 en deuxième ligne et 1 en cinquième ligne. Le traitement immunosuppresseur a été majoré dans la moitié des cas, sans survenue documentée de rejet. Cependant l'interprétation des résultats d'efficacité et de toxicité ne peut être réalisée en raison d'un temps de suivi très court. Les études antérieures portant sur des monothérapies ICI montrent un taux de rejet entre 24 et 37% ^{8, 9}, avec une mortalité liée au rejet jusqu'à 65 % ²⁹. L'utilisation de la combinaison Atezolizumab-Bevacizumab en post-greffe devra faire l'objet d'une évaluation contrôlée, prospective et sécurisée afin d'en définir le profil de sécurité.

Notre étude permet d'apporter un éclairage nouveau sur l'usage des inhibiteurs mTOR dans le contexte de CHC post-greffe, mais également sur leur impact en termes de récurrence.

Elle suggère que les inhibiteurs mTOR ne sont pas associés à un délai de récurrence différent. Cet élément est en contradiction avec les résultats de l'étude SiLVER, étude multicentrique, randomisée comparant la survie sans récurrence selon schémas d'immunosuppression intégrant ou non des inhibiteurs de mTOR. L'étude était négative sur le critère de jugement principal (survie sans récurrence à 5 ans) ¹⁶, mais des analyses exploratoires ont suggéré un bénéfice de survie sans récurrence à 1 et 3

ans, suggérant un décalage de la récurrence dans le temps.

Nous avons observé une différence en termes de charge tumorale à la récurrence pour les localisations hépatiques selon l'exposition aux inhibiteurs mTOR. Les patients traités par inhibiteurs mTOR avant la récurrence présentaient un nombre et une taille de nodules plus faibles au diagnostic de récurrence. Au-delà d'un effet potentiel des inhibiteurs mTOR, ce résultat peut être en lien avec le fait que ces patients présentaient des caractéristiques tumorales plus avancées sur l'explant et ont pu ainsi faire l'objet d'une surveillance plus rapprochée par les cliniciens, avec un dépistage de la récurrence ainsi plus précoce.

Concernant l'efficacité des inhibiteurs mTOR une fois la récurrence établie, nous n'avons pas retrouvé d'effet sur la survie sans nouvelle récurrence en cas de traitement curatif, ni d'effet sur la survie sans progression en cas de traitement systémique. Il est important de noter que cette analyse n'a considéré que l'exposition aux inhibiteurs mTOR de manière binaire. L'évaluation du temps cumulatif d'exposition ou de la dose d'exposition pourrait être intéressante. Dans une étude de 2021, un bénéfice en survie globale était observé pour les patients traités par combinaison everolimus-sorafenib versus sorafenib seul, mais seulement lorsque le dosage sanguin d'évérolémie était > 5 ng/ml²⁸. La fenêtre thérapeutique étroite entre ce taux et le taux associée à une surtoxicité (8ng/ml) rend difficile en pratique l'usage des inhibiteurs mTOR à visée antitumorale.

Le rôle délétère des CNI sur le risque de récurrence est rapporté¹² mais notre étude ne permet pas de préconiser une attitude particulière sur la gestion des CNI ou du MMF une fois la récurrence documentée. Aucun bénéfice sur la survie globale, sans progression ou sans nouvelle récurrence n'est mise en évidence selon le schéma d'immunosuppression. La tolérance des traitements systémiques ne semble pas

modifiée. A notre connaissance, il s'agit des premières données sur cette question.

Notre étude comporte bien évidemment des limites. Du fait du caractère rétrospectif de notre étude, l'ensemble des paramètres ayant amené à une discussion de stratégie curative ne sont pas contrôlés. Le nombre, la taille de chaque localisation, le nombre de sites extra-hépatiques touchés par malades n'ont pu être recueillis de manière complète. Néanmoins, elle montre qu'en cas d'applicabilité de stratégie curative, certains patients sélectionnés pouvaient en tirer bénéfice. De plus, nous n'avons pas pu comparer l'efficacité des différents traitements systémiques, du fait de l'utilisation prédominante du sorafenib en 1^{ère} ligne, et de données manquantes pour l'évaluation comparative des autres molécules en 2^{ème} ligne. Enfin, nous n'avons pas pu, en raison de données manquantes, évaluer le taux circulant des immunosuppresseurs, qui auraient pu permettre d'affiner l'étude de leur impact.

En conclusion, la récurrence du CHC après greffe est une pathologie principalement extra-hépatique. La survie globale est mauvaise mais pourrait être améliorée par une prise en charge agressive chez certains patients sélectionnés. Le timing de récurrence après transplantation a un impact pronostique important. Un impact des traitements immunosuppresseurs sur le pronostic ou sur la tolérance des traitements n'a pas été identifié.

BIBLIOGRAPHIE

1. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182-236.
2. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
3. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012;143:986-94 e3; quiz e14-5.
4. Foerster F, Hoppe-Lotichius M, Vollmar J, et al. Long-term observation of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation at a European transplantation centre. *United European Gastroenterol J* 2019;7:838-849.
5. Sapisochin G, Goldaracena N, Astete S, et al. Benefit of Treating Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplantation and Analysis of Prognostic Factors for Survival in a Large Euro-American Series. *Ann Surg Oncol* 2015;22:2286-94.
6. Rajendran L, Ivanics T, Claasen MP, et al. The management of post-transplantation recurrence of hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol* 2022;28:1-16.
7. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894-1905.
8. d'Izarny-Gargas T, Durrbach A, Zaidan M. Efficacy and tolerance of immune checkpoint inhibitors in transplant patients with cancer: A systematic review. *Am J Transplant* 2020;20:2457-2465.
9. Au KP, Chok KSH. Multidisciplinary approach for post-liver transplant recurrence of hepatocellular carcinoma: A proposed management algorithm. *World J Gastroenterol* 2018;24:5081-5094.

10. Iavarone M, Invernizzi F, Ivanics T, et al. Regorafenib Efficacy After Sorafenib in Patients With Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: A Retrospective Study. *Liver Transpl* 2021;27:1767-1778.
11. Zaanan A, Williet N, Hebbar M, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin in advanced hepatocellular carcinoma: a large multicenter AGEO study. *J Hepatol* 2013;58:81-8.
12. Rodriguez-Peralvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013;59:1193-9.
13. Rodriguez-Peralvarez M, Colmenero J, Gonzalez A, et al. Cumulative exposure to tacrolimus and incidence of cancer after liver transplantation. *Am J Transplant* 2022;22:1671-1682.
14. Husaarts K, van Doorn L, Bins S, et al. Combining Sorafenib and Immunosuppression in Liver Transplant Recipients with Hepatocellular Carcinoma. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021;14.
15. Zucman-Rossi J, Villanueva A, Nault JC, et al. Genetic Landscape and Biomarkers of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2015;149:1226-1239 e4.
16. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zulke C, et al. Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. *Transplantation* 2016;100:116-25.
17. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012;13:e11-22.
18. Berenguer M, Burra P, Ghobrial M, et al. Posttransplant Management of Recipients Undergoing Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Working Group Report From the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation* 2020;104:1143-1149.

19. Costentin C, Pinero F, Degroote H, et al. R3-AFP score is a new composite tool to refine prediction of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *JHEP Rep* 2022;4:100445.
20. Lee DD, Sapisochin G, Mehta N, et al. Surveillance for HCC After Liver Transplantation: Increased Monitoring May Yield Aggressive Treatment Options and Improved Postrecurrence Survival. *Transplantation* 2020;104:2105-2112.
21. Chagas AL, Felga GEG, Diniz MA, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation in a Brazilian multicenter study: clinical profile and prognostic factors of survival. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019;31:1148-1156.
22. Chalaye J, Costentin CE, Luciani A, et al. Positron emission tomography/computed tomography with 18F-fluorocholine improve tumor staging and treatment allocation in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:336-344.
23. Jeong YH, Hwang S, Lee GD, et al. Surgical Outcome of Pulmonary Metastasectomy for Hepatocellular Carcinoma Recurrence in Liver Transplant Patients. *Ann Transplant* 2021;26:e930383.
24. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390.
25. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163-1173.
26. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:56-66.
27. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:54-63.
28. Nitta H, Younes A, El-Domiaty N, et al. High trough levels of everolimus combined to sorafenib improve patients survival after hepatocellular carcinoma recurrence in liver transplant recipients. *Transpl Int* 2021;34:1293-1305.

29. Nguyen LS, Ortuno S, Lebrun-Vignes B, et al. Transplant rejections associated with immune checkpoint inhibitors: A pharmacovigilance study and systematic literature review. *Eur J Cancer* 2021;148:36-47.

AUTEUR : HENRY Camille

Date de soutenance : 17 octobre 2022

Titre de la thèse : Étude rétrospective observationnelle multicentrique de la récurrence du carcinome hépatocellulaire après transplantation hépatique

Thèse - Médecine – Lille 2022

Cadre de classement : Hépatologie

DES + spécialité : DES d'Hépatogastroentérologie

Mots-clés : Carcinome hépatocellulaire – Transplantation - Immunosuppression

Introduction. La transplantation hépatique offre la meilleure chance de survie des patients ayant un CHC. Une récurrence tumorale survient chez environ 15 % des patients à 5 ans et grève le pronostic. La surveillance et le traitement de cette récurrence sont peu codifiées en raison de données hétérogènes, pauci-centriques sur le phénotype, l'efficacité et la tolérance des traitements.

Patients et méthodes. Étude observationnelle, rétrospective, multicentrique, réalisée dans 9 centres portant sur les patients présentant une récurrence de CHC après transplantation entre janvier 2008 et décembre 2021. Les caractéristiques à la transplantation et à la récurrence, les stratégies thérapeutiques, la gestion des immunosuppresseurs, les événements oncologiques, et les toxicités des traitements systémiques ont été recueillis.

Résultats. 255 patients ont été inclus. La récurrence de CHC post-greffe est majoritairement extra-hépatique isolée (60%). La récurrence précoce (< 2 ans) concernait 51 % des patients et la récurrence tardive (> 5 ans), 18 %. Il existait une différence significative entre l'AFP avant greffe et à la récurrence appariée par patient ($p < 0,001$). Une récurrence précoce (< 2 ans) était associée à la taille tumorale sur l'implant ($p = 0,014$) et au taux d'AFP ($0,012$). La survie globale à la récurrence était de 553 jours (IQR 460-660). 78 patients ont bénéficié d'une stratégie curative à la première récurrence avec une survie sans nouvelle récurrence de 19% à 5 ans. Une stratégie thérapeutique non-curative (HR 2,76, $p < 0,001$), une récurrence au-delà de 2 ans (HR 0,15, $p = 0,001$), le stade OMS 1 (HR 1,69, $p = 0,01$) ou >1 (HR 8,1, $p < 0,001$), un taux d'AFP >100 ng/ml (HR 1,83, $p = 0,025$) et une récurrence intra et extra-hépatique (HR 1,54, $p = 0,041$) sont associés à la survie globale après récurrence du CHC. Le sorafénib est le traitement systémique le plus employé (86%), tandis que l'utilisation de la combinaison atezolizumab-bevacizumab est marginale ($n = 6$). 49 % des patients ont présenté une toxicité de grade 3/4 avec un arrêt dans 38% des cas. Il n'a pas été mis en évidence de lien entre inhibiteurs mTOR, gestion des anti-calciéurines ou du MMF et survie au traitement ou profil de tolérance.

Conclusions. La récurrence du CHC après greffe a une présentation clinique spécifique principalement extra-hépatique. La survie globale est mauvaise mais pourrait être améliorée par une prise en charge agressive chez certains patients sélectionnés. Le timing de récurrence après transplantation a un impact pronostique important. Un impact des traitements immunosuppresseurs sur le pronostic ou sur la tolérance des traitements n'a pas été identifié.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Emmanuel Boleslawski

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Philippe Mathurin

Monsieur le Professeur Sébastien Dharancy

Monsieur le Docteur Guillaume Lassailly

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Massih Ningarhari