



UNIVERSITÉ DE LILLE

**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Comparaison de la résection chirurgicale à la chimio-embolisation  
intra-artérielle dans le traitement du carcinome hépatocellulaire  
unifocal de plus de 5 cm chez les patients atteints de cirrhose.**

Présentée et soutenue publiquement le 24 septembre 2021 à 16 heures  
au Pôle Recherche

par

**Pauline**

**DENGLOS**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur François-René PRUVOT**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Emmanuel BOLESŁAWSKI**

**Monsieur le Professeur Alexandre LOUVET**

**Madame le Docteur Géraldine SERGENT**

**Directrice de thèse :**

**Madame le Professeur Stéphanie TRUANT**

---

## **Avertissement**

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



## ABBREVIATIONS

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AFP	Alpha-foeto-protéine
APASL	Asian Pacific Association for the Study of the Liver
ASA	Score d'évaluation anesthésique de morbi-mortalité
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CEIA	Chimio-embolisation intra-artérielle
CHC	Carcinome hépatocellulaire
CHU	Centre hospitalier universitaire
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Score de performance
HTA	Hypertension artérielle
HTP	Hypertension portale
HR	Hazard Ratio

IMC	Index de masse corporelle
INR	International Hazard Ratio
IRM	Imagerie par résonance magnétique
NASH	Non Alcoholic Steato Hepatitis / Stéato-hépatite non alcoolique
PBH	Ponction Biopsie Hépatique
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RSX	Résection
TDM	Tomodensitométrie
TP	Taux de Prothrombine

## **1. INTRODUCTION**

## **2. PATIENTS ET METHODES**

### **2.1. Type d'étude**

### **2.2. Population**

### **2.3. Design de l'étude**

2.3.1. Méthode de recrutement et de collecte des données

2.3.2. Variables étudiées

2.3.3. Traitements

2.3.3.1. Résection hépatique

2.3.3.2. Chimio-embolisation intra-artérielle

2.3.4. Suivi des patients

### **2.4. Objectifs et critères de jugements**

2.4.1. Objectif principal

2.4.2. Objectifs secondaires

2.4.3. Critère de jugement principal

2.4.4. Critères de jugements secondaires

### **2.5. Analyses statistiques**

## **3. RESULTATS**

### **3.1. Analyse descriptive de la population**

3.1.1. Données démographiques

3.1.2. Données des traitements

3.1.3. Données anatomopathologiques

**3.2. Objectif primaire : analyse uni et multivariée de la survie globale**

**3.3. Objectifs secondaires : analyse uni et multivariée**

**3.3.1. Analyse de la survie sans récurrence**

**3.3.2. Analyse des facteurs pronostiques**

**3.3.3. Analyse de la morbi-mortalité et de la fonction hépatique**

**3.3.4. Analyse de la stratégie thérapeutique en cas de récurrence tumorale**

**3.3.5. Analyse complémentaire comparant les résultats entre les 2 cohortes « grosses tumeurs » et « petites tumeurs »**

**4. DISCUSSION**

**5. CONCLUSION**

**6. BIBLIOGRAPHIE**

**7. ANNEXES**

## **1. INTRODUCTION**

Le carcinome hépatocellulaire est la première cause de cancer primitif du foie, la sixième cause de cancer et la troisième cause de décès lié au cancer mondialement. Sa prévalence est évaluée dans le monde à 854.000 nouveaux cas en 2018 et le carcinome hépatocellulaire est considéré comme cause principale de décès chez les patients atteints de cirrhose(1). L'incidence du cancer du foie est en augmentation en France avec une nette prédominance chez l'homme (rapport homme/femme à 4,3), contrastant par contre avec une diminution du ratio de mortalité/incidence entre 1990 et 2018 (de 1,3 à 0,7 chez l'homme et 1,9 à 0,8 chez la femme) qui pourrait être expliquée par une amélioration des stratégies diagnostiques et thérapeutiques au fil des années(2). Néanmoins le carcinome hépatocellulaire reste responsable de plus de 600.000 décès par an mondialement(3) et de plus de 8.000 décès par an en France(2).

Cette tumeur se développe dans 90% des cas sur foie de cirrhose, quelle qu'en soit l'étiologie : la consommation excessive d'alcool, l'infection au virus de l'hépatite B ou C, l'hémochromatose génétique, la stéato-hépatite non alcoolique (NASH) et de cause plus rare les maladies auto-immunes comme l'hépatite auto-immune, la cirrhose biliaire primitive ou la cholangite sclérosante primitive. Sur le plan épidémiologique, les causes de cirrhose varient en fonction de la région. Dans les pays de l'Afrique sub-saharienne et l'Asie de l'Est, l'infection au virus de l'hépatite B et l'exposition à l'aflatoxine B1 sont les causes les plus fréquentes contrairement aux Etats-Unis, en Europe et au Japon où les étiologies principales sont la consommation excessive d'alcool et le virus de l'hépatite C qui est néanmoins en cours d'éradication. A noter que devant l'augmentation de l'incidence de l'obésité et du syndrome métabolique dans les pays développés, la NASH pourrait dans un



future proche surpasser l'alcool comme étiologie de la cirrhose(3).

La prise en charge thérapeutique est complexe chez ces patients, car en plus de traiter le cancer, il faut prendre en compte la maladie cirrhotique sous-jacente et l'état général du patient.

C'est dans ce contexte qu'il a été développé plusieurs classifications dont la plus utilisée est la classification BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) publiée pour la première fois en 1999 et mise à jour régulièrement(1)(4). Celle-ci classe le carcinome hépatocellulaire en 5 stades prenant en compte le cancer (uni ou multi nodulaire, la taille, l'atteinte vasculaire ou non, la présence ou non de métastases extra-hépatiques), l'état général du patient à l'aide du score ECOG et la fonction hépatique à l'aide du score CHILD-PUGH et plus récemment le score MELD(5).

Selon les guidelines internationales de l'EASL, dont la version la plus récente date de 2018(5), un ou plusieurs traitements sont proposés en fonction du stade BCLC. Les traitements à visée curative, à savoir la résection chirurgicale, la transplantation hépatique et la thermodestruction, sont proposés pour les stades précoces 0 (tumeur unique de moins de 2cm avec fonction hépatique et état général préservé) ou A.

Le stade A comprenait initialement seulement les tumeurs entrant dans les critères de Milan, à savoir une tumeur unique de moins de 5cm ou jusqu'à 3 nodules de moins de 3cm, chez un patient avec une fonction hépatique et un état général préservé. Dans la classification la plus récente, après une grande controverse dans la littérature, les tumeurs de plus de 5cm ne présentant pas d'invasion vasculaire ni de dissémination tumorale et initialement classées stade B, sont maintenant comprises dans le stade A. Ceci reflèterait un comportement biologique moins agressif (absence d'invasion micro-vasculaire et de dissémination) car

l'augmentation de la taille tumorale est normalement associée à une augmentation de l'invasion micro-vasculaire et par conséquent à un risque de récurrence plus élevé(6). Cette récurrence est importante, car elle touche plus de 70% des patients résectionnés à 5 ans(7). L'invasion micro-vasculaire est définie comme la présence d'embolies vasculaires tumorales microscopiques et est reconnue comme facteur de mauvais pronostic de la récurrence tumorale précoce, car celle-ci serait liée à la présence de résidus tumoraux microscopiques après résection(7). L'incidence de l'invasion micro-vasculaire varie en fonction des études dont notamment une revue systématique qui avait montré une incidence entre 15 et 57,1%, comprenant des carcinomes hépatocellulaires de toute taille(8). En résumé, si la résection hépatique était techniquement réalisable, celle-ci pouvait apporter un bénéfice en termes de survie à ce sous-groupe de patients(9).

Concernant les autres traitements curatifs, la transplantation hépatique est considérée comme le meilleur traitement chez les patients remplissant les critères de transplantation, car elle permet de traiter à la fois le cancer et la maladie cirrhotique sous-jacente(10). En France actuellement, l'inscription et le maintien sur la liste de transplantation dépendent du score MELD et du score AFP qui prend en compte la taille tumorale, le nombre de nodules et la valeur de l'alphafoetoprotéine(11). Néanmoins, due à une pénurie d'organe et à une attente sur liste de transplantation longue, ce traitement reste plus difficilement réalisable en première intention que la résection chirurgicale. En pratique, la transplantation hépatique doit être réservée aux patients qui ne sont pas accessibles à la chirurgie(10). Néanmoins, les petites tumeurs uniques de moins de 2cm, faisant parties des critères de Milan, font exception, car le consensus actuel préconise de privilégier plutôt la résection hépatique sauf si contre-indication à ce geste(12).

Concernant la thermodestruction, ce traitement peut être utilisé pour les petites tumeurs de moins de 3cm car les résultats en termes de survie sont comparables avec celles de la résection hépatique(5).

En cas de stade plus avancé, un traitement palliatif est proposé. Celui-ci correspond schématiquement à la chimio-embolisation intra-artérielle pour les stades B (CHC multi nodulaire, sans invasion vasculaire, non résécable, fonction hépatique et état général préservé), un traitement systémique comme par exemple l'association ATEZOLIZUMAB + BEVACIZUMAB ou le SORAFENIB pour les stades C (CHC multi nodulaire non accessible à la CEIA, invasion portale, métastases extra hépatiques, fonction hépatique préservée, ECOG 1-2) et un traitement symptomatique pour les stades D (fonction hépatique perturbée, ECOG 3-4)(5)(13).

Finalement, on note une émergence de nouvelles perspectives thérapeutiques comme la radiothérapie stéréotaxique permettant la destruction de lésions jusqu'à 10cm et qui ne seraient donc pas accessibles à une thermodestruction. Son efficacité et sa tolérance ont été démontrées dans plusieurs études(5)(14). Ce traitement est actuellement réservé aux CHC qui ne sont pas accessibles aux autres traitements curatifs(13). La radio-embolisation intra-artérielle est également une nouvelle option et consiste à injecter des microsphères d'Yttrium-90 permettant ainsi une irradiation interne associée à une embolisation. Sa tolérance a été démontré dans plusieurs études, mais son efficacité vis-à-vis du SORAFENIB n'a pas pu être encore démontrée. Sa place dans la stratégie thérapeutique n'est à ce jour pas formellement définie, mais ses indications sont à discuter au cas par cas, notamment pour les patients qui sont en échec ou non éligibles au traitement par SORAFENIB(13).

Dans le contexte de cette controverse de la littérature, le but de cette étude était de comparer les patients traités par résection hépatique versus chimio-embolisation intra-artérielle pour un CHC unique de 5cm ou plus sur foie de cirrhose avec comme objectif principal la survie globale. La survie sans récurrence, la morbi-mortalité post-procédure ainsi que l'impact sur la fonction hépatique et la détermination des facteurs pronostiques sur la survie globale ont été évalués en tant qu'objectifs secondaires chez ces patients. Afin de mieux comprendre l'impact du traitement chirurgical chez ces patients, une analyse complémentaire a été réalisée secondairement comparant les patients avec un CHC de 5cm ou plus à des patients contrôles ayant un CHC de moins de 5cm.

## **2. PATIENTS ET METHODES**

### **2.1 Type d'étude**

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle, rétrospective et monocentrique réalisée au CHU de Lille.

### **2.2 Population**

Tous les patients âgés de plus de 18 ans avec un carcinome hépatocellulaire unifocal sur foie de cirrhose ayant reçu un traitement par résection hépatique ou chimio-embolisation intra-artérielle dans notre centre du 1<sup>er</sup> janvier 2009 au 31 décembre 2019, ont été évalués pour notre étude.

Les critères d'inclusion étaient : (1) une lésion typique de CHC sur les examens d'imagerie et/ou un CHC prouvé histologiquement, (2) une lésion unifocale, (3) une cirrhose hépatique diagnostiquée sur des critères radiobiologiques et/ou prouvée histologiquement (fibrose F3-F4), (4) une cirrhose compensée avec un score de CHILD-PUGH de A5 à B7, (5) une non opposition du patient.

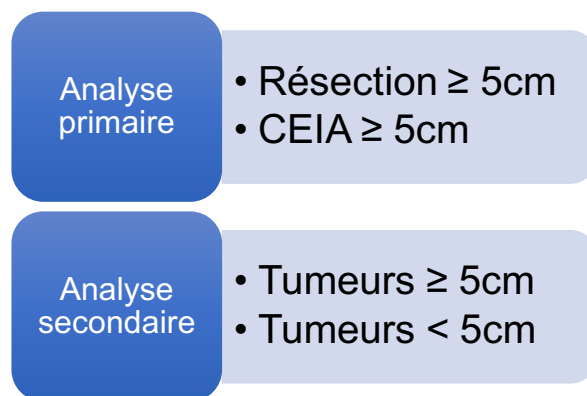
Les critères d'exclusion étaient : (1) un CHC multifocal, (2) une cirrhose décompensée avec un score de CHILD-PUGH supérieur à B7, (3) un patient déjà traité pour un CHC avant 2009 et présentant une récurrence hépatique unifocale, (4) une invasion macrovasculaire, (5) une ou plusieurs métastase(s) extra-hépatique(s).

Le diagnostic de CHC en préopératoire a été fait soit sur les imageries hépatiques (TDM et/ou IRM) après relecture par un radiologue spécialisé, soit sur l'analyse histologique après ponction-biopsie hépatique.

La gravité de la cirrhose était évaluée par le score CHILD-PUGH et le score MELD. Les patients sur liste de transplantation hépatique avec un traitement d'attente par chimio-embolisation intra-artérielle ont également été inclus indépendamment de la réalisation de la transplantation ou non.

Les patients ont été par la suite répartis selon la taille de la lésion. Dans cette étude, nous nous intéressons aux CHC unifocaux de 5cm ou plus. Ces patients ont été comparés secondairement lors d'une sous-analyse aux patients avec un CHC de moins de 5cm (Figure 1).

**Figure 1 : Analyses réalisées dans l'étude**



Le diagnostic de CHC sur foie de cirrhose ainsi que le choix de traitement ont été validés lors des réunions de concertation pluridisciplinaire des tumeurs du foie réunissant chirurgiens hépatiques, hépatologues, oncologues et radiologues spécialisés en imagerie hépatique et ayant lieu de façon hebdomadaire au CHU de Lille.

## **2.3 Design de l'étude**

### 2.3.1 Méthode de recrutement et de collecte des données

La population étudiée a été identifiée avec l'aide de plusieurs logiciels de notre centre. Les patients opérés ont pu être identifiés à partir de la base de données PROMETHEE du Service de Chirurgie Digestive et de Transplantation (de 2009 à 2012) et de l'observatoire (de 2012 à 2019). Pour les patients traités par chimio-embolisation intra-artérielle, la base de données RAPIDO ainsi qu'une base de données mise à disposition par nos confrères du Service de Radiologie de l'Hôpital Huriez ont été utilisées. Les données cliniques, biologiques et radiologiques du patient ont été par la suite collectées à partir du logiciel SILLAGE permettant d'accéder au dossier médical du patient.

### 2.3.2 Variables étudiées

Les données recueillies lors de cette étude permettaient d'évaluer le patient dans sa globalité, car la prise en charge du carcinome hépatocellulaire est fortement intriquée avec l'état général du patient ainsi que la maladie hépatique sous-jacente.

Les données concernant la maladie cirrhotique sous-jacente étaient l'étiologie de la cirrhose (consommation excessive d'alcool, infection par le virus de l'hépatite B ou C, hémochromatose génétique, NASH, maladie auto-immune ou mixte), les antécédents de décompensation cirrhotique (décompensation œdémato-ascitique, hémorragie digestive, encéphalopathie hépatique, ictère cutanéomuqueux), la présence de varices oesophagiennes et la mesure du gradient de pression pour l'hypertension portale, l'élastométrie évaluée par fibroscan, l'existence d'une

ponction biopsie hépatique sur foie non tumoral, la mesure des scores CHILD-PUGH et MELD permettant d'évaluer la fonction hépatocellulaire.

Les données concernant le patient étaient l'âge, l'IMC, le score ECOG et l'indice de Charlson permettant d'évaluer l'état général, le recensement de ses antécédents médicaux et chirurgicaux et la recherche d'une consommation alcoolo-tabagique. L'évaluation biologique comportait le taux de bilirubine, de plaquettes, d'albumine, de créatinine, de TP et d'INR dosés de façon régulière lors de l'hospitalisation permettant de calculer les scores CHILD-PUGH et MELD ainsi que de rechercher une éventuelle insuffisance hépatocellulaire post-procédure jusqu'à la fin d'hospitalisation.

Les données concernant le carcinome hépatocellulaire étaient le mode de découverte (de façon fortuite, par dépistage ou tumeur symptomatique), la taille et la localisation à l'imagerie (foie droit, foie gauche), l'existence d'une ponction biopsie hépatique sur foie tumoral, et l'AFP.

Puis nous avons recueilli les données concernant la chimio-embolisation avec le type de chimio-embolisation (Lipiodol, Microparticules chargées DEBDOX/DEBIDA) et le nombre de séances. En cas de résection hépatique, nous avons recueilli les données peropératoires (laparotomie ou coelioscopie, l'éventuelle conversion, la durée opératoire, le type de résection et le nombre de segments réséqués, les pertes sanguines et le nombre de culots globulaires, la durée du clampage selon Pringle, un éventuel geste sur les voies biliaires, la résection macroscopiquement complète ou non) et anatomopathologiques de la pièce opératoire (la résection complète ou non, les marges de résection, la taille de la lésion, la présence ou non d'emboles vasculaires et d'engainement péri



nerveux, la différenciation tumorale).

Les complications post-procédures analysées jusqu'à 3 mois étaient l'insuffisance hépatocellulaire (selon le critère 50-50(15)), l'hémorragie, la fistule biliaire, la collection profonde avec éventuel drainage radiologique, l'embolie gazeuse, la nécessité ou non d'une reprise chirurgicale, les complications médicales (thromboembolique et respiratoire), le décès lors de l'hospitalisation et la durée d'hospitalisation, permettant de calculer le score de morbi-mortalité Clavien Dindo.

Il a été ensuite recensé l'état général du patient lors de la consultation de contrôle à 6 semaines du geste (ECOG, CHILD-PUGH, MELD), la présence ou non de récurrence, et le cas échéant la date et la localisation (hépatique ou extra hépatique) et le traitement réalisé pour cette récurrence, le nombre de récurrences, et la date de décès ou du dernier suivi du patient.

### 2.3.3 Traitements

#### 2.3.3.1 Résection hépatique

Les patients éligibles à la chirurgie devaient réunir comme critères : (1) une fonction hépatique préservée, (2) l'absence d'hypertension portale majeure, (3) une tumeur résécable, (4) un volume du foie restant de plus de 40% avec possibilité d'embolisation portale préopératoire si nécessaire et (5) un état général préservé.

Ainsi, pour tous ces patients, un bilan préopératoire a été réalisé. Celui-ci comprenait un bilan biologique complet afin de vérifier la fonction hépatique et avec dosage de l'alphafoetoprotéine, une réactualisation des imageries par TDM thoraco-abdomino-pelvienne et/ou IRM hépatique et une évaluation anesthésique

afin de vérifier l'absence de contre-indication à l'anesthésie générale. Pour certains patients une évaluation du degré de cirrhose a été réalisée en complément par fibroscan et le degré d'hypertension portale par la mesure du gradient de pression porto-systémique et par une fibroscopie oeso-gastroduodénale à la recherche de varices oesophagiennes. En général, le risque opératoire augmente de façon significative avec des valeurs de fibroscan supérieur à 12-14kPa et de gradient de pression supérieur à 10mmHg(5). Dans ces cas-là, il était nécessaire d'évaluer la balance bénéfice-risque d'une prise en charge chirurgicale, notamment à l'aide de scores comme « le score de prédiction de décompensation hépatocellulaire après hépatectomie »(16) et le dossier a été réévalué lors de la RCP.

La résection hépatique a été réalisée exclusivement par des chirurgiens hépatiques spécialisés dans notre centre. Les dossiers de tous les patients, après validation en RCP, ont été discutés dans le service préalablement afin de décider du type de résection à réaliser (résection anatomique comme la segmentectomie, l'hépatectomie ou la lobectomie ; résection non-anatomique comme la tumorectomie) ainsi que de la voie d'abord (coelioscopie, laparotomie sous costale ou voie robot-assistée). Concernant la coelioscopie, celle-ci était privilégiée dès que possible chez le patient cirrhotique afin de diminuer la morbidité post-opératoire(16)(17).

Une échographie peropératoire a été réalisée de façon systématique afin de pouvoir repérer de façon précise la tumeur. Pour minimiser les saignements peropératoires, une manœuvre de Pringle a été réalisée consistant en des clampages du pédicule hépatique de 15 minutes en alternance avec des déclampages de 5 minutes. La pièce opératoire a été ensuite envoyée en analyse anatomopathologique permettant entre autres d'évaluer les marges de résection,

la différenciation tumorale et la présence d'embolies vasculaires.

Les patients étaient par la suite hospitalisés en post-opératoire immédiat dans une unité de soins intensif pour une surveillance clinico-biologique rapprochée conjointement par l'équipe chirurgicale et anesthésique puis en hospitalisation conventionnelle jusqu'à leur sortie.

### 2.3.3.2 Chimio-embolisation intra-artérielle

Les patients éligibles à la chimio-embolisation devaient présenter une fonction hépatique ainsi qu'un état général préservés.

La technique consiste à injecter en intra-artériel un agent cytotoxique suivi d'une embolisation de l'artère nourricière du carcinome hépatocellulaire. Ceci permet d'avoir à la fois un effet cytotoxique et un effet ischémique car la vascularisation tumorale est principalement artérielle contrairement au parenchyme hépatique vascularisé par le système portal. Pour cela, le radiologue interventionnel ponctionne l'artère fémorale puis cathétérise de façon sélective, après contrôle artériographique, la ou les artère(s) nourricière(s) de la tumeur pour injecter les agents. Plus le cathétérisme est sélectif, plus l'efficacité augmente et moindre est l'atteinte sur le parenchyme hépatique au pourtour(18).

Dans notre centre, 2 méthodes différentes de chimio-embolisation intra-artérielle ont été utilisées avec une efficacité équivalente sur la nécrose tumorale.

La première est la chimio-embolisation lipiodolée. Celle-ci consiste à injecter un agent cytotoxique, principalement la DOXORUBICINE, associé à du LIPIODOL,

une huile éthylique visqueuse permettant de transporter l'agent cytotoxique dans l'artère nourricière, puis à injecter un agent embolisant à base de gélatine.

La deuxième est la chimio-embolisation aux microparticules chargés avec un agent cytotoxique. Celle-ci consiste à injecter l'agent cytotoxique contenu dans des microsphères qui font office d'agent de transport et d'embolisation. Cette méthode a pour avantage vis-à-vis du LIPIODOL de limiter le passage de l'agent cytotoxique dans la circulation systémique et d'augmenter ainsi la tolérance. Dans notre centre, 2 agents cytotoxiques ont été utilisés. Initialement, l'agent utilisé pour ce geste était la DOXORUBICINE, appelé ainsi DEBDOX. Plus récemment, une nouvelle molécule est apparue sur le marché, l'IDARUBICINE, appelée DEBIDA.

A la fin du geste, une artériographie était réalisée afin de vérifier la bonne fixation du produit. Les patients étaient par la suite surveillés en hospitalisation puis la sortie était autorisée le lendemain après contrôle de la fonction hépatique.

L'efficacité était évaluée par un scanner abdomino-pelvien injecté selon les critères RECIST 1.1 à 6 semaines du geste. La chimio-embolisation était considérée comme un succès en cas de 100% de nécrose tumorale. Une réponse satisfaisante était considérée à partir de 75% de nécrose. En cas de résultat non satisfaisant, cette procédure pouvait être répétée plusieurs fois. L'échec était statué en RCP en cas d'absence de réponse complète ou satisfaisante après plusieurs séances, de progression tumorale ou d'apparition de contre-indication à la chimio-embolisation comme par exemple l'apparition d'une fistule vasculaire intra-hépatique ou la dégradation de la fonction hépatique.

### 2.3.4 Suivi des patients

Les patients étaient revus systématiquement à 6 semaines du geste avec un bilan biologique et une imagerie de contrôle, TDM abdominopelvien ou IRM hépatique, par le chirurgien hépatique ou par l'hépatologue. Puis le suivi a été réalisé de façon standardisée tous les 3 à 4 mois les 2 premières années puis tous les 6 mois avec un bilan biologique et une imagerie systématique.

En cas de nécessité de nouvelle séance de chimio-embolisation, le patient était revu systématiquement à 6 semaines du geste.

Concernant la récurrence tumorale, celle-ci était définie comme la réapparition d'une zone hypervasculaire avec wash-out à l'imagerie après un traitement initial considéré comme complet. En cas de récurrence, le dossier du patient était de nouveau discuté lors de notre RCP des tumeurs hépatiques afin d'acter une prise en charge thérapeutique qui pouvait être soit un traitement curatif (résection hépatique, transplantation hépatique, thermodestruction par radiofréquence ou micro-ondes, Cyberknife), un traitement palliatif (chimio-embolisation intra-artérielle, thérapie ciblée) ou un traitement symptomatique. Cette décision se faisait en fonction de la localisation de la récurrence, intra et/ou extra-hépatique, ainsi que la fonction hépatique et l'état général du patient.

La date de début du suivi était définie comme la date de la chirurgie ou de la 1<sup>ère</sup> séance de chimio-embolisation intra-artérielle. La fin du suivi était définie comme la date des dernières nouvelles ou la date de décès du patient.

## **2.4 Objectifs et critères de jugements**

### 2.4.1 Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la survie globale de la résection chirurgicale par rapport à la chimio-embolisation intra-artérielle pour le traitement du CHC unifocal de plus de 5cm sur foie de cirrhose.

### 2.4.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient :

- D'évaluer la survie sans récurrence de la résection chirurgicale par rapport à la chimio-embolisation intra-artérielle pour le traitement du CHC unifocal de plus de 5cm sur foie de cirrhose.
- De déterminer les facteurs pronostiques de la résection hépatique et de la chimio-embolisation intra-artérielle pour le CHC de plus de 5cm.
- De comparer la morbi-mortalité post-procédure des patients traités par résection hépatique et par chimio-embolisation intra-artérielle pour le CHC de plus de 5cm.
- De comparer l'impact de la procédure sur la fonction hépatique lors de la consultation post-procédure pour le CHC de plus de 5cm.
- D'évaluer la gestion thérapeutique des traitements oncologiques proposés en cas de récurrence hépatique pour le CHC de plus de 5cm.
- De comparer en fonction de la taille de la lésion (« CHC moins de 5cm » versus « CHC de 5cm ou plus ») :
  - La survie globale et la survie sans récurrence de la résection chirurgicale et de la chimio-embolisation intra-artérielle.
  - La morbidité post-procédure.

### 2.4.3 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la survie globale actuarielle à 3 et 5 ans.

### 2.4.4 Critères de jugements secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient :

- La survie sans récurrence actuarielle à 3 et 5 ans.
- L'impact pronostique sur la survie globale et sans récurrence par les variables décrites ci-dessus.
- La morbidité et mortalité post-procédure selon Clavien Dindo à 3 mois, la durée cumulée d'hospitalisation.
- La fonction hépatique à la consultation post-procédure à l'aide du score de CHILD-PUGH et MELD.
- Le choix de traitement après récurrence.
- La comparaison en fonction de la taille « moins de 5cm » et « de 5cm ou plus » :
  - La survie globale et sans récurrence actuarielle à 3 et 5 ans
  - La morbidité et mortalité post-procédure selon Clavien Dindo à 3 mois

## **2.5 Analyses statistiques**

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les caractéristiques des patients ont été décrites selon le type de traitement (résection chirurgicale versus chimio-embolisation) et comparés entre les 2 groupes à l'aide du test du Chi-deux (ou le test exact de Fisher en cas d'effectif théorique  $< 5$ ) pour les variables qualitatives et du test t de Student (ou U de Mann-Whitney en cas de distribution non gaussienne) pour les variables quantitatives.

La survie globale et la survie sans récurrence des patients ayant une grosse tumeur ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées entre les 2 groupes de traitement à l'aide d'un modèle de Cox à risques proportionnels (avant et après ajustement sur l'âge et le score Charlson (facteurs de confusions prédéfinis)). Le risque de complication post-procédure a été comparé entre les 2 groupes à l'aide d'un modèle de régression logistique. Le score Clavien Dindo, la durée de séjour cumulée et les scores post-procédure (CHILD PUGH, MELD et ECOG) ont été comparés entre les 2 groupes à l'aide du test U de Mann-Whitney.

L'impact de la taille de la tumeur sur l'association entre le traitement et la survie globale et la survie sans récurrence (avant et après ajustement sur l'âge et le score Charlson) a été testé en incluant un terme d'interaction dans le modèle de Cox. L'impact de la taille de la tumeur sur l'association entre le traitement et le risque de complication post-procédure a été également évalué en incluant un terme d'interaction dans le modèle de régression logistique.



La recherche des facteurs associés à la survie globale et à la survie sans récurrence a été réalisée à l'aide de modèles de Cox à risques proportionnels univariés.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

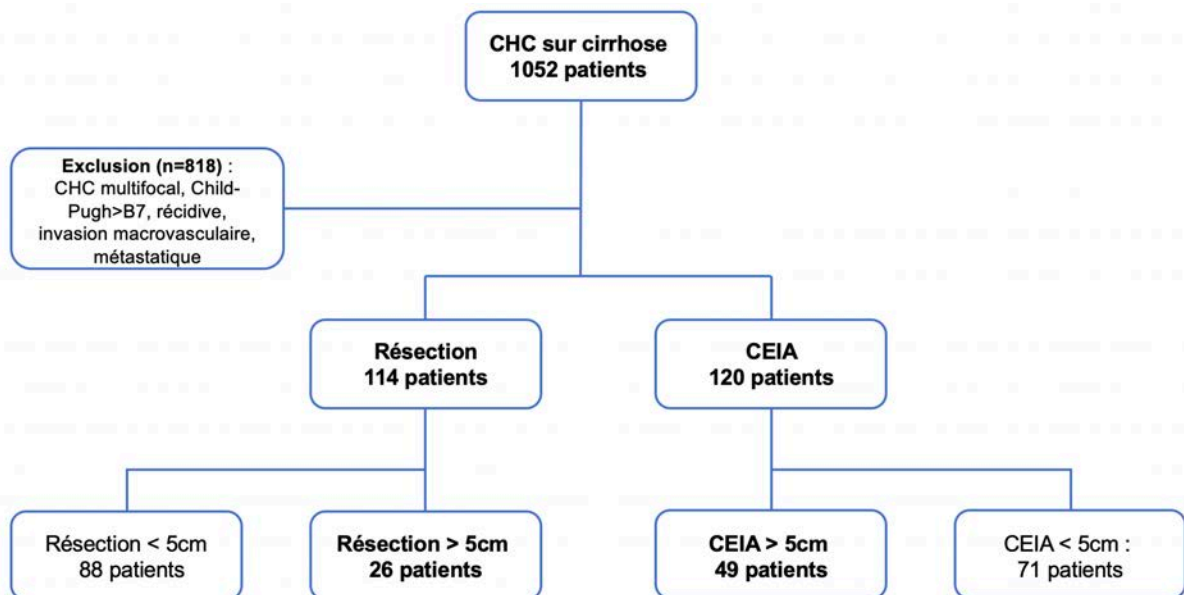
### 3. RESULTATS

#### 3.1 Analyse descriptive de la population

##### 3.1.1 Données démographiques

Nous avons inclus 1052 patients présentant un carcinome hépatocellulaire sur foie de cirrhose dans notre population. Après exclusion des patients selon nos critères d'exclusion, notre population finale comportait 114 patients dans le groupe « Résection », dont 26 patients présentant un CHC de 5cm ou plus, et 120 patients dans le groupe « Chimioembolisation intra-artérielle », dont 49 patients avec un CHC de 5cm ou plus (Figure 2).

**Figure 2 : Flowchart**



Les caractéristiques démographiques sont décrites dans le Tableau 1. La population comportait principalement des hommes avec un âge médian globalement similaire entre les deux groupes à 67 ans dans le groupe « CEIA » et 64 ans dans le groupe « Résection ». Le score de Charlson était également similaire entre les deux groupes avec une médiane à 7, mais on notait une différence dans le score de performance ECOG avec plus de patients présentant un score à 0 dans le groupe « Résection », donc ayant un état général mieux conservé ( $p = 0,025$ ).

La majorité des patients présentait une consommation excessive d'alcool, sevrée le plus souvent. Ainsi, l'étiologie principale de la cirrhose hépatique était la consommation d'alcool avec 73,5% dans le groupe « CEIA » et 68% dans le groupe « Résection » ( $p = 0,12$ ), suivi par les virus de l'hépatite B et/ou C et la NASH. La majorité des patients présentant une hépatite C avait reçu un traitement antiviral.

A l'inclusion, les patients dans le groupe « Résection » présentaient une meilleure fonction hépatique avec principalement un score de CHILD PUGH à A5 dans 88,5% des cas contre 61,2% dans le groupe « CEIA » ( $p=0,014$ ), ainsi qu'un score de MELD médian à 7 contre 9 dans le groupe « CEIA » ( $p = 0,017$ ). Les patients réséqués n'avaient pas d'antécédents de décompensation cirrhotique, contrairement aux patients dans le groupe « CEIA » qui eux ont présenté dans le passé dans 16,3% des cas une décompensation œdémato-ascitique, dans 6,1% des cas une hémorragie digestive et dans 10,2% des cas un ictère cutanéomuqueux.

Concernant les données sur le carcinome hépatocellulaire, les 2 groupes étaient globalement comparables avec une tumeur légèrement plus grande dans le groupe « Résection » avec une taille médiane à 71mm contre 62mm dans le groupe « CEIA ». La lésion était moins souvent découverte fortuitement que par dépistage ou suite à

des symptômes. Finalement, l'alphafoetoprotéine médiane était de 7,2 (4,2 ; 25.0) dans le groupe « Résection » et de 8.0 (3,5 ; 61.0) dans le groupe « CEIA ».

**Tableau 1 : Caractéristiques démographiques des patients selon les groupes (les données sont exprimées en nombre (%) ou médianes)**

		CEIA > 5cm N=49	Résection > 5cm N=26	P
Homme		40 (81.6)	23 (88.5)	0,19
Age		67.0 (61.0 ; 74.0)	64.0 (60.0 ; 70.0)	0,17
IMC		25.7 (22.9 ; 33.0)	28.7 (24.8 ; 32.8)	0,19
Score Charlson		7.0 (6.0 ; 8.0)	7.0 (7.0 ; 8.0)	0,21
ECOG	0	29 (59.2)	22 (84.6)	0,025
	1	16 (32.7)	4 (15.4)	-
	2	4 (8.2)	-	-
Alcool	Sevré	28 (57.1)	13 (50.0)	0,74
	Non sevré	16 (32.7)	9 (34.6)	0,17
	Non	5 (10,2)	4 (15,4)	-
Tabagisme	Sevré	19 (38.8)	15 (60.0)	0,033
	Non sevré	5 (10.2)	5 (20.0)	0,69
	Non	25 (51.0)	5 (20,0)	-
Étiologie cirrhose	Alcool	36 (73.5)	17 (68.0)	0,12
	Virale	3 (6.1)	4 (16.0)	-
	NASH	2 (4.1)	3 (12.0)	-
	Hémochromatose	1 (2.0)	1 (4.0)	-
	Mixte	7 (14.3)	-	-
Antécédent de décompensation œdémato-ascitique		8 (16.3)	-	0,62

Antécédent d'encéphalopathie		-	-	-
Antécédent d'hémorragie digestive		3 (6.1)	-	-
Antécédent d'ictère cutanéomuqueux		5 (10.2)	-	-
Varices oesophagiennes		16 (38.1)	4 (22.2)	0,35
Nombre de gradient de pression réalisé		8 (16.3)	12 (46.2)	-
Valeur de gradient de pression (mmHg)		9.0 (6.8 ; 11.0)	7.0 (4.5 ; 8.5)	0,67
Fibroscan (kPa)		21.3 (21.0 ; 27.0)	17.9 (12.0 ; 24.0)	-
CHILD PUGH	A5	30 (61.2)	23 (88.5)	0,014
	A6	13 (26.5)	2 (7.7)	-
	B7	6 (12.2)	1 (3.8)	-
MELD		9.0 (7.0 ; 10.0)	7.0 (6.0 ; 8.0)	0,017
Découverte	Fortuite	13 (26.5)	9 (34.6)	0,47
	Dépistage	18 (36.7)	11 (42.3)	0,29
	Symptôme	18 (36.7)	6 (23.1)	-
Taille du CHC en imagerie (mm)		62.0 (51.0 ; 70.0)	71.0 (57.0 ; 101.0)	-
Localisation hépatique droite		34 (69.4)	14 (53.8)	-
AFP		8.0 (3.5 ; 61.0)	7.2 (4.2 ; 25.0)	0,74
Score AFP		3.0 (1.0 ; 4.0)	4.0 (1.0 ; 4.0)	-

### 3.1.2 Données des traitements

Concernant la chimio-embolisation intra-artérielle, 24,5% ont reçu une CEIA lipiodolée et 75,5% une CEIA chargée aux microparticules. Six patients étaient en traitement d'attente de transplantation avec 2 transplantations finalement réalisées et 4 patients récusés devant une progression tumorale. Il a été réalisé une seule séance de CEIA chez 23 patients, 2 séances chez 17 patients et plus de 2 séances chez 9 patients. Chez 21 patients (42,9%), le traitement a été considéré comme un succès avec une réponse satisfaisante selon les critères de RECIST 1.1 (>75% de nécrose tumorale).

Concernant la résection, celle-ci a été réalisée chez 20 patients par laparotomie et chez 6 patients par coelioscopie dont une laparo-convertie pour hémorragie. La durée médiane était de 270 minutes et les pertes sanguines médianes étaient estimées à 800ml nécessitant chez 2 patients une transfusion sanguine. Le geste réalisé était pour tous les patients une résection anatomique selon la segmentation de Couinaud. Seulement 4 patients ont été opérés par unisegmentectomie et 22 patients par une résection hépatique plus importante (7 par lobectomie gauche, 3 par hépatectomie gauche, 4 par hépatectomie droite, 2 par lobectomie droite et 6 par segmentectomies multiples). A noter que chez un patient la résection n'était macroscopiquement pas complète du fait d'une difficulté à délimiter la tumeur en peropératoire (Tableau 2).

**Tableau 2 : Caractéristiques des traitements des patients selon les groupes (les données sont exprimées en nombre (%) ou médianes)**

		CEIA > 5cm N=49	Résection > 5cm N=26
Méthode de CEIA	Lipiodolée	12 (24.5)	-
	Microparticules chargées	37 (75.5)	-
Nombre de séances	1	23 (46.9)	-
	2	17 (34.7)	-
	>2	9 (18.4)	-
Résultat	Succès	21 (42.9)	-
	Echec	26 (53.1)	-
	Décédé	2 (4.1)	-
CEIA en attente de transplantation		6 (12.2)	-
Transplantation réalisée		2 (4.1)	-
Voie d'abord chirurgicale	Cœlioscopie	-	6 (23.1)
	Laparotomie	-	20 (76.9)
Conversion		-	1 (3.8)
Durée opératoire (min)		-	270.5 (203.0 ; 347.0)
Pertes sanguines (ml)		-	800.0 (400.0 ; 1000)
Transfusion sanguine		-	2 (7.7)
Résection anatomique		-	26 (100.0)
	Unisegmentectomie	-	4 (15,4%)
	Hépatectomie droite	-	4 (15,4%)
	Lobectomie droite	-	2 (7,7%)
	Hépatectomie gauche	-	3 (11,5%)
	Lobectomie gauche	-	7 (26,9%)
	Segmentectomies multiples	-	6 (23,1%)
Clampage pédicule hépatique		-	23 (88.5)

Durée clampage hépatique (min)	-	44.0 (31.0 ; 65.0)
Résection macroscopique complète	-	25 (96.2)

### 3.1.3 Données anatomopathologiques

Les caractéristiques anatomopathologiques sont décrites dans le Tableau 3. Trois patients avaient une limite chirurgicale microscopiquement atteinte R1. La tumeur était le plus souvent moyennement différenciée (83,3%) avec l'absence d'emboles vasculaires (61,5%), l'absence de rupture de capsule tumorale (96,2%) et l'absence d'engainement péri nerveux (100%). La marge minimale médiane était de 10,5mm.

**Tableau 3 : Caractéristiques anatomopathologiques des patients réséqués (les données sont exprimées en nombre (%) ou médianes)**

		Résection > 5cm N=26
Atteinte des limites chirurgicales	Atteinte microscopique	3 (11.5)
	Limites saines	23 (88.5)
Différenciation	Bien	2 (8.3)
	Moyen	20 (83.3)
	Peu	2 (8.3)
Embole vasculaire		10 (38.5)
Engainement péri nerveux		-
Rupture capsulaire		1 (3.8)
Marge minimale (mm)		10.5 (3.0 ; 13.0)



### 3.2 Objectif primaire : analyse uni et multivariée de la survie globale

La durée moyenne de suivi dans notre étude était de 36,8 mois +/- 26,4 mois.

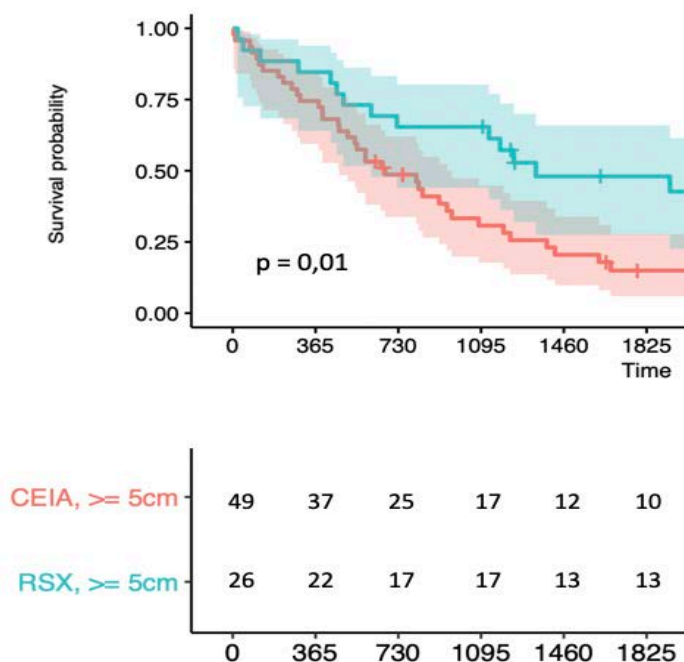
Concernant les décès, 41 patients dans le groupe « CEIA » (83,7%) et 17 patients dans le groupe « Résection » (65,4%) sont décédés au cours du suivi avec une médiane de survie globale respectivement à 21,6 mois et 40,8 mois. La progression tumorale était la cause la plus fréquente de décès dans les deux groupes (58,5% dans « CEIA » et 58,8% dans « Résection »), suivie par la décompensation cirrhotique dans le groupe « CEIA » avec 7,3%. Il est intéressant de noter qu'il n'y avait pas de décès par décompensation chez les patients réséqués. Les décès dus aux complications post-procédures étaient plus rares (Tableau 4).

**Tableau 4 : Décès et causes de décès (les données sont exprimées en nombre (%))**

	CEIA > 5cm N=41	Résection > 5cm N=17	P
Décès	41 (83,7)	17 (65,4)	-
Progression tumorale	24 (58,6)	10 (58,8)	0,02
Décompensation cirrhotique	3 (7,3)	-	0,99
Complication post-procédure	1 (2,4)	1 (5,9)	0,42
Médicale	-	1 (5,9)	0,99
Inconnue	13 (31,7)	5 (29,4)	0,09
Survie globale (années)	1,8 (1,0 ; 3,3)	3,4 (1,3 ; 5,8)	0,01

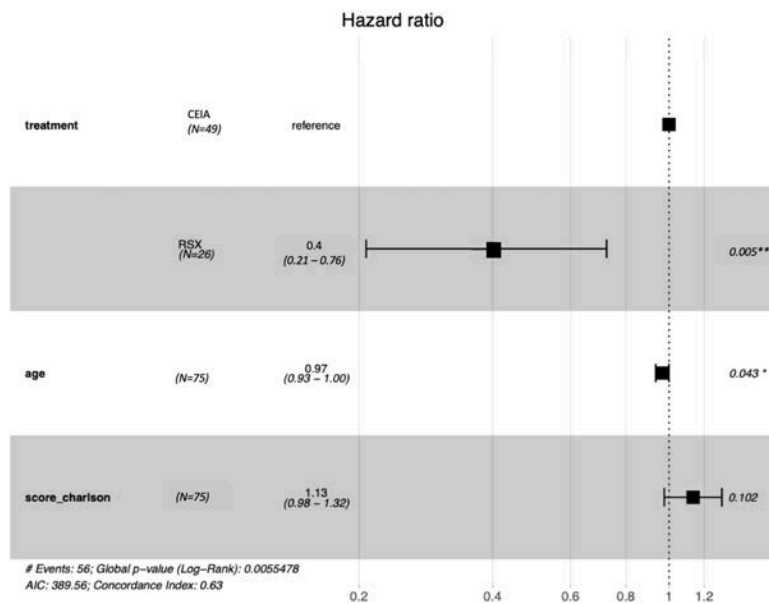
La survie globale était pour les 2 groupes confondus à 44% à 3 ans et 26,3% à 5 ans. En analysant les 2 groupes séparément, on notait une meilleure survie dans le groupe « Résection » avec une survie globale à 65,4% à 3 ans et à 48% à 5 ans contre 31,4% à 3 ans et 14% à 5 ans dans le groupe « CEIA ». Après analyse univariée, il existait une différence significative avec une meilleure survie globale dans le groupe « Résection » (HR : 0,44 ; IC95% : 0,23 – 0,83, p = 0,01) (Figure 3). Cette différence significative persistait en faveur du groupe « Résection » après ajustement sur les facteurs de confusion « âge » et « score de Charlson » avec un HR à 0,4 (IC95% : 0,21 – 0,76, p = 0,005) (Figure 4).

**Figure 3 : Courbes de la survie globale**



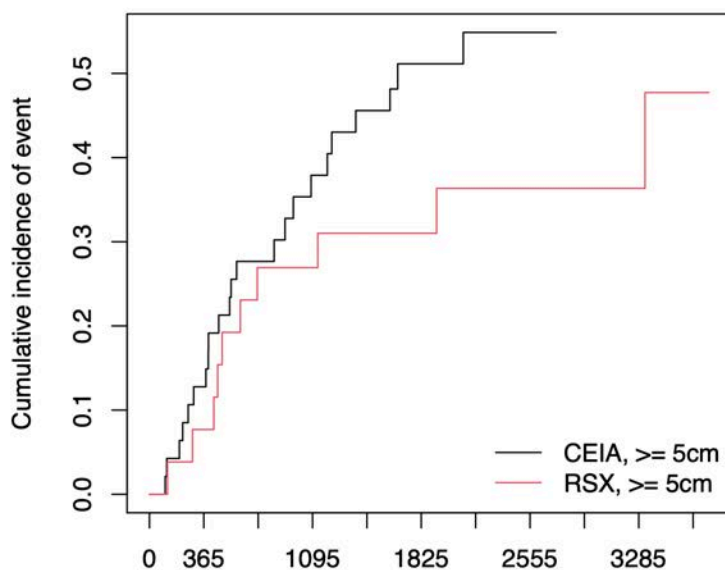
\*courbes avec leur intervalle de confiance à 95%

**Figure 4 : Hazard ratio de la survie globale après analyse multivariée**



La figure 5 illustre la différence en incidence cumulée des décès par progression entre les deux groupes et démontre qu'il y en avait plus dans le groupe « CEIA ». En analyse uni puis multivariée, la progression tumorale était la seule cause de décès qui était significative (HR à 0,4 ; p = 0,02) avec moins de décès chez les patients réséqués.

**Figure 5 : Décès par progression**



### 3.3 Objectifs secondaires : analyse uni et multivariée

#### 3.3.1 Analyse de la survie sans récurrence

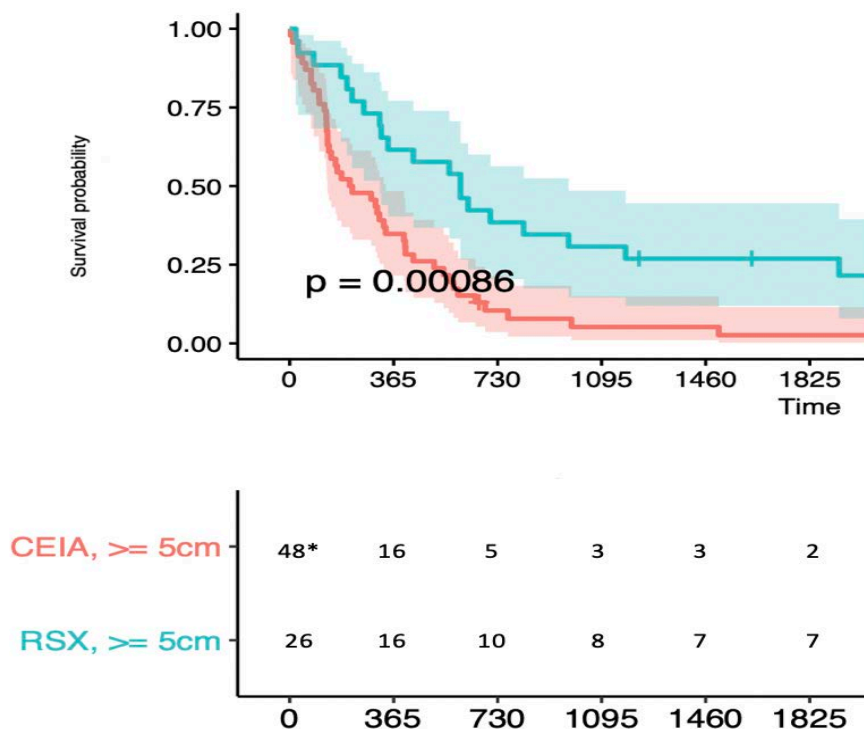
Concernant la récurrence tumorale, 40 patients dans le groupe « CEIA » et 18 patients dans le groupe « Résection » ont présenté une récurrence avec majoritairement une récurrence hépatique (94,9% et 83,3%). La localisation de la récurrence hépatique différait selon les groupes avec une récurrence chez 23 patients dans le groupe « CEIA » plutôt localisée au contact de l'ancien site de tumeur et chez 13 patients dans le groupe « Résection » à distance du site tumoral. La médiane de survie sans récurrence était de 7,2 mois dans le groupe « CEIA » et de 19,2 mois dans le groupe « Résection » (Tableau 5).

**Tableau 5 : Suivi oncologique (les données sont exprimées en nombre (%))**

		CEIA > 5cm N=49	Résection > 5cm N=26	P
Récurrence		40 (81.6)	18 (69.2)	-
1 <sup>ère</sup> récurrence localisation	Hépatique	37 (94.9)	15 (83.3)	-
	Extra-hépatique	-	-	-
	Les deux	2 (5.1)	3 (16.7)	-
1 <sup>ère</sup> récurrence hépatique localisation	A distance	14 (37.8)	13 (86.7)	-
	Locale	23 (62.2)	2 (13.3)	-
Nombre de récurrences		1.0 (1.0 ; 1.0)	1.0 (0.0 ; 1.0)	-
Survie sans récurrence (années)		0.6 (0.3 ; 1.3)	1.6 (0.7 ; 3.4)	0,0008

La survie sans récurrence de nos 2 groupes confondus était à 14,4% à 3 ans et à 11,3% à 5 ans. Celle-ci était, comme la survie globale, meilleure dans le groupe « Résection » (30,8% à 3 ans et 26,9% à 5 ans) par rapport au groupe « CEIA » (5% à 3 ans et 2,5% à 5 ans). Après analyse univariée, on notait une survie sans récurrence significativement meilleure dans le groupe « Résection » par rapport au groupe « CEIA » (HR : 0,39 ; IC95% : 0,22 – 0,67,  $p = 0,0008$ ) (Figure 6). L'analyse multivariée était concordante avec une différence significative en faveur de la résection hépatique (HR : 0,34 ; IC95% : 0,19 – 0,60,  $p = 0,0002$ ).

**Figure 6 : Courbes de la survie sans récurrence**



\*nombre de patients analysés dans le groupe CEIA avec 1 perdu de vue ; courbes avec leur intervalle de confiance à 95%

### **3.3.2 Analyse des facteurs pronostiques**

Le tableau 6 résume les analyses univariées selon le modèle de Cox des facteurs pronostiques potentiels sur la survie globale et sans récurrence. Nous avons évalué l'impact de la fonction hépatique (CHILD PUGH et MELD), de l'AFP, de la taille tumorale, de l'âge du patient et de l'étiologie de la cirrhose sur la survie. Une valeur d'AFP supérieure à 400ng/ml était le seul facteur de mauvais pronostic significatif impactant la survie globale avec un HR à 2,52 (IC95% : 1,15 – 5,54 ; p = 0,02), mais n'avait pas d'impact significatif sur la survie sans récurrence.

Une analyse complémentaire évaluant l'impact des embolies vasculaires sur la survie des patients résectionnés a été réalisée. Il n'existait pas d'impact significatif sur la survie globale (HR à 1,8, IC95% : 0,60 – 5,38 ; p = 0,29), ni sur la survie sans récurrence (HR à 1,28, IC95% : 0,50 – 3,27 ; p = 0,6).

**Tableau 6 : Analyse des facteurs pronostiques**

	Survie globale	Survie sans récurrence
	HR (IC95%)	HR (IC95%)
CHILD PUGH (A6/B7 vs. A5)	1,48 (0,84 – 2,63) p = 0,18	1,36 (0,79 – 2,34) p = 0,26
MELD (par unité)	0,97 (0,86 – 1,1) p = 0,68	0,97 (0,88 – 1,07) p = 0,6
AFP (<14 vs. 14-400)	1,63 (0,85 – 3,12) p = 0,14	0,92 (0,49 – 1,72) p = 0,8
AFP (<14 vs. >400)	<b>2,52 (1,15 – 5,54)</b> <b>p = 0,02</b>	2,36 (1,14 – 4,89) p = 0,054
Taille tumorale (par mm)	0,86 (0,68 – 1,09) p = 0,2	0,83 (0,66 – 1,04) p = 0,1
Âge (par tranche de 10ans)	0,87 (0,63 – 1,2) p = 0,39	0,97 (0,73 – 1,28) p = 0,8
Etiologie de la cirrhose (alcool vs. autre)	1,13 (0,61 – 2,08) p = 0,7	1,25 (0,72 – 2,19) p = 0,43

### **3.3.3 Analyse de la morbi-mortalité et de la fonction hépatique**

Dans notre population, 17 sur 26 patients (65,4%) dans le groupe « Résection » et 5 sur 49 patients (10,2%) dans le groupe « CEIA » ont présenté au moins une complication décrite dans le Tableau 7. Cette différence était significative avec un OR à 16,6 (IC95% : 4,87 – 56,76,  $p < 0,0001$ ).

Seulement 3 patients dans le groupe « Résection » ont présenté une insuffisance hépatocellulaire selon le critère 50-50. La complication la plus fréquente après résection hépatique était la collection profonde comprenant principalement le biliome avec une fréquence à 38,5% nécessitant chez 2 patients un drainage percutané, ainsi que les complications respiratoires (pneumopathie d'inhalation, encombrement bronchique etc.) chez 50% des patients. Les 2 seules complications rapportées dans le groupe « CEIA » étaient une collection au point de ponction et un encombrement bronchique. On recensait 2 décès à 3 mois dans chaque groupe.

Les patients réséqués avaient une durée médiane de séjour cumulée plus élevée (« Résection » à 9.0 jours et « CEIA » à 5.0 jours,  $p < 0,001$ ).

Concernant le suivi post-opératoire (Tableau 8), la majorité des patients présentait à la consultation de contrôle une fonction hépatique et un état général préservé (65% avec un CHILD A5, un MELD médian à 8 et 63% avec un ECOG à 0 dans le groupe « CEIA » et 65% avec un CHILD A5, un MELD médian à 6,5 et 84% avec un ECOG à 0 dans le groupe « Résection»). On ne mettait pas en évidence de différence significative dans le score de performance ECOG et le CHILD-PUGH entre les 2 groupes. Néanmoins, le MELD après geste était meilleur significativement dans le groupe « Résection » que dans le groupe « CEIA » (6.5 contre 8.0,  $p = 0,04$ ).



**Tableau 7 : Complications après traitement des patients (les données sont exprimées en nombre (%) ou médianes)**

		CEIA > 5cm N=49	Résection > 5cm N=26	P
Au moins une complication :		5	17	<0,0001
	-Insuffisance hépatocellulaire post-geste	-	3 (11.5)	-
	-Hémorragie post-geste	-	6 (23.1)	-
	-Fistule biliaire post-geste	-	2 (7.7)	-
	-Embolie gazeuse post-geste	-	1 (3.8)	-
	-Collection profonde post-geste	1 (2.0)	10 (38.5)	-
	-Reprise chirurgie	-	3 (11.5)	-
	-Drainage percutané	-	2 (7.7)	-
	-Complication thromboembolique	-	-	-
	-Complication respiratoire	1 (2.0)	13 (50.0)	-
Clavien Dindo	0	45 (91.8)	11 (42.3)	<0,001
	1	-	3 (11.5)	-
	2	2 (4.1)	5 (19.2)	-
	3	-	5 (19.2)	-
	5	2 (4.1)	2 (7.7)	-
	Réhospitalisation urgente	3 (6.1)	4 (15.4)	-
	Durée hospitalisation cumulée (jours)	5.0 (3.0 ; 6.0)	9.0 (7.0 ; 12.0)	<0,001

**Tableau 8 : Suivi post-opératoire (les données sont exprimées en nombre (%) ou médianes)**

		CEIA > 5cm N=49	Résection > 5cm N=26	P
CHILD PUGH post-geste	A5	26 (65.0)	13 (65.0)	0,96
	A6	8 (20.0)	3 (15.0)	-
	≥ B7	6 (15.0)	4 (20.0)	-
ECOG post-geste	0	29 (63.0)	21 (84.0)	0,09
	1	13 (28.3)	2 (8.0)	-
	2	3 (6.5)	2 (8.0)	-
	3	1 (2.2)	-	-
MELD post-geste		8.0 (7.0 ; 10.0)	6.5 (6.0 ; 8.0)	0,04

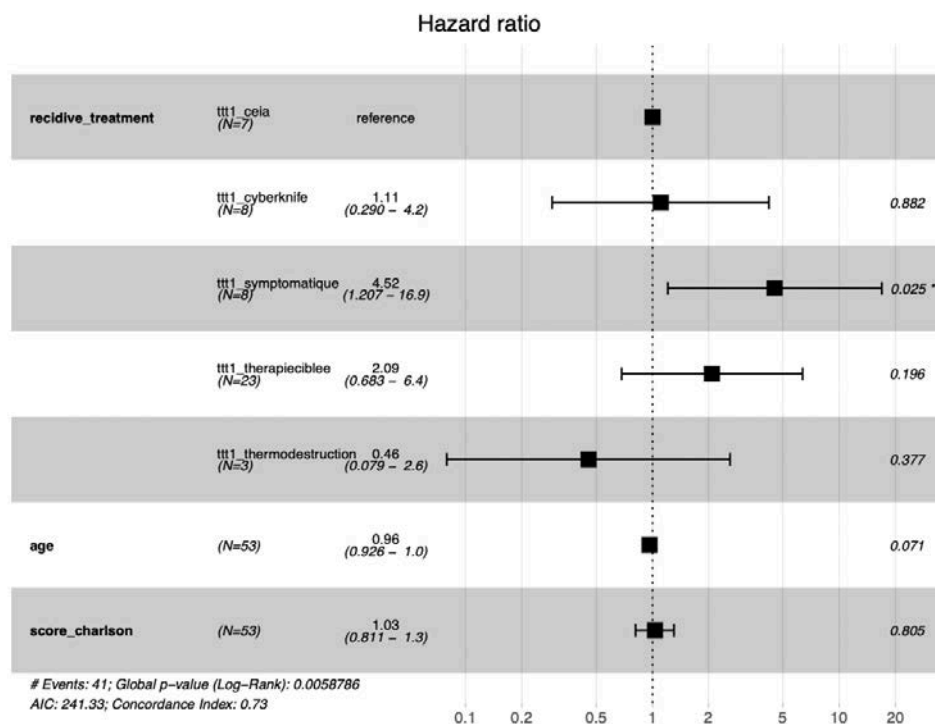
### 3.3.4 Analyse de la stratégie thérapeutique en cas de récurrence tumorale

Les patients ayant une première récurrence tumorale ont reçu principalement un traitement par thérapie ciblée (39,5% dans « CEIA » et 52,9% dans « Résection »). Dans le groupe « Résection » un seul patient a bénéficié d'une seconde résection et aucun d'une chimio-embolisation intra-artérielle. Inversement dans le groupe « CEIA », la chimio-embolisation était le second traitement le plus fréquent (23,7%) et aucun patient n'était éligible à la résection hépatique. Il y avait également plus de Cyberknife dans le groupe « CEIA » (18,4% versus 5,9%) et inversement plus de Thermodestruction dans le groupe « Résection » (17,7% versus 0%) (Tableau 9). Après analyse multivariée, on notait uniquement une amélioration de la survie chez les patients traités par thermodestruction, mais le résultat n'était pas significatif (HR 0,46 ; IC95 : 0,08 – 2,6,  $p = 0,38$ ) (Figure 7).

**Tableau 9 : Traitement réalisé après 1<sup>ère</sup> récidive**

	CEIA > 5cm N=38	Résection > 5cm N=17
Résection hépatique	-	1 (5,9)
Transplantation hépatique	-	1 (5,9)
Thermodestruction	-	3 (17,7)
Cyberknife	7 (18,4)	1 (5,9)
CEIA	9 (23,7)	-
Thérapie ciblée	15 (39,5)	9 (52,9)
Symptomatique	6 (15,8)	2 (11,8)
Décédé avant traitement	1 (2,6)	-

**Figure 7 : Hazard ratio en fonction du traitement réalisé après 1<sup>ère</sup> récidive, analyse multivariée**



### **3.3.5 Analyse complémentaire comparant les résultats entre les 2 cohortes « grosses tumeurs » et « petites tumeurs »**

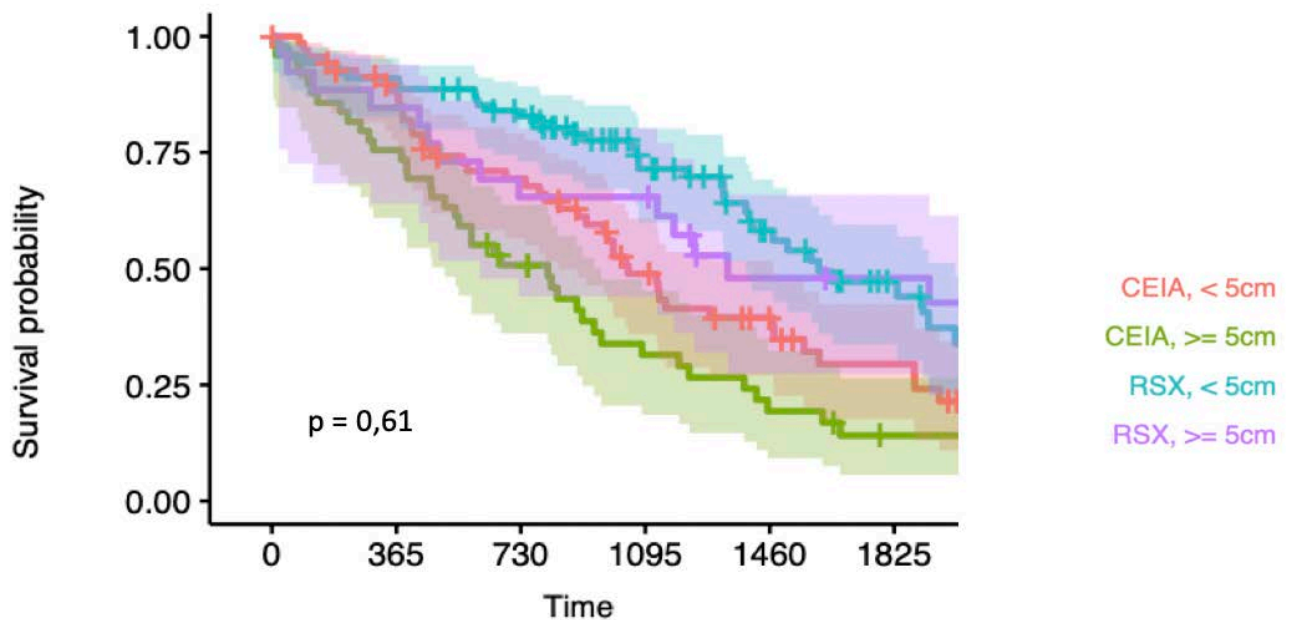
Finalement, nous avons réalisé une analyse secondaire afin de comprendre l'impact de la chirurgie sur notre cohorte de patients (« grosses tumeurs »). Pour cela, nous avons étudié l'impact de la taille de la tumeur sur l'efficacité du traitement en utilisant comme cohorte de contrôle des patients avec un CHC inférieur à 5cm sur foie de cirrhose (« petites tumeurs ») qui comprenait 88 patients réséqués et 71 patients traités par chimio-embolisation intra-artérielle.

Concernant l'impact sur la survie globale, notre cohorte « grosses tumeurs » avait pour rappel une survie globale à 48% à 5 ans dans le groupe « Résection » et de 14% à 5 ans dans le groupe « CEIA ». Dans la cohorte « petites tumeurs » la survie globale était de 47% à 5 ans dans le groupe « Résection » et de 29% à 5 ans dans le groupe « CEIA ». Après comparaison des Hazard Ratio des 2 cohortes, la taille n'avait pas d'impact significatif sur la survie globale (HR « grosses tumeurs » : 0,44 ; IC95% : 0,23 – 0,84 contre HR « petites tumeurs » : 0,54 ; IC95% : 0,34 – 0,85 ; p = 0,61, Figure 8). Ce résultat restait non significatif après ajustement (HR « grosses tumeurs » : 0,41 ; IC95% : 0,21 – 0,77 contre HR « petites tumeurs » : 0,53 ; IC95% : 0,33 – 0,84 ; p = 0,5).

Néanmoins, la survie sans récurrence était impactée de façon significative par la taille tumorale avec un risque de récurrence plus important pour les tumeurs de grande taille (HR « grosses tumeurs » : 0,39 ; IC95% : 0,22 – 0,68 contre HR « petites tumeurs » : 0,75 ; IC95% : 0,52 – 1,10 ; p = 0,05). Les résultats étaient similaires lors de l'analyse multivariée (HR « grosses tumeurs » : 0,34 ; IC95% : 0,19 – 0,60 contre HR « petites tumeurs » : 0,76 ; IC95% : 0,52 – 1,11 ; p = 0,02).

Concernant l'impact de la taille sur les complications post-procédures, celle-ci ne jouait pas de rôle significatif avec un HR « grosses tumeurs » à 16,62 (IC95% : 4,86 – 56,77) et un HR « petites tumeurs » à 17,53 (IC95% : 5,88 – 52,23),  $p = 0,95$ .

**Figure 8 : Courbes de la survie globale en fonction du traitement et de la taille tumorale**



\*courbes avec leur intervalle de confiance à 95%

#### **4. DISCUSSION**

Cette étude monocentrique du CHU de Lille, ayant comme objectif principal la comparaison de la survie globale entre la résection hépatique et la chimio-embolisation intra-artérielle chez des patients ayant un CHC de plus de 5cm sur foie de cirrhose, met en évidence une différence significative de la survie globale en faveur de la résection hépatique dans l'analyse uni et multivariée. La survie globale dans le groupe « Résection » était de 48% à 5 ans contre 14% à 5 ans dans le groupe « CEIA » (HR à 0,4 ; IC95% : 0,21 – 0,76,  $p = 0,005$ ). L'analyse uni et multivariée de la survie sans récurrence, qui était évaluée comme un des objectifs secondaires, met également en évidence une meilleure survie significative dans le groupe « Résection » (26,9% contre 2,5% à 5 ans ; HR : 0,34 ; IC95% : 0,19 – 0,60,  $p = 0,0002$ ).

Devant le faible nombre de patients inclus dans nos deux cohortes et afin de diminuer l'effet des facteurs de confusion, nous avons ajusté lors de l'analyse multivariée sur l'âge et le score de Charlson permettant ainsi d'avoir deux groupes comparables sur l'état général qui fait partie des facteurs importants pour l'attribution du traitement. Après ajustement, nos résultats restaient significatifs.

De plus, ces résultats sont en accord avec la littérature existante (Annexe 1), notamment une étude italienne récente de Famularo et al. de 2019 qui a comparé la survie globale et sans récurrence chez 226 patients en dehors des critères de Milan ayant reçu soit un traitement chirurgical soit une chimio-embolisation intra-artérielle(19). Les résultats ont montré une amélioration significative de la survie sans récurrence chez les patients réséqués (15,3% à 5 ans pour la résection et 0,2% à 5 ans pour la CEIA), mais par contre pas de différence dans la survie globale. Il est intéressant de noter que le choix de traitement n'a pas influencé la survie globale, contrairement à la

fonction hépatique préopératoire(19). Ces résultats rejoignent ainsi ceux d'autres études en montrant que dans certains cas la fonction hépatique initiale, notamment en cas de CHILD B, jouait un rôle plus important dans la cause de décès que le type de traitement(20)(21). Néanmoins l'étude de Famularo et al. incluait toutes les tumeurs y compris les CHC multifocaux ainsi que des patients non cirrhotiques. Dans notre étude, la cause la plus fréquente de décès n'était finalement pas la dégradation de la fonction hépatique, mais la progression tumorale avec significativement plus de décès par progression dans le groupe « CEIA ». Une méta-analyse récente de 2019, qui a analysé 31 études comparant la résection hépatique à la chimio-embolisation chez des patients classés BCLC B, a également démontré une meilleure survie globale chez les patients réséqués (43,2% contre 30,9%,  $p < 0,001$ ). Mais celle-ci incluait également les tumeurs multifocales(22). En s'intéressant plus aux tumeurs uniques de plus de 5cm, une méta-analyse de 2017, donc avant la nouvelle classification BCLC, a été réalisée avec l'inclusion de 4 études et 861 patients au total. Les auteurs ont mis en évidence une meilleure survie globale à 5 ans en faveur des patients réséqués. Ils concluaient déjà, qu'en l'absence de contre-indication à la chirurgie, la résection devait être considérée(23). Finalement, nos résultats soutiennent les guidelines de l'EASL sur la prise en charge des CHC. En effet, afin de souligner nos résultats, nous avons réalisé une analyse complémentaire, comparant ces résultats avec ceux d'une cohorte « petites tumeurs » incluant les tumeurs uniques de moins de 5cm. Comme attendu, dans cette cohorte, la résection rapportait de meilleurs résultats sur la survie que la chimio-embolisation. Après comparaison de ces 2 cohortes, la taille n'avait pas d'impact significatif sur les résultats de la survie globale, même après ajustement. Néanmoins, nous devons prendre en compte que notre cohorte « Résection » était de petite taille et qu'il soit possible, que seulement des patients sélectionnés sur l'état

général et sur la fonction hépatique ont pu bénéficier d'une résection hépatique. Donc, sous réserve de patients sélectionnés, la survie globale peut être améliorée quelle que soit la taille de la tumeur et la limite de 5cm ne devrait pas être considérée comme une limite pour la résection.

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés plus spécifiquement aux patients avec cirrhose. La cause la plus fréquente dans notre population était la consommation d'alcool chronique sevrée ou non sevrée. Comme supposé, les patients inclus dans le groupe « CEIA » présentait une cirrhose plus avancée avec notamment plus d'antécédents de décompensation cirrhotique et une fonction hépatique plus altérée que les patients réséqués. La fonction hépatique joue un rôle prépondérant dans la décision thérapeutique et peut avoir joué un rôle de facteur de confusion dans notre étude, car il est possible que certains patients traités par chimio-embolisation n'auraient pas été éligibles à la chirurgie. L'hypertension portale (HTP) est également un facteur pronostique majeur. En effet, une hypertension portale élevée augmente la morbi-mortalité post-opératoire et notamment le risque d'insuffisance hépatocellulaire(24). Actuellement les recommandations préconisent comme cut-off un gradient de pression à 10mmHg, car considéré comme facteur de mauvais pronostic au-delà(5)(25). Dans notre étude, on note un gradient de pression médian plus faible dans le groupe « Résection » à 7.0mmHg (IQR : 4,5 ; 8,5) que dans le groupe « CEIA » à 9.0mmHg (IQR : 6.8 ; 11.0). Néanmoins, dans la prise de décision d'une résection chirurgicale, l'importance du degré d'HTP est à considérer en association avec l'état du patient et également le geste chirurgical envisagé, afin de calculer le risque opératoire global(5)(16). Une étude chinoise avait comparé la résection à la CEIA chez des patients BCLC B avec une HTP cliniquement significative et avait démontré que la résection pour des patients sélectionnés était faisable avec



des bénéfiques en termes de survie et une morbi-mortalité comparable(26). Dans ce sens, une autre étude, comparant la résection sur cirrhose et sur foie sain pour des CHC de plus de 5cm, concluait que la cirrhose hépatique n'impactait pas significativement la survie globale et sans récurrence et la morbi-mortalité post-opératoire(27). Enfin, nos résultats mettent en évidence une morbidité acceptable avec seulement 11,5% d'insuffisance hépatocellulaire post-opératoire dans le groupe « Résection », et une fonction hépatique ainsi qu'un état général comparables entre nos deux groupes à distance du geste. Ceci montre que la présence d'une cirrhose même associée à une hypertension portale significative ne devrait pas être vue comme une contre-indication trop rapidement, mais devrait bénéficier d'un bilan préopératoire en vue d'une possible résection hépatique.

Notre étude s'est intéressée plus spécifiquement aux tumeurs uniques de 5cm ou plus. Le groupe « Résection » avait des tumeurs plus volumineuses que le groupe « CEIA » avec une taille médiane de 71mm versus 62mm. La place de la chirurgie pour le carcinome hépatocellulaire unique de plus de 5cm sur foie cirrhotique a été longtemps controversée dans la littérature. Le traitement de celui-ci a été longtemps la chimio-embolisation intra-artérielle, car étant considéré en dehors des critères de Milan et donc non accessible à un traitement curatif. Certains auteurs proposaient même de créer une sous-classe BCLC AB, car ces tumeurs avaient un moins bon pronostic que les tumeurs BCLC A mais pouvaient quand même bénéficier en termes de survie de la résection hépatique(9). Les APASL guidelines de 2017 sont similaires aux guidelines de l'EASL. Les auteurs affirment également que la résection hépatique peut être proposée pour les CHC uniques de n'importe quelle taille si la fonction hépatique est conservée ainsi qu'un volume hépatique restant suffisant (ce qui correspond à 40% du volume hépatique total)(28). Le but étant de minimiser la morbi-mortalité post-

opératoire dont principalement l'insuffisance hépatocellulaire. A l'opposé, il est intéressant de noter que les guidelines américaines AASLD de 2018 continuent à recommander seulement la résection pour les tumeurs entrant dans les critères de Milan. Les auteurs concèdent néanmoins que l'éligibilité d'un patient à une résection hépatique varie entre les différentes études et qu'il est donc difficile d'en définir une précisément(29). Plusieurs études, en accord avec la nôtre, ont démontré de bons résultats de la résection hépatique malgré une taille tumorale supérieure à 5cm. Notamment, une étude japonaise réalisée en 2014, évaluant l'impact de la taille tumorale sur la survie, avait mis en évidence de bons résultats en termes de survie globale pour les tumeurs de plus de 5cm après résection. En revanche, leur population d'étude était différente de la nôtre avec majoritairement des cirrhoses d'origine virale (VHB ou VHC) et également l'inclusion de patients non cirrhotiques(30). Finalement, une étude chinoise de 2016, comparant les tumeurs dans les critères de Milan et celles hors critères sur foie cirrhotique, a démontré une meilleure survie après résection des grosses tumeurs uniques comparée à la CEIA. Néanmoins, contrairement à notre étude, cette étude incluait aussi les CHC multinodulaires et classait ces tumeurs en tant que BCLC B(31).

Après analyse multivariée des facteurs pronostiques potentiels, nous avons identifié l'AFP supérieure à 400ng/ml comme seul facteur de mauvais pronostic de la survie globale ( $p = 0,02$ ). Le score CHILD PUGH et la cirrhose d'origine éthylique étaient également des facteurs de mauvais pronostic, mais n'étaient pas significatifs après analyse multivariée. Ce résultat est conforme avec plusieurs études ayant identifié l'AFP comme facteur pronostique(32)(33). Malheureusement d'autres facteurs pronostiques connus comme par exemple l'hypertension portale et les caractéristiques anatomopathologiques (marges de résection, rupture capsulaire, degré de

différentiation et nodules satellites) n'ont pas pu être évalués dans notre étude devant un effectif trop petit(6)(33)(34).

Le type de résection hépatique joue également un rôle important dans la prise en charge du CHC. La décision d'une résection anatomique emportant un ou plusieurs segments ou une résection non-anatomique comme la tumorectomie se discute en préopératoire et dépend de plusieurs critères, comme la taille tumorale, la localisation au sein du parenchyme hépatique, le contact avec les éléments vasculaires, l'état général du patient et la présence d'une cirrhose associée ou non à une hypertension portale significative. Dans notre étude, toutes nos résections pour les CHC de plus de 5cm étaient anatomiques, contrairement à la cohorte « petites tumeurs » où seulement 50% étaient anatomiques. Plusieurs études se sont penchées sur ce sujet dont une de Zhao et al. dont les résultats démontraient que la résection anatomique améliorerait la survie sans récurrence, mais n'avait pas d'impact significatif sur la survie globale(35). De plus, une autre étude a démontré que la survie était meilleure pour une grosse tumeur unique située dans le même segment que dans plusieurs segments différents(36). Il a été démontré que la récurrence précoce serait liée à des résidus tumoraux microscopiques et la récurrence tardive après 2 ans à des tumeurs de novo dans un contexte d'hépatopathie chronique(7)(37). Effectivement, la résection anatomique permettrait de sectionner toutes les affluences vasculaires, ainsi que la résection de possibles nodules satellites et les régions à haut risque d'invasion microvasculaire et d'augmenter les marges de résection ce qui pourrait améliorer l'efficacité du traitement et les résultats oncologiques comparée à la résection non-anatomique(38)(39). Actuellement, les marges de résection recommandées sont de 2cm pour les tumeurs uniques de plus de 5cm, car il a été démontré dans la littérature une amélioration de la survie sans récurrence(13)(40). En revanche, la résection non-

anatomique permet une épargne parenchymateuse et moins de risque d'insuffisance hépatocellulaire post-opératoire ce qui n'est pas négligeable dans le cadre d'une résection sur foie de cirrhose(35). Dans notre étude, malgré la taille tumorale supérieure à 5cm, la majorité des patients réséqués ne présentait pas d'invasion microvasculaire (61,5%) avec des limites saines (88,5%), une marge de résection médiane de 10,5mm et l'absence de rupture capsulaire tumorale (96,2%). Après analyse, la présence d'emboles vasculaires n'avait pas d'impact significatif sur la survie globale et sans récurrence des patients réséqués. Néanmoins, le manque de puissance devant le faible effectif de notre cohorte est à prendre en compte. L'incidence de l'invasion vasculaire augmente habituellement avec la taille tumorale et est considérée comme un facteur de mauvais pronostic pour la survie, ainsi que la rupture capsulaire et une faible différenciation tumorale(6)(30)(41). Nos résultats sont donc en accord avec l'affirmation dans la littérature existante que ces tumeurs uniques supérieures à 5cm présenteraient un comportement biologique moins agressif et que la résection hépatique apporterait un bénéfice en termes de survie(6)(7).

Concernant la voie d'abord, la voie coelioscopique n'était pas prépondérante dans notre étude (23,1%). Ceci pourrait être liée à notre période d'inclusion avec moins de chirurgie par cœlioscopie réalisée il y a 10 ans. La cœlioscopie a une place de plus en plus importante dans la chirurgie hépatique permettant notamment de diminuer les pertes sanguines peropératoires et d'améliorer les résultats à court terme avec moins de morbidité post-opératoire et une durée d'hospitalisation plus courte sans avoir d'impact sur les résultats oncologiques à long terme(42)(43)(44).

Notre étude présente certaines limites. La première est son caractère rétrospectif et monocentrique avec un risque de biais de sélection. De plus, notre effectif est de petite taille avec un risque de cohortes difficilement comparables devant une maladie dont

le pronostic ne dépend pas seulement des caractéristiques tumorales, mais aussi de la maladie hépatique sous-jacente. Afin de diminuer le biais de confusion, nous avons réalisé un ajustement sur l'âge du patient et le score de Charlson. Néanmoins, nous n'avons pas pris en considération la fonction hépatique et le degré d'hypertension portale du patient. Troisièmement, le CHC est une maladie très hétérogène dont le choix de traitement dépend aussi partiellement des préférences du médecin référent.

## **Perspectives**

Ce travail nous amène à envisager plusieurs perspectives :

- Premièrement, il serait intéressant de réaliser une étude multicentrique afin d'obtenir des cohortes de plus grandes tailles.
- De plus, nous voudrions insister sur l'intérêt de dépister les patients à haut risque de récurrence tumorale en préopératoire, afin de mieux adapter la stratégie thérapeutique. Il serait donc pertinent de réaliser une étude complémentaire ayant comme objectif de développer un modèle préopératoire prédictif du risque d'invasion micro vasculaire pour les gros CHC uniques sur cirrhose.
- Une étude pilote multicentrique nommée KARCHeR-1 a été mise en place en 2020 dans notre service en association avec le CHU d'Amiens (coordinateur : Professeur Boleslawski). Cette étude vise à évaluer la faisabilité de la stratégie combinant la radiothérapie stéréotaxique robotisée néo-adjuvante à la résection chirurgicale chez des patients porteurs de CHC unifocal entre 3 et 8cm sur foie de cirrhose. Nous voulons ainsi tester l'hypothèse qu'un traitement néo-adjuvant, comme la radiothérapie stéréotaxique, pourrait améliorer la survie sans récurrence en détruisant les micro-emboles vasculaires éventuellement présents dans le parenchyme péri-tumoral.

## **5. CONCLUSION**

La résection hépatique permet d'améliorer les résultats oncologiques à long terme comparée à la chimio-embolisation intra-artérielle chez des patients ayant un carcinome hépatocellulaire de 5cm ou plus sur foie d'hépatopathie chronique cirrhogène. Ceci est démontré par une meilleure survie globale et sans récidence chez les patients réséqués. Néanmoins on notait une morbidité post-procédure plus importante après résection hépatique, mais pas d'impact sur la fonction hépatique et l'état général à distance. Les résultats de notre étude soutiennent les recommandations européennes actuelles, reclassant les tumeurs uniques de plus de 5cm en tant que BCLC A, et la résection hépatique sur foie de cirrhose doit être proposée autant que possible.

## 6. BIBLIOGRAPHIE

1. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet*. mars 2018;391(10127):1301-14.
2. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. :372.
3. Sagnelli E, Macera M, Russo A, Coppola N, Sagnelli C. Epidemiological and etiological variations in hepatocellular carcinoma. *Infection*. févr 2020;48(1):7-17.
4. Llovet J, Brú C, Bruix J. Prognosis of Hepatocellular Carcinoma: The BCLC Staging Classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(03):329-38.
5. 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*. juill 2018;69(1):182-236.
6. Tsilimigras DI, Bagante F, Sahara K, Moris D, Hyer JM, Wu L, et al. Prognosis After Resection of Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Stage 0, A, and B Hepatocellular Carcinoma: A Comprehensive Assessment of the Current BCLC Classification. *Ann Surg Oncol*. oct 2019;26(11):3693-700.
7. Erstad DJ, Tanabe KK. Prognostic and Therapeutic Implications of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. mai 2019;26(5):1474-93.
8. Rodríguez-Perálvarez M, Luong TV, Andreana L, Meyer T, Dhillon AP, Burroughs AK. A Systematic Review of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma: Diagnostic and Prognostic Variability. *Ann Surg Oncol*. janv 2013;20(1):325-39.
9. Pelizzaro F, Penzo B, Peserico G, Imondi A, Sartori A, Vitale A, et al. Monofocal hepatocellular carcinoma: How much does size matter? *Liver Int*. févr 2021;41(2):396-407.
10. Allaire M, Goumard C, Lim C, Le Cleach A, Wagner M, Scatton O. New frontiers in liver resection for hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep*. août 2020;2(4):100134.
11. Guide du Score Foie. :31.
12. Duvoux C. Transplantation et carcinome hépatocellulaire. :8.
13. Blanc JF, Debaillon-Vesque A, Roth G, Barbare JC, Baumann AS, Boige V, et al. Hepatocellular carcinoma: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, AFEF, SIAD, SFR/FRI). *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. mars 2021;45(2):101590.
14. Nabavizadeh N, Mitin T, Dawson LA, Hong TS, Thomas CR. Stereotactic body radiotherapy for patients with hepatocellular carcinoma and intermediate grade cirrhosis. *Lancet Oncol*. avr 2017;18(4):e192.
15. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, et al. The 50-50 Criteria on Postoperative Day 5: An Accurate Predictor of Liver Failure and Death After Hepatectomy. *Ann Surg*. déc 2005;242(6):824-9.
16. Prodeau M, Drumez E, Duhamel A, Vibert E, Farges O, Lassailly G, et al. An ordinal model to predict the risk of symptomatic liver failure in patients with cirrhosis undergoing hepatectomy. *J Hepatol*. nov 2019;71(5):920-9.
17. Truant S, Bouras AF, Hebbar M, Boleslawski E, Fromont G, Dharancy S, et al. Laparoscopic resection vs. open liver resection for peripheral hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: a case-matched study. *Surg Endosc*.

nov 2011;25(11):3668-77.

18. Kishore SA, Bajwa R, Madoff DC. Embolotherapeutic Strategies for Hepatocellular Carcinoma: 2020 Update. *Cancers*. 26 mars 2020;12(4):791.
19. Famularo S, Di Sandro S, Giani A, Bernasconi DP, Lauterio A, Ciulli C, et al. Treatment of hepatocarcinoma beyond the milan criteria. A weighted comparative study of surgical resection versus chemoembolization. *HPB*. janv 2020;S1365182X19332319.
20. van Meer S, van Erpecum KJ, Sprengers D, Coenraad MJ, Klümpen H-J, Jansen PLM, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic versus noncirrhotic livers: results from a large cohort in the Netherlands. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. mars 2016;28(3):352-9.
21. Sandro SD. Surgical and oncological outcomes of hepatic resection for BCLC-B hepatocellular carcinoma: a retrospective multicenter analysis among 474 consecutive cases. *Updat Surg*. (131):9.
22. Chen S, Jin H, Dai Z, Wei M, Xiao H, Su T, et al. Liver resection versus transarterial chemoembolization for the treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Cancer Med*. avr 2019;8(4):1530-9.
23. Stevens CL, Awad A, Abbas SM, Watters DAK. Systematic review and meta-analysis of hepatic resection versus transarterial chemoembolization for solitary large hepatocellular carcinoma. *HPB*. août 2017;19(8):653-8.
24. Boleslawski E, Petrovai G, Truant S, Dharancy S, Duhamel A, Salleron J, et al. Hepatic venous pressure gradient in the assessment of portal hypertension before liver resection in patients with cirrhosis. *Br J Surg*. 27 avr 2012;99(6):855-63.
25. Lee YB, Dong Hyeon Lee, Cho Y, Yu SJ, Lee J-H, Yoon J-H, et al. Comparison of Transarterial Chemoembolization and Hepatic Resection for Large Solitary Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Analysis. *J Vasc Interv Radiol*. mai 2015;26(5):651-9.
26. Yang J, Yang J-Y, Yan L-N, Wen T-F, Li B, Wang W-T. Hepatic resection vs. transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria with portal hypertension. *Dig Liver Dis*. juill 2018;50(7):713-9.
27. Golse N, El Bouyousfi A, Marques F, Bancel B, Mohkam K, Ducerf C, et al. Large hepatocellular carcinoma: Does fibrosis really impact prognosis after resection? *J Visc Surg*. sept 2018;155(4):265-73.
28. Omata M, Cheng A-L, Kokudo N, Kudo M, Lee JM, Jia J, et al. Asia–Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int*. juill 2017;11(4):317-70.
29. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma: Heimbach et al. *Hepatology*. janv 2018;67(1):358-80.
30. Lim C, Mise Y, Sakamoto Y, Yamamoto S, Shindoh J, Ishizawa T, et al. Above 5 cm, Size Does Not Matter Anymore in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *World J Surg*. nov 2014;38(11):2910-8.
31. Liu P-H, Su C-W, Hsu C-Y, Hsia C-Y, Lee Y-H, Huang Y-H, et al. Solitary Large Hepatocellular Carcinoma: Staging and Treatment Strategy. Lu S-N, éditeur. *PLOS ONE*. 13 mai 2016;11(5):e0155588.
32. Zhong J-H, Pan L-H, Wang Y-Y, Cucchetti A, Yang T, You X-M, et al. Optimizing stage of single large hepatocellular carcinoma. 2017;8.
33. Zhuang H, Zhou Z, Ma Z, Huang S, Gong Y, Zhang Z, et al. Prognostic Stratification Based on a Novel Nomogram for Solitary Large Hepatocellular Carcinoma After Curative Resection. *Front Oncol*. 16 nov 2020;10:556489.



34. Garancini M, Nespoli S, Romano F, Uggeri F, Degrate L, Okolicsanyi S, et al. Traitement chirurgical du carcinome hépatocellulaire dans le cadre et en dehors des indications de Barcelone dans un centre de moyen volume. *J Chir Viscérale*. sept 2018;155(4):278-85.
35. Zhao H, Chen C, Gu S, Yan X, Jia W, Mao L, et al. Anatomical *versus* non-anatomical resection for solitary hepatocellular carcinoma without macroscopic vascular invasion: A propensity score matching analysis: Anatomical liver resection. *J Gastroenterol Hepatol*. avr 2017;32(4):870-8.
36. Zhang W, Tan Y, Jiang L, Yan L, Li B, Wen T, et al. Liver resection associated with better outcomes for single large hepatocellular carcinoma located in the same section. *Medicine (Baltimore)*. mars 2017;96(10):e6246.
37. Marasco G, Colecchia A, Colli A, Ravaioli F, Casazza G, Bacchi Reggiani ML, et al. Role of liver and spleen stiffness in predicting the recurrence of hepatocellular carcinoma after resection. *J Hepatol*. mars 2019;70(3):440-8.
38. Moris D, Tsilimigras DI, Kostakis ID, Ntanasis-Stathopoulos I, Shah KN, Felekouras E, et al. Anatomic versus non-anatomic resection for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. juill 2018;44(7):927-38.
39. Cancérologie digestive : pratiques chirurgicales. :70.
40. Shi M, Guo R-P, Lin X-J, Zhang Y-Q, Chen M-S, Zhang C-Q, et al. Partial Hepatectomy With Wide Versus Narrow Resection Margin for Solitary Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Randomized Trial. *Ann Surg*. janv 2007;245(1):36-43.
41. Yang A, Xiao W, Chen D, Wei X, Huang S, Lin Y, et al. The power of tumor sizes in predicting the survival of solitary hepatocellular carcinoma patients. *Cancer Med*. déc 2018;7(12):6040-50.
42. Yin Z, Fan X, Ye H, Yin D, Wang J. Short- and Long-term Outcomes after Laparoscopic and Open Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma: A Global Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. avr 2013;20(4):1203-15.
43. Morise Z, Aldrighetti L, Belli G, Ratti F, Belli A, Cherqui D, et al. Laparoscopic repeat liver resection for hepatocellular carcinoma: a multicentre propensity score-based study. *Br J Surg*. 28 mai 2020;107(7):889-95.
44. Yoshida H, Taniai N, Yoshioka M, Hirakata A, Kawano Y, Shimizu T, et al. Current Status of Laparoscopic Hepatectomy. *J Nippon Med Sch*. 15 juill 2019;86(4):201-6.
45. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. janv 1987;40(5):373-83.
46. Sok M, Zavrl M, Greif B, Srpčič M. Objective assessment of WHO/ECOG performance status. *Support Care Cancer*. oct 2019;27(10):3793-8.
47. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications: Five-Year Experience. *Ann Surg*. août 2009;250(2):187-96.

## 7. ANNEXES

### Annexe 1 : Résumé des études évaluant l'intérêt de la résection hépatique des tumeurs uniques de plus de 5cm

Etude	Pays	Type	Année	Traitement	Patients	Age	Nombre nodules	Taille tumorale en cm (médiane ou %)	Foie	CHILD PUGH B	Principale étiologie cirrhose	SSR à 5ans	SG à 5 ans
Famularo (18)	Italie	Rétrospectif	2019	Résection CEIA	118 108	68 68	Unique + multi nodulaire	6 4	Cirrhose + foie sain	20% 20%	VHC	15,3% 0,2% p<0,001	35% 39,3% p=0,5
Chen (21)	Chine	Méta analyse	2019	Résection CEIA	701 1034	51 54	Unique + multi nodulaire	>5 (62%) >5 (65%)	Cirrhose + foie sain	2% 3,7%	VHB	-	43,2% 30,9% p<0,001
Stevens (22)	Australie	Méta analyse	2017	Résection CEIA	452 409	- -	Unique	7,7 8,3	Cirrhose	oui	VHB	-	61% 36% p=0,001
Yang (25)	Chine	Rétrospectif	2018	Résection CEIA	76 117	50,5 54	Unique + multi nodulaire	5,7 6	Cirrhose	10,5% 8,5%	VHB	-	21,7% 13,6% p=0,04
Lim (29)	Japon	Rétrospectif	2014	Résection	616	66	Unique	3,5 (0,8-23)	Cirrhose + foie sain	14%	VHC	32% (<5cm) 26% (5-10cm) 24% (>10cm)	69,6% (<5cm) 58% (5-10cm) 53% (>10cm)
Liu (30)	Chine	Rétrospectif	2016	Résection CEIA	240 229	63	Unique et multi nodulaire	< et > 5cm	Cirrhose	oui	VHB	-	76% (unique>5cm) 36% (unique>5cm)

### Annexe 2 : Score de Child Pugh ; Child A (5 à 6 points), Child B (7 à 9 points), Child C (10 à 15 points) (13)

Points	1	2	3
<b>Encéphalopathie hépatique</b>	Absente	Grade I et II	Grade III et IV
<b>Ascite</b>	Absente	Minime	Modérée
<b>Bilirubine (mg/dl)</b>	< 35	35– 50	>50
<b>Albumine (g/dl)</b>	>35	28 - 35	<28
<b>TP (%)</b>	>50	40 - 50	<40

**Annexe 3 : Score de Meld (13)**

Model for End Stage Liver Disease (MELD) Score	
MELD =	$3,78 \times \log_e$ Bilirubinémie (mg/dL) + $11,20 \times \log_e$ INR + $9,57 \times \log_e$ créatinine sérique (mg/dL) + 6,43 (constante pour l'étiologie hépatique)

**Annexe 4 : Index de comorbidité de Charlson (45)**

Items	Pondération	Score
Infarctus du myocarde	1 point	
Insuffisance cardiaque congestive	1 point	
Maladies vasculaires périphériques	1 point	
Maladies cérébro-vasculaires (sauf hémiplegie)	1 point	
Démence	1 point	
Maladies pulmonaires chroniques	1 point	
Maladies du tissu conjonctif	1 point	
Ulcères oeso-gastro-duodénaux	1 point	
Diabète sans complication	1 point	
Maladies hépatiques légères	1 point	
Hémiplegie	2 points	
Maladies rénales modérées ou sévères	2 points	
Diabète avec atteinte d'organe cible	2 points	
Cancer	2 points	
Leucémie	2 points	
Lymphome	2 points	
Myélome Multiple	2 points	
Maladie hépatique modérée ou sévère	3 points	
Tumeur métastasée	6 points	
SIDA	6 points	

**Annexe 5 : score de performance ECOG (46)**

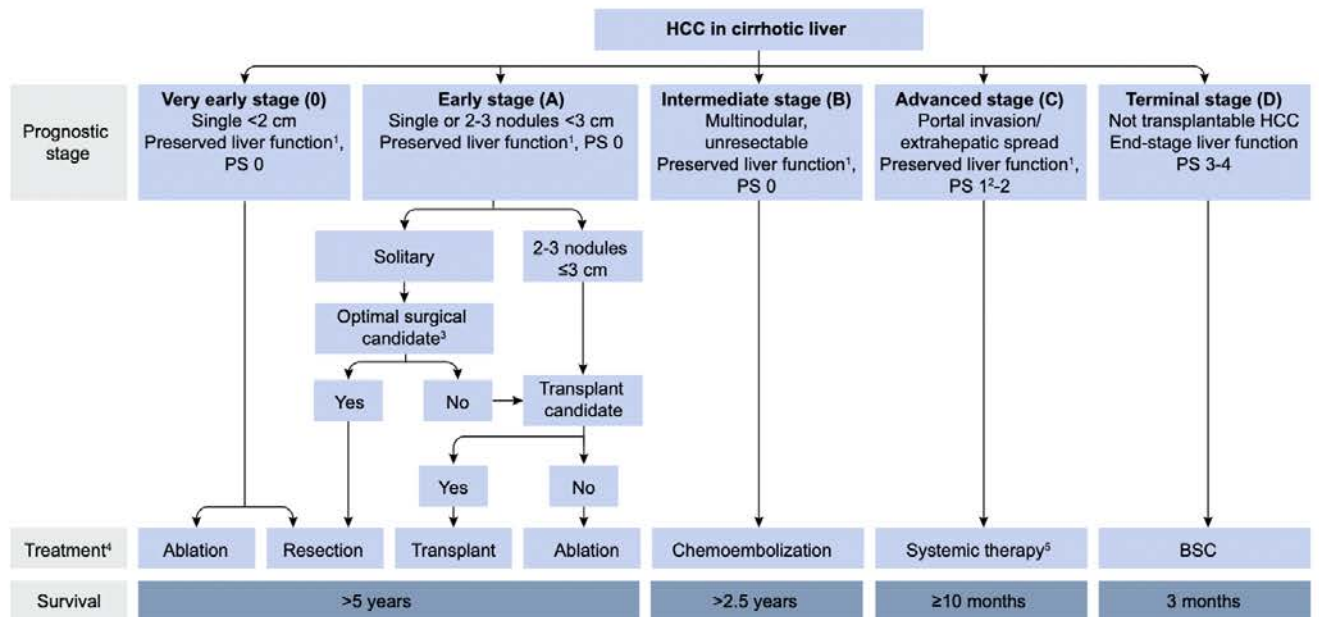
Grade	ECOG performance status
0	Actif, capable d'effectuer tous les efforts sans restriction
1	Limité dans les activités physiquement fatigantes, mais actif et capable de réaliser tout travail d'une activité sédentaire, comme les travaux ménagers ou une activité sociale
2	Actif et capable de s'occuper de lui-même, mais incapable de réaliser tout travail. Debout plus de 50% du temps d'éveil
3	Capable uniquement de réaliser certaines tâches personnelles, confiné au lit ou sur une chaise plus de 50% du temps d'éveil
4	Complètement handicapé. Ne peut s'occuper de lui-même. Confiné au lit ou sur une chaise
5	Décédé

**Annexe 6 : score AFP(12)**

	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

**Annexe 7 : Classification BCLC et stratégie thérapeutique selon les guidelines EASL de 2018 (5)**



**Annexe 8 : Classification des complications post-opératoires selon Clavien Dindo (47)**

GRADE	DÉFINITION
Grade I	Toute modification par rapport aux suites postopératoires normale hors traitement pharmacologique ou intervention
Grade II	Toute modification par rapport aux suites opératoires normales nécessitant un traitement pharmacologique (hors grade I)
Grade IIIa	Recours à un traitement interventionnel sous anesthésie locale
Grade IIIb	Recours à un traitement interventionnel sous anesthésie générale
Grade IVa	Défaillance d'un seul organe nécessitant une prise en charge en réanimation
Grade IVb	Défaillance mutli-organes nécessitant une prise en charge en réanimation
Grade V	Décès

**AUTEUR : Nom : DENGLOS**

**Prénom : PAULINE**

**Date de soutenance : 24 septembre 2021**

**Titre de la thèse :** Comparaison de la résection chirurgicale à la chimio-embolisation intra-artérielle dans le traitement du carcinome hépatocellulaire unifocal de plus de 5 cm chez les patients atteints de cirrhose.

**Thèse - Médecine - Lille 2021**

**Cadre de classement :** Chirurgie viscérale

**DES + spécialité :** DES de chirurgie viscérale

**Mots-clés :** large carcinome hépatocellulaire, unique, cirrhose, résection hépatique, chimio-embolisation intra-artérielle

**Résumé :**

**Contexte :** La résection chirurgicale est une option thérapeutique pour le traitement du CHC unifocal de plus de 5cm chez les patients atteints de cirrhose, mais la chirurgie reste controversée dans la littérature, notamment en comparaison avec la chimio-embolisation intra-artérielle, qui bien qu'étant un traitement non curatif, a l'avantage d'être moins invasif et moins morbide. Le but de cette étude était de comparer les résultats oncologiques de la résection hépatique par rapport à la chimio-embolisation intra-artérielle chez des patients ayant un CHC de plus de 5cm sur foie de cirrhose.

**Patients et méthodes :** Tous les patients ayant un CHC unique de plus de 5cm sur foie de cirrhose compensée et sans invasion macro-vasculaire entre 2009 et 2019 au CHU de Lille ont été évalués dans notre étude. L'objectif primaire était la survie globale. La survie sans récurrence, les facteurs pronostiques et la morbi-mortalité post-procédure étaient évalués en tant qu'objectifs secondaires. Une analyse complémentaire comparant les CHC de plus de 5cm au CHC de moins de 5cm a été réalisée dans un second temps.

**Résultats :** 26 patients dans le groupe « Résection » et 49 patients dans le groupe « CEIA » ont été évalués. Après ajustement, les deux cohortes étaient comparables sur l'âge et le score de comorbidité de Charlson.

Dans le groupe « Résection » la survie globale à 3 et 5 ans était de 65,4% et 48%, et de 31,4% et 14% dans le groupe « CEIA » avec une médiane de survie de 40,8 mois et 21,6 mois respectivement. Après analyse multivariée, on notait une meilleure survie globale de façon significative dans le groupe « Résection » (HR 0,4 ; IC95% : 0,21 – 0,76, p = 0,005).

Les résultats étaient similaires pour la survie sans récurrence avec une médiane de survie de 19,2 mois (« Résection ») et de 7,2 mois (« CEIA »). La résection améliorait de façon significative la survie sans récurrence (HR : 0,34 ; IC95% : 0,19 – 0,60, p = 0,0002). La morbi-mortalité post-procédure était plus importante chez les patients réséqués (OR : 16,6 ; IC95% : 4,87 – 56,76). Le seul facteur de mauvais pronostic significatif de la survie globale était l'AFP > 400ng/ml (p=0,02). Après l'analyse complémentaire, la taille n'avait pas d'impact significatif sur la survie globale après résection (p = 0,5).

**Conclusions :** La résection hépatique permet d'améliorer les résultats oncologiques à long terme comparée à la chimio-embolisation intra-artérielle chez des patients avec un carcinome hépatocellulaire de 5cm ou plus sur cirrhose.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr François-René PRUVOT**

**Assesseurs : Pr Emmanuel BOLESLAWSKI, Pr Alexandre LOUVET, Dr Géraldine SERGENT**

**Directrice de thèse : Pr Stéphanie TRUANT**