

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Bérénice LE REUN – CHARRIERE**

Interne des Hôpitaux

Le 6 octobre 2015

**RESULTATS EN INTENTION DE TRAITER DES TRAITEMENTS  
CURATIFS DU CARCINOME HEPATOCELLULAIRE**

ETUDE DE 387 PATIENTS PRESENTES EN REUNION DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE

Directeur de thèse : **Monsieur le Professeur Fabrice MUSCARI**

**JURY**

Monsieur le Professeur B. SUC  
Monsieur le Professeur J.M. PERON  
Monsieur le Professeur P. OTAL  
Madame le Professeur R. GUIMBAUD  
Monsieur le Professeur F. MUSCARI  
Monsieur le Professeur N. CARRERE

Président  
Assesseur  
Assesseur  
Assesseur  
Suppléant  
Membre invité



**TABLEAU du PERSONNEL HU**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2014**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. LEOPONTE
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEL B.	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. BARTHIC
Professeur Honoraire	M. CLAUD	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. GEDCON	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. RIDAUT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. MON ROZIES	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. BONATE
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. LACONNE	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. BASTICE	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. DAVILLI	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	Mme DIEHR	Professeur Honoraire	M. FEME
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B	Professeur Honoraire	M. FIDKINS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANGAT M.
Professeur Honoraire	M. GANDIGUES	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. GAHUZAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. ASSAL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. DUPOND
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER
Professeur Honoraire	M. EESOMBES	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. QUERFUD
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	M. BOUJINGUIRE	Professeur Honoraire	M. ESCOFFIEROU J.
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. PERRY J.J.
Professeur Honoraire	M. GOJZI		
Professeur Honoraire assoc.	M. DUTAU		
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER		
Professeur Honoraire	M. PASCAL		

**Professeurs Émérites**

Professeur ANHOLY	Professeur J.L. ADER
Professeur ALBAREDE	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur CONTE	Professeur L. LARENG
Professeur MURAT	Professeur F. JOFFRE
Professeur MANELFE	Professeur J. CORBERAND
Professeur LCUVET	Professeur B. BONEJ
Professeur BARRAMON	Professeur H. CABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAJ
	Professeur J. SIMON

**P.U. - P.H.**  
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOHE D.	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAD J.	Thérapeutique
M. AT'AL M. (C.E)	Hématologie
M. AVFT-J OISPAI / H	Hématologie, Transfus et
M. BLANCHER A.	Immunologie (cette) Biologique)
M. BONNEVILLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT D.	Neurologie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUGAT B. (C.F)	Cancérologie
M. CAHIE D.	Cardiologie
M. CHAP H. (C.F)	Biochimie
M. CHAUVEAU C.	Néphrologie
M. CHOLLET H. (C.E)	Neurologie
M. CLANET M. (C.F)	Neurologie
M. DAHAN M. (C.D)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DEGUINE O.	O.R.L.
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie
M. FERRERES J.	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-virologie
Mme LAMANI L.	Anatomie Pathologique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale-
M. LANGIN D.	Nutrition
M. LAUQUE D. (C.E)	Médecine Interne
M. LIBLA J.R. (C.T)	Immunologie
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie
M. MALAVALL B.	Urologie
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie
M. MOSCOWICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique
Mme MOYALE E.	Cancérologie
Mme NOUR-ASHEM F.	Gériatrie
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie
M. OSWALD B.	Bactériologie-virologie
M. PAHINAUD J.	Rég. Du Développement du Reprod.
M. PERRET B. (C.E)	Biochimie
M. PRADRE B. (C.F)	Chirurgie générale
M. RASCOL O.	Pharmacologie
M. RECHER Ch.	Hématologie
M. R.SCHMANN P. (C.F)	Urologie
M. R.VIEHE D. (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile
M. SALLES J.P.	Pédiatrie
M. SERRÉ G. (C.F)	Biologie Cellulaire
M. TELMON N.	Médecine Légale
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie

**P.U. - P.H.**  
2ème classe

Mme BEYNE-BAUZY O.	Médecine Interne
M. BIRMES P.	Psychiatrie
M. BROUCHE L.	Chirurgie Thoracique et Cardio-vascul
M. BUREAU Ch.	Hépat-Gastro-Entéro
M. CALVAS P.	Cardiologie
M. CARRERE M.	Chirurgie Générale
Mme CASTET Ch.	Pédiatrie
M. CHAIX Y.	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER S.	Thérapeut. (acc. urgenc. adhe)
M. COGNARD O.	Neurologie
M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt. Fonct.
M. FOUINNE B.	Rhumatologie
M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. GAMB X.	Urologie
M. GECRACHTS T.	Anesthésiologie et Réan. (acc. urg. adhe)
Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. JAROCHE M.	Rhumatologie
M. LAUWERIS F.	Anatomie
M. LECRON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. MOLINER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. OLIVOT JM.	Neurologie
M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. PARENTE J.	Neurologie
M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. PAUL G.	Dermatologie
M. PAYOUX P.	Biophysique
M. PAYFASTE D.	Hématologie
M. PORTIER B.	Chirurgie Digestive
M. PERON J.M.	Hépat-Gastro-Entérologie
M. RONDAI H.J.	Cardiologie
M. SANS N.	Radiologie
Mme SAVAGNER F.	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SCLJ Ch.	Neurochirurgie

**P.U.**

M. OUSTRIU S.	Médecine Générale
---------------	-------------------

**P.U. - P.H.**  
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. AGAR Ph	Pédiatrie
M. ALRIC L.	Médecine interne
M. ARIET Ph. (C.E)	Médecine interne
M. ANNAL J.P.	Physiologie
Mme BERRY	Biophysique
M. BOUTAUD F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BUSGALL	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTIAGRELA	Rhumatologie
M. GABON Ph. (C.E)	Endocrinologie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique
M. CHAVAIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstruction
M. CHIRON Ph	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme COURTADE SADI M.	Histologie Embryologie
M. DELAFRESSE F.	Hématologie
Mme DESJULL M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER A.	Pneumologie
M. ELBAZ M.	Oculologie
M. GALINIER M.	Cardiologie
M. GERAUD G.	Neurologie
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GRAND A. (C.E)	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention
Mme HANAIRE H. (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAF N.	Néphrologie
M. LARRUE V.	Neurologie
M. LAURENT G. (C.E)	Urologie
M. LÉVADE F.	Biochimie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie
Mme MARTY N.	Bactériologie, Virologie, Hygiène
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses
M. PLANTE P.	Urologie
M. RAYNAUD J-Ph	Payésatex Infantile
M. RITZ P.	Nutrition
M. ROCHE H. (C.E)	Oncologie
M. ROSTAING L. (C.E)	Néphrologie
M. ROUSE D. (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU H.	Pédiatrie
M. SALVAYRE B. (C.E)	Biochimie
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD J.M.	Pharmacologie
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.
M. SOULIE M.	Urologie
M. SUC B.	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie
M. VELIAS B. (C.E)	Généralité

**P.U. - P.H.**  
2ème classe

M. ACCADRI ED F.	Chirurgie Infantile
Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. BERRY A.	Parasitologie
M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BILLAN L.	Uro-Andrologie
Mme DUBA-RIVIÈRE A.	Médecine Vasculaire
M. CHAYNES E.	Anatomie
M. CHANFOUR S.	Chirurgie Vasculaire
M. CONSTANT M.A.	Rhumatologie
M. DELGREL P.	Maladies Infectieuses
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
M. COURBON	Biophysique
M. DAMBRINO	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DELGROUJ P.	Généralité
M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GARRIGO-STEWING L.	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GHOLLEAU HMOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme GUMBAUD E.	Généralité
M. HUYGHE C.	Urologie
M. LAPODSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LÉQUEVAQUE Ph.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARCHIEUX B.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. MAROLF Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREDOU J.	Dermatologie
M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. CHALPH.	Pédiatrie
M. DOLLARD Y.	Généralité
M. ROUXTE D.	Neurologie
M. SAILLER L.	Médecine interne
M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGÈZ S.	O.P.L.
Mme URD-COSTE F.	Anatomie Pathologique

**M.C.U. - P.H.**

M. APOUL P.A	Immunologie
Mme ARNAUD G.	Epidémiologie
M. BIEHL E.	Généraliste
Mme BONGARD V.	Epidémiologie
Mme CASPAR BALIBOULE	Nutrition
Mme CASSANG C.	Parasitologie
Mme COGNINA D.	Anesthésie-Réanimation
M. CONSY R.	Immunologie
Mme COURBON	Pharmacologie
Mme DAMASE C.	Pharmacologie
Mme de GUSEZICKSKY	Physiologie
Mme DE MAS C.	Bactériologie-Virologie-Hygiène
Mme DE-MAS Y.	Parasitologie
M. DUBOIS D.	Bactériologie-Virologie-Hygiène
Mme DUCUET A.M.	Médecine Légale
M. DUPUIRE	Physiologie
Mme FILLAUD I.	Parasitologie
M. GARLET P.	Biophysique
Mme BERNARD L.	Dioptrie
Mme GENOUX A.	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDIS.	Biochimie
Mme HITZEL A.	Biophysique
M. BIART X.	Parasitologie et mycologie
M. JAIBERT F.	Stomatologie Maxillo-Faciale
M. KHZIN S.	Chirurgie générale
Mme LAFEYRE MESTRE M.	Pharmacologie
M. LAURENT G.	Anatomie Pathologique
Mme LE TIRREZ A.	Médecine du Travail
M. LOPEZ R.	Anatomie
M. MONTOYA R.	Physiologie
Mme MOREAUM	Physiologie
Mme NOGUEA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD E.	Physiologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie-Virologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie
Mme RAGAB J.	Dioptrie
Mme RAYMOND S.	Bactériologie-Virologie-Hygiène
Mme SASOURDY F.	Biologie
Mme SAUNE K.	Bactériologie-Virologie
M. SILVA SIFONTES S.	Reanimation
M. SOLER V.	Ophthalmologie
M. TAHANJUA.	Réphysique
M. TREMPER F.	Immunologie
Mme TREMOUILHES F.	Régulation du développement
M. TRICOIRE J.J.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique
M. VINCENTI C.	Régulation Cellulaire

**M.C.U. - P.H.**

Mme ABRAYAND, F.	Bactériologie-Virologie-Hygiène
M. BES J.C.	Histologie-Embryologie
M. CAMBRIUS J.P.	Hématologie
Mme CARLERO A.	Biochimie
Mme CARRAGNA L.	Pédiatrie
Mme CASSO F.	Biophysique
Mme CALBSE E.	Biochimie
M. CHASSAING N.	Généraliste
Mme CLAVE D.	Bactériologie-Virologie
M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN F.	Cytologie
M. COHRE J.	Hématologie
M. DECOUET R.	Médecine Légale
M. DELPEA P.A.	Médecine Légale
M. DESPAS E.	Pharmacologie
M. ESCUARD T.	Pédiatrie
Mme ESCOURDEL Y.	Médecine du Travail
Mme ESCOURFON G.	Anatomie Pathologique
Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
M. GASSO D.	Physiologie
Mme GRARE M.	Bactériologie-Virologie-Hygiène
Mme GUIRBAU-FRIGIER C.	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET S.	Nutrition
Mme HOLLEREAU C.	Biologie
M. LAJARRAGUE P.	Hématologie
M. LAIREZ G.	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI R.	Biologie et évol. et de la reproduction
M. LEPAGE B.	Sociologie
Mme MAUPAS F.	Biologie
M. MELUSSET R.	Régulation cell. et de la reproduction
Mme PERRIQUET B.	Nutrition
Mme NASR N.	Neurologie
Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONCHIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET A.	Pharmacologie
M. TRACZKE J.	Immunologie
M. VALLET P.	Physiologie
Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie

M. BISMUTH S.  
Mme POUCC-BUCAT ME  
Mme ESCOURROU B.

**M.C.U.**

Médecine Générale  
Médecine Générale  
Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ST-LLMUNKES A.  
Dr BRILLAG T.S.  
Dr BRITTEFOU J.  
Dr CHICOUILLAS B.

Dr BISMUTH M.  
Dr BOYER P.  
Dr ANE S.

**A mon Maître et Président du Jury de thèse,**

**Monsieur le Professeur Bertrand SUC**

*Professeur des Universités*

*Praticien Hospitalier*

*Chirurgie digestive*

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse.

Votre talent, votre rigueur et votre humanité au quotidien font de vous un modèle. Je suis heureuse et fière de poursuivre ma formation dans votre service.

Soyez assuré de mon immense respect et de ma profonde admiration.

**Aux membres du Jury,**

**Monsieur le Professeur Jean-Marie PERON**

*Professeur des Universités*

*Praticien Hospitalier*

*Hépto-gastro-entérologie*

Vous êtes à l'origine de cette thèse et je vous en suis reconnaissante.

Vous avez été d'une aide précieuse tout au long de mes recherches, tant par la mise à disposition des ressources nécessaires que par vos encouragements et vos réflexions très constructives.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous en remercie profondément et j'espère qu'il ne vous décevra pas.

**Monsieur le Professeur Philippe OTAL**

*Professeur des Universités*

*Praticien Hospitalier*

*Radiologie*

Votre expertise guide nos gestes au quotidien. Vos compétences dans tous les domaines de la radiologie digestive vous rendent irremplaçable.

Votre présence est donc une évidence. Je vous suis très reconnaissante d'accepter de juger ce travail.

**Madame le Professeur Rosine GUIMBAUD**

*Professeur des Universités*

*Praticien Hospitalier*

*Oncologie*

J'admire votre expertise et votre extraordinaire capacité de travail, et plus encore votre aptitude à les conjuguer avec simplicité et humanité.

Je vous remercie de m'avoir ouvert les portes de l'oncologie et de m'avoir encouragée dans ma démarche de formation « médicale ». C'est un privilège de travailler et d'apprendre à vos côtés.

Vous acceptez de siéger à mon jury de thèse malgré votre emploi du temps surchargé. Soyez assurée de ma profonde gratitude.

**Monsieur le Professeur Nicolas CARRERE**

*Professeur des Universités*

*Praticien Hospitalier*

*Chirurgie digestive*

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

J'ai beaucoup appris au cours des mois passés dans le service Garonne. J'admire ta pondération et ta minutie, deux qualités précieuses en chirurgie. Sois assuré de mon profond respect.

**A mon Maître et Directeur de thèse,**

**Monsieur le Professeur Fabrice MUSCARI**

*Professeur des Universités*

*Praticien Hospitalier*

*Chirurgie digestive*

Tu veilles sur ma formation depuis le début de mon internat. Je n'aurais pu rêver de plus grand honneur. Par ton génie technique, ta rigueur, ton humilité, tu représentes un exemple. Tes remarques toujours justes et tes encouragements font de toi un enseignant hors pair.

Je n'ai pas de mots pour t'exprimer ma reconnaissance et mon admiration. Je suis fière de pouvoir continuer à apprendre à ton contact.

Faire ce travail avec toi a été un privilège mais aussi un plaisir. J'espère être digne de tes attentes.

## **A ceux qui m'ont guidée tout au long de ma formation...**

### **En chirurgie digestive à Purpan :**

Au Professeur Bernard Pradère

Au Professeur Guillaume Portier, qui m'a accompagnée dans mes premiers pas de chirurgien

Au Docteur Patrick Chiotasso

Au Docteur Laurent Ghouti, pour ta technique virtuose et tes conseils précieux en premier semestre

Au Docteur Sylvain Kirzin

Au Docteur Eric Bloom, figure emblématique et paternelle de mon internat. Je regrette simplement de n'avoir pas passé plus de temps à ton contact. Ton génie me manque.

Au Docteur Charles-Henri Julio

### **En chirurgie orthopédique et traumatologique à Castres :**

Aux Docteurs Marc Nottebaert, Didier Thiry, Christophe Feugas, Ismaël Chettouane, qui m'ont initiée aux mystères de la chirurgie orthopédique et traumatologique. Merci pour votre accueil et votre bienveillance.

### **En chirurgie digestive à Rangueil :**

Au Professeur Gilles Fourtanier

Au Docteur Jean-Pierre Duffas, pour ton énergie contagieuse et la fantaisie que tu amènes dans le service, pour ton talent en cœlioscopie, pour tes conseils. Je suis heureuse de continuer ma formation à tes côtés.

### **En hépato-gastro-entérologie à Rangueil :**

Au Professeur Louis Buscail, qui m'a accueillie dans le service d'hépatogastro-entérologie

Aux Docteurs Barbara Bournet et Jacques Moreau

### **En chirurgie digestive à Ducuing :**

Au Docteur Sylvie Fritsch, ma maman de chirurgie... Tu m'as appris beaucoup sur la chirurgie et au moins autant sur moi-même. Merci pour les conversations du soir sur le balcon de Ducuing, pour ta réflexion sur le métier de « chirurgienne », pour tes encouragements qui m'ont aidé à prendre confiance en moi. Travailler avec toi a été un bonheur et un privilège.

Au Docteur Luca Paolino, qui a su me faire découvrir la chirurgie bariatrique sous un autre jour et m'a transmis bien d'autres savoirs. Merci pour ta confiance et tes encouragements, pour ta bonne humeur et ta simplicité.

Au Docteur Damien Louis, qui a supporté mes colères au bloc opératoire et a toujours su trouver les mots pour m'apaiser. Tes qualités pédagogiques et ton attitude protectrice m'ont aidée à avancer. Merci.

### **En chirurgie digestive à Nantes :**

Au Professeur Paul-Antoine Lehur, qui m'a accueillie à bras ouverts dans le service de chirurgie digestive de Nantes. Merci pour votre bienveillance et pour vos conseils avisés.

Au Docteur Eric Letessier, qui m'a enseigné qu'en chirurgie « il faut être créatif ».

Au Docteur Guillaume Meurette, pour ton calme olympien en toutes circonstances, ton humanité et tes qualités d'enseignement. J'admire ta technique et je te remercie pour tout ce que tu m'as appris.

Aux Professeurs Eric Mirallié et Olivier Armstrong

Aux Docteurs Juliette Podevin, Nicolas Régenet, Cécile Caillard et Sylvie Métairie

### **En oncologie médicale à Ranguel :**

Au Docteur Corinne Couteau, pour ton enthousiasme communicatif et ton énergie inépuisable. J'admire ta bonne humeur et ta capacité à toujours voir le positif. Je te remercie pour ces six mois passés à tes côtés.

Au Docteur Marion Deslandres, pour ta sensibilité et ton humour. Je te remercie pour ton écoute dans les situations difficiles et la pertinence de tes réflexions. J'ai beaucoup aimé travailler avec toi.

Au Docteur Pascale Rivera, que j'aurais aimé côtoyer durant mon semestre d'oncologie.

Au Docteur Kheloudja Bouyoucef et au Docteur Samir Babaameur

### **Et aussi...**

Au Docteur Pascal Chevreau, qui m'a prise sous son aile alors que j'étais toute petite... Ta présence constante tout au long de mon parcours personnel et professionnel me touche énormément.

Au Docteur Marine Humeau, qui a toujours été présente pour me guider dans mes choix et me conseiller. Tu es un exemple pour moi. Sois assurée de mon admiration et de mon amitié.

Au Docteur Eric Frétigny, qui m'a ouvert les portes de son bloc opératoire.

Au Docteur Ghislain Staumont, qui m'a enseigné les bases pratiques de la chirurgie proctologique avec une grande pédagogie.

## **A mes chefs de clinique**

Aux Docteurs Valentine Gaichet et Amine Radhi, pour votre disponibilité et votre soutien tout au long de mon premier semestre.

Au Docteur Maël Chalret du Rieu, pour ton humour pince-sans-rire et ton aide.

Aux Docteurs Jean-Pascal Guinard et Pierre Trocard, binôme inoubliable qui n'est pas pour rien dans mon attachement immédiat à Rangueil. Merci pour tout.

Aux Docteurs Audrey Haennig et Adeline Pointreau, pour votre gentillesse, votre implication avec vos internes, et votre patience quand je maniais l'endoscope...

Au Docteur Julie Castellano, qui m'a tenu la main pendant mes premiers pas en oncologie. Merci pour ton aide et tes encouragements !

Aux Docteurs Sophie Domingié-Bellot et Céline Guerrini, pour votre exigence qui m'a conduite à me dépasser.

Aux Docteurs Antoine Bruneau et Heithem Jeddou, opposés mais complémentaires. Merci pour votre confiance et votre gentillesse. J'ai beaucoup appris à vos côtés.

Au Docteur Anne-Pascale Laurenty, pour... tout. Il n'y a pas que ta 4L qui est un soleil !

Aux Docteurs Emmanuel Cuellar et Géraud Tuyeras, qui ont accompagné mes premiers et mes derniers pas d'interne... Merci pour la confiance et l'autonomie que vous m'avez accordée. Je mesure la chance que j'ai d'apprendre à vos côtés. Votre humour inimitable, votre gentillesse et votre compétence sont une source d'inspiration et d'admiration. La relève va être difficile !

## **A mes co-internes**

A mes compagnons de stage en chirurgie digestive à Toulouse et à Nantes (dans le désordre) : Sébastien, Xavier, Cynthia, Romain, Cyril, Abdullah, Loïc, Antoine, Chloé, Pierrick, Nicolas Z., Julien, Céline, Laurence, Nicolas T., Thomas, Marion, Myriam... Pour les mois d'internat partagés, jour et nuit, été comme hiver. Merci pour l'aide au quotidien !

Avec une pensée spéciale pour Béa, Amandine et Pierre R... Merci pour votre soutien durant ce dernier semestre, pour votre patience avec mes débuts d'opératrice, pour tous les dossiers dont vous m'avez déchargée pendant la rédaction de ma thèse. Merci pour votre humour, votre bonne humeur et les franches rigolades. Plein de bisous câlins cœurs cœurs !

Aux jeunes, avec qui je n'ai pas encore travaillé mais qui sont pleins de promesses : Cécile, Mathieu, Charlotte, Damien et Pierre.

A mes co-internes d'hépatogastro-entérologie : Adrian, Cyrielle, Florence, Jérémy, Pauline, Marion (en souvenir du nettoyage de coloscope à minuit), Virginie, Mathieu G et Mathieu D, Marie R, Nadim, Hélène...

Et tous ceux que je croise au quotidien, en radiologie, en oncologie, en urologie, en réanimation...

A Elodie, qui a eu la gentillesse de me transmettre sa base de données, sans laquelle rien de tout cela n'aurait vu le jour.

## **Aux équipes des différents services où j'ai travaillé**

Aux anesthésistes, sans qui nous serions peu de choses... Et plus particulièrement aux Docteurs Marie Delacroix, Isabelle Miguères, Annick Galiana, Benoît Bourdet, Dominique Vigouroux et Claire Bonnet, pour votre aide et votre patience au quotidien. Travailler avec vous est une chance.

Aux équipes infirmières et aides-soignantes des services et des blocs opératoires : tout au long de mon internat j'ai pu apprécier votre travail d'une qualité irréprochable et votre motivation à œuvrer pour le bien du patient. En chirurgie comme en médecine, à Toulouse comme ailleurs, je vous remercie de toute l'aide que vous m'avez apportée et de toute la gentillesse dont vous avez fait preuve à mon égard. Avec une pensée toute particulière pour l'équipe de chirurgie digestive de Rangueil (au bloc et dans le service), dont l'excellence et la bonne humeur m'impressionnent toujours.

Aux stomathérapeutes : Martine, Maryse et Alexandra. Votre expertise dans le domaine des stomies nous aide au quotidien...

A Sophie, notre kinésithérapeute, et à Marie-André, notre diététicienne.

A Juliette, pour ton aide précieuse avec les patients en attente de transplantation.

A Bernadette, Chantal et Armelle, les secrétaires du service.

A Martine, agent d'accueil, qui est partie et qui me manque.

A Thierry, pour les statistiques et pour votre patience. Je vous remercie pour le travail que vous avez fourni pour faire exister cette thèse.

## **A mes amis**

A Marie, amie de toujours.

Aux « Québécois » et aux amis plus récents : Olivier, Adeline, Abdé, François, Pauline, Victorien, Madeleine, Adrien, Carole : merci pour votre présence dans tous les moments importants de ma vie, et aussi pour les dizaines de soirées fondue/raclette/plancha/burgers/crêpes/fromage et vin partagées ensemble... La porte vous est toujours ouverte !

A Thomas, ami et presque frère. Tu es le bienvenu quand tu veux.

A Amélie et Olivier : rien que pour cette amitié, le stage d'oncologie était un bon choix. Merci pour les super moments passés ensemble, et vivement le prochain escape room !

A Anaëlle, que je croise trop peu... Mais qui est toujours là dans les grands moments.

A Laurianne, Romain et leur petite Madeleine. Votre joie de vivre est un exemple et j'ai hâte de retourner vous voir dans le Poitou !

A Julie et David, pour les dîners partagés en toute simplicité, pour votre gentillesse et votre écoute.

## **A ma famille**

A papa et maman, pour votre amour et votre soutien indéfectible. Vous m'avez transmis le goût du travail et de la perfection, et avez su m'encourager et me rassurer tout au long de mon parcours. Révisions d'anatomie en PCEM1, ECN de Tours, déménagements, emménagements, mariage, thèse, vous répondez toujours présents en toutes occasions... Si j'ai réussi mon parcours jusqu'ici c'est grâce à vous. Merci pour tout. Je vous aime.

A Héloïse, sœur et plus encore, amie, confidente. Je t'aime et je suis fière de toi. Tu me manques et j'espère que tu rentreras bientôt...

A Corentin, stakhanoviste autant que moi. Je suis fière de toi et ta volonté inébranlable m'impressionne. J'ai de la chance de t'avoir comme frère ! Love U.

A mes grands-parents, oncles et tantes, cousins et cousines, toute la smala... Vous êtes la famille idéale ! C'est toujours un bonheur de vous retrouver et je vous aime fort.

A Véronique et Jean-Mathias, mes deuxièmes parents. Je ne vous remercierai jamais assez de l'accueil que vous m'avez fait dès le début, même si j'ai choisi très tôt le côté obscur de la force (chirurgie !). J'espère que vous êtes quand même fiers de moi... Vous êtes des beaux-parents parfaits et j'ai de la chance de vous avoir. Je vous aime très fort.

A Flore et Bastien, Alexis et Béa : j'ai gagné plein de nouveaux frères et sœurs avec vous, et j'en suis très heureuse. Ne changez pas !

A Christian, parrain par alliance : merci pour les lectures partagées, les débats enflammés, le gin rami, les bons mots... C'est toujours un bonheur de te voir.

A Clément, mon mari et mon amour : j'ai gardé le meilleur pour la fin ! Merci pour ta présence à mes côtés, en toutes circonstances. Merci pour ta patience, ta confiance, ton soutien, ton amour, sans cesse renouvelés chaque jour. Merci de me rendre heureuse. Je t'aime.

**RESULTATS EN INTENTION DE TRAITER  
DES TRAITEMENTS CURATIFS DU  
CARCINOME HEPATOCELLULAIRE**

**Etude de 387 patients présentés en réunion de  
concertation pluridisciplinaire**

# TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS .....	4
INTRODUCTION .....	6
BUTS DE L'ETUDE.....	12
PATIENTS ET METHODES.....	13
PATIENTS .....	13
Critères d'inclusion.....	13
Critères d'exclusion .....	14
Durée du suivi.....	14
Critères recueillis .....	14
Critères de jugement .....	17
METHODES.....	18
Réunion de concertation pluridisciplinaire .....	18
Radiofréquence .....	18
Résection chirurgicale.....	18
Transplantation hépatique .....	19
Analyse statistique .....	19
RESULTATS .....	21
I. ANALYSE DESCRIPTIVE .....	21
a. Etat des lieux de la RCP CHC en Midi-Pyrénées .....	21
b. Analyse descriptive des patients en fonction du traitement décidé en RCP.....	22
II. SURVIE GLOBALE - FACTEURS PRONOSTIQUES EN INTENTION DE TRAITER. 24	
a. <b>Survie globale pour l'ensemble de la cohorte étudiée</b> .....	24
b. <b>Facteurs pronostiques de survie pour l'ensemble de la cohorte</b> .....	25
c. <b>Survie globale - facteurs pronostiques en fonction du traitement proposé</b> .....	26
d. <b>Impact du non-respect de la décision thérapeutique</b> .....	30
e. <b>Eléments prédictifs du respect ou non de la décision thérapeutique</b> .....	31
III. SURVIE GLOBALE, SURVIE SANS RECIDIVE, ET FACTEURS PRONOSTIQUES EN FONCTION DU TRAITEMENT REÇU – ANALYSE PER PROTOCOLE .....	32
a. <b>Ensemble de la cohorte après traitement curatif</b> .....	32
b. <b>Groupe ayant eu une résection hépatique</b> .....	34
c. <b>Groupe ayant eu une radiofréquence</b> .....	36
d. <b>Groupe ayant eu une transplantation hépatique</b> .....	38

IV. DEVENIR DES PATIENTS A PARTIR DE LA DECISION THERAPEUTIQUE .....	39
<b>a. Ensemble de la cohorte</b> .....	39
<b>c. Groupe décision de radiofréquence</b> .....	42
<b>d. Groupe décision de transplantation hépatique</b> .....	44
DISCUSSION.....	47
CONCLUSION .....	54
REFERENCES .....	56
TABLEAUX.....	62
Tableau 1. Critères préopératoires .....	62
Tableau 2. Critères liés au traitement réalisé .....	63
Tableau 3. Critères post-interventionnels .....	64
Tableau 4. Synthèse des survies en intention de traiter et en per protocole avec leurs facteurs pronostiques.....	65
Tableau 5. Survies en intention de traiter et en per protocole dans les sous-groupes de patients	66
FIGURES .....	67
ANNEXES .....	68
Annexe 1. Classification BCLC des CHC .....	69
Annexe 2. Score de Child-Pugh.....	69
Annexe 3. Score de MELD.....	69
Annexe 4. Score $\alpha$ FP .....	70

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

$\alpha$ FP : Alpha-fœto-protéine

ABM : Agence de biomédecine

ALAT : Alanine amino-transférase

ANOVA : Analyse de la variance (analysis of variance)

ASAT : Aspartate amino-tranférase

BCLC : Barcelona-Clinic Liver Cancer

CE : Chimio-embolisation intra-artérielle

CHC : Carcinome hépatocellulaire

CHU : Centre hospitalier universitaire

CLT : Transplantation hépatique avec donneur décédé (cadaveric liver transplantation)

EASL: European Association for the Study of the Liver

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

EVM : Emboles vasculaires microscopiques

$\gamma$ GT : Gamma-glutamyl-transpeptidase

HCC : Carcinome hépatocellulaire (hepatocellular carcinoma)

HTA : Hypertension artérielle

HTP : Hypertension portale

INR : International normalized ratio

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ITT : Intention de traiter (intention to treat)

LDLT : Transplantation hépatique avec donneur vivant (living donor transplantation)

MELD : Model for end-stage liver disease

NASH : Stéato-hépatite non alcoolique (non-alcoholic steato-hepatitis)

ND : Non déterminé

NS : Non significatif

OLT : Transplantation hépatique (organic liver transplantation)

OMS : Organisation mondiale de la santé

ONCOMIP : Réseau d'oncologie Midi-Pyrénées

OS : Survie globale (overall survival)

PAL : Phosphatases alcalines

PEI : Injection d'éthanol percutanée (percutaneous ethanol injection)

PP : Per protocole

PS : Statut OMS (performance status)

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

RF : Radiofréquence

RH : Résection hépatique

SdC : Soins de confort

SG : Survie globale

SSR : Survie sans récurrence

TACE : Chimio-embolisation intra-artérielle (Trans-arterial chemo-embolization)

TGO : Glutamo-oxaloacétate transférase

TGP : Glutamo-pyruvate transférase

TH : Transplantation hépatique

TNM : Classification internationale des tumeurs (Tumor/Node/Metastasis)

TP : Taux de prothrombine

TQ : Temps de Quick

UCSF : Université de Californie – San Francisco

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VO : Varices œsophagiennes

## INTRODUCTION

Le carcinome hépatocellulaire représente actuellement un problème de santé publique dans le monde, puisqu'il s'agit du 6<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent, avec 749 000 nouveaux cas par an<sup>(1)</sup>. Il constitue la 3<sup>ème</sup> cause de mortalité par cancer dans le monde, avec 692 000 décès par an<sup>(1)</sup>. Quatre-vingt-dix pour cent des cancers du foie sont des CHC<sup>(1)</sup>. Le principal facteur de risque de CHC est la cirrhose, quelle que soit sa cause, puisque le CHC survient dans 80% à 90% des cas sur un foie cirrhotique<sup>(2)</sup>. Les autres principaux facteurs de risque sont les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C, la stéato-hépatite non alcoolique, la consommation d'alcool, l'hémochromatose, le diabète, le sexe masculin et le tabagisme<sup>(3)(4)</sup>. La consommation de café paraît en revanche être un facteur protecteur<sup>(5)</sup>. En France, l'incidence du CHC en 2012 était de 12,1/100 000 chez l'homme et 2,4/100 000 chez la femme. Elle est en nette augmentation depuis 20 ans, avec 8 723 nouveaux cas de CHC diagnostiqués en 2012 contre 1800 en 1980<sup>(6)</sup>. Cette tendance est due essentiellement à l'augmentation des cirrhoses liées au virus de l'hépatite C, dont on estime que le pic sera atteint d'ici 2020. Cette incidence devrait continuer à croître après 2020 du fait de l'augmentation des hépatopathies de type NASH<sup>(7)</sup>.

Le CHC est une tumeur de mauvais pronostic, avec une survie médiane de 6 à 20 mois à partir du diagnostic, tous stades confondus<sup>(8)</sup>. L'association fréquente à une hépatopathie plus ou moins sévère rend sa prise en charge difficile car la décision thérapeutique doit intégrer trois critères : les caractéristiques tumorales, l'état du foie sous-jacent et l'état général du patient<sup>(6)</sup>.

De nombreuses classifications existent afin de guider la décision thérapeutique<sup>(9-12)</sup>. La classification de Barcelone, ou Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)<sup>(13)</sup>, présentée en annexe n°1, est la plus fréquemment utilisée et sert de base à plusieurs algorithmes de prise en charge validés par les sociétés savantes internationales<sup>(1,3)</sup>. Elle prend en compte la taille

de la tumeur, le statut OMS du patient, et le stade de la cirrhose sous-jacente estimé par le score de Child-Pugh. Elle définit 5 stades de CHC, du stade très précoce (0) au stade terminal (D).

Pour les maladies de stade terminal (BCLC-D), seuls des soins de confort sont recommandés. En cas de maladie intermédiaire (BCLC-B) ou avancée (BCLC-C), un traitement palliatif peut être proposé au patient, avec une survie médiane variant entre quelques semaines et 11 mois<sup>(1)</sup>. Les traitements à visée palliative sont représentés par la chimio-embolisation intra-artérielle pour le stade BCLC-B et la chimiothérapie systémique par sorafénib pour le stade BCLC-C.

En cas de CHC de stade précoce (BCLC-0 ou A), un traitement curatif peut être envisagé.

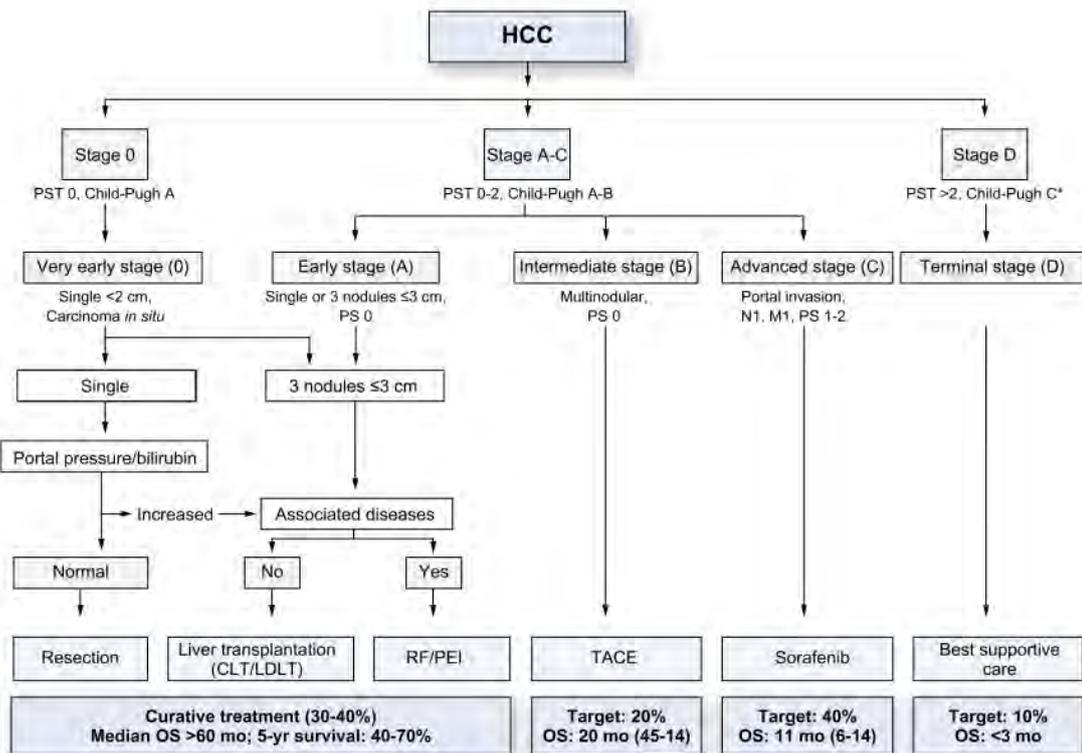
Trois types de traitements curatifs sont possibles :

- **La résection hépatique** : elle est la technique de référence pour le CHC développé sur foie sain<sup>(3)</sup>. Chez le patient cirrhotique, elle permet actuellement une survie globale à 5 ans supérieure à 60%<sup>(14)(15)</sup>, avec une mortalité ne dépassant pas 2 à 3%<sup>(16)</sup>. La résection sur cirrhose est réalisable pour des lésions le plus souvent uniques, développées sur cirrhose compensée (Child A) et sans hypertension portale. Avec ces critères, les taux de complication et de mortalité sont proches des hépatectomies sur foie sain<sup>(1)</sup>. Après résection, le taux de récurrences varie entre 45% et 70% à 5 ans<sup>(17-19)</sup>. Les facteurs de mauvais pronostic sont la présence d'embolies vasculaires, de nodules satellites, un faible degré de différenciation, la résection incomplète, ainsi que le nombre et la taille des nodules<sup>(3)</sup>. En pratique, du fait des caractéristiques tumorales et/ou de l'hépatopathie, la résection chirurgicale n'est possible que chez 10 à 30 % des patients atteints de CHC<sup>(8, 20-22)</sup>.

- **Les techniques de destruction locale** : ces traitements réalisés par voie percutanée ont une faible morbidité, de 2,7% avec l'injection d'éthanol percutanée et 4,1% avec la radiofréquence<sup>(23)</sup>. La supériorité de la RF par rapport à la PEI a été prouvée par plusieurs études contrôlées randomisées<sup>(24-27)</sup>, ce qui en fait la technique d'ablation percutanée de référence actuellement. Chez des patients bien sélectionnés, idéalement Child A avec un CHC < 2 cm, la survie globale à 5 ans atteint 40% à 70%, comme pour la résection hépatique<sup>(28)</sup>. Les récurrences sont fréquentes, jusqu'à 60% à 80% à 5 ans<sup>(24)(28)</sup>. Les résultats obtenus pour des tumeurs plus volumineuses, supérieures à 2 cm, semblent inférieurs à l'exérèse chirurgicale en terme de survie globale et sans récurrence<sup>(29)</sup>. Aujourd'hui, les techniques d'ablation percutanée sont recommandées en cas de tumeur de stade précoce ou très précoce, ou lorsque la chirurgie est risquée ou contre-indiquée<sup>(3)</sup>.
- **La transplantation hépatique** : il s'agit du traitement théorique « idéal » car il traite à la fois la tumeur et son facteur de risque qu'est la cirrhose sous-jacente. La transplantation hépatique est devenue le traitement de choix du CHC sur cirrhose depuis l'étude de Mazzaferro en 1996<sup>(30)</sup>. Les critères proposés par les auteurs afin de sélectionner les patients éligibles à une transplantation, dits « critères de Milan », sont toujours en vigueur aujourd'hui : une tumeur mesurant jusqu'à 5 cm de diamètre, ou jusqu'à 3 tumeurs de 3 cm ou moins. Plusieurs équipes ont tenté d'élargir ces indications, en suggérant d'autres critères comme les critères UCSF<sup>(31)(32)</sup>, les critères « up-to-seven »<sup>(33)</sup>, ou les critères « 5/5 »<sup>(34)</sup>. La principale limite au développement des indications de la TH est liée à la pénurie de greffons. Pour respecter l'équité, il est nécessaire de transplanter des malades dont les survies espérées seront au moins équivalentes à celles des patients en attente de greffe pour une maladie autre que le CHC. Un des paramètres importants à considérer pour la TH des CHC est celui de la durée d'attente sur liste. Cette durée d'attente ne cesse

de s'allonger ; elle est actuellement d'environ 12 mois en France. La conséquence directe de cela est le risque de sortie de liste (drop-out) par progression de la maladie. Il a été montré que ce dernier augmentait avec la durée d'attente, en allant de 7% à 6 mois, 38% à 1 an et jusqu'à 55% après 18 mois d'attente<sup>(35)</sup>. La réponse au traitement d'attente par chimio-embolisation pourrait être un critère prédictif de l'absence de progression sur liste d'attente<sup>(36)(37)</sup>, mais uniquement chez les patients dans les critères de Milan<sup>(38)</sup>. L'alpha-foeto-protéine ( $\alpha$ FP) et la taille de la tumeur sont aussi des facteurs prédictifs de sortie de liste<sup>(39)</sup>. Dans la plupart des pays dont la France, l'attribution des greffons hépatiques est basé sur le score de MELD<sup>(11)</sup>. En France, depuis 2013, pour les malades porteurs de CHC, il existe un score spécifique (présenté en annexe n°4) intégrant le taux d' $\alpha$ FP, le nombre et la taille des nodules de CHC<sup>(40)</sup>. Actuellement, les résultats de la transplantation hépatique donnent des survies de 65% à 80% à 5 ans pour les patients transplantés dans les critères de Milan<sup>(41)</sup>. La récurrence est rare, moins de 20% à 5 ans<sup>(42)</sup>. La transplantation hépatique est le traitement de choix pour les patients cirrhotiques présentant une tumeur unique < 5cm ou jusqu'à 3 tumeurs < 3cm, avec un faible taux d' $\alpha$ FP, quelle que soit la fonction hépatocellulaire<sup>(3)(43)</sup>.

L'algorithme proposé par l'EORTC-EASL présenté ci-après récapitule les principales indications thérapeutiques en fonction des caractéristiques tumorales, du foie non tumoral, et de l'état général du patient.



Même si les recommandations récentes ont permis de clarifier les indications, elles sont basées essentiellement sur des travaux de cohorte, et non sur des essais contrôlés randomisés<sup>(44)</sup>. Il n'existe aucune étude randomisée comparant les performances des trois traitements curatifs. La plupart des études analysent les résultats des traitements à partir du moment où ils sont réalisés, ce qui ne tient pas compte des patients n'ayant pas pu recevoir le traitement envisagé.

Très peu de travaux se sont intéressés aux résultats en intention de traiter des différents traitements curatifs du CHC. La première équipe à utiliser cette approche a été celle de Llovet et al. en 1999<sup>(45)</sup>. Leur travail montrait que les résultats de la transplantation hépatique n'étaient pas meilleurs que ceux obtenus pour la résection hépatique en intention de traiter, en raison du risque de drop-out lié à un temps d'attente important sur liste de transplantation. En 2000, l'étude de Majno et al.<sup>(46)</sup> montrait que la transplantation hépatique faisait mieux que la résection chirurgicale en intention de traiter uniquement si la

durée d'attente sur liste était inférieure à 6 mois. Par la suite, d'autres équipes ont publié des survies comparables entre résection et transplantation hépatique en intention de traiter<sup>(47-50)</sup>. Une méta-analyse de 2012<sup>(51)</sup> a confirmé ces résultats. En analyse « per protocole » la transplantation reste supérieure à l'exérèse chirurgicale car elle traite la tumeur et l'hépatopathie sous-jacente. La place de la résection première chez des patients éligibles à une transplantation hépatique est discutée, car elle permet à la fois de traiter de façon curative un certain nombre de patients qui n'auront pas recours à la greffe (20-30%), et d'obtenir des facteurs pronostiques histologique tumoraux. Cette analyse anatomopathologique permet de déterminer le risque de récurrence afin de mieux sélectionner les malades en vue d'une greffe hépatique secondaire<sup>(52)(53)</sup>. Actuellement, la tendance de l'Agence de Biomédecine est de privilégier tout autre traitement curatif que la transplantation hépatique lorsque cela est possible, et de conserver la greffe pour les malades ne pouvant pas être traités autrement ou avec un haut risque de récurrence après RF ou résection chirurgicale.

Il existe donc des études comparant résection et transplantation, ou résection et radiofréquence, mais à ce jour, aucune étude n'a porté sur l'analyse simultanée des trois traitements curatifs du CHC en intention de traiter.

## **BUTS DE L'ETUDE**

L'objectif principal de ce travail était d'étudier les survies en intention de traiter pour chacun des trois traitements curatifs du CHC, à partir du moment où la décision était prise en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Les objectifs secondaires étaient :

- D'analyser les facteurs pronostiques de survie globale en intention de traiter pour l'ensemble de la cohorte et pour chaque groupe de traitement,
- D'étudier la survie globale et sans récurrence en analyse per-protocole à partir du moment où les patients recevaient un traitement curatif,
- D'analyser les facteurs pronostiques de survie globale et sans récurrence en analyse per-protocole pour l'ensemble de la cohorte et pour chaque groupe de traitement,
- D'analyser les causes et les conséquences du non-respect de la décision thérapeutique chez les patients n'ayant pas reçu le traitement proposé en RCP.

## **PATIENTS ET METHODES**

Il s'agit d'une étude unicentrique observationnelle et rétrospective, menée au sein du pôle digestif du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse.

### **PATIENTS**

Tous les dossiers de patients présentés en RCP dédiée au CHC entre le 1<sup>er</sup> janvier 2006 et le 30 juin 2013 ont été étudiés. Le support de recueil de données était une fiche papier jusqu'en mars 2010. Par la suite, l'ensemble des informations concernant le patient et la RCP étaient formalisées sur la plateforme internet d'ONCOMIP (réseau de cancérologie de Midi-Pyrénées) via le lien suivant : [www.oncomip.org](http://www.oncomip.org).

#### ***Critères d'inclusion***

Les critères d'inclusion dans l'étude étaient les suivants :

- Diagnostic certain de CHC :
  - o Certitude anatomopathologique apportée par une biopsie hépatique
  - OU
  - o Critères radiologiques recommandés par les sociétés savantes<sup>(3)</sup> :
    - Soit  $\geq 1$  nodule(s)  $> 2$  cm avec un scanner ou une IRM montrant une hypervascularisation artérielle avec wash-out au temps tardif
    - Soit  $\geq 1$  nodule(s) de 1 à 2 cm avec un scanner et une IRM montrant une hypervascularisation artérielle avec wash-out au temps tardif
- Primo-diagnostic de CHC
- Première présentation en RCP CHC réalisée avant tout traitement

- Décision de prise en charge curative en RCP : résection hépatique (RH), radiofréquence (RF) percutanée ou per-opératoire, transplantation hépatique (TH) plus ou moins précédée d'un traitement loco-régional
- Patient âgé de 18 ans ou plus

### ***Critères d'exclusion***

Les patients présentant les caractéristiques suivantes étaient exclus de l'étude :

- Diagnostic incertain de CHC
- Tumeur hépatique bénigne
- Tumeur hépatique maligne différente d'un CHC
- Absence de tumeur hépatique
- Antécédent de CHC déjà traité
- Présentation en RCP réalisée alors qu'un traitement avait déjà été effectué
- Décision de prise en charge palliative en RCP : chimio-embolisation intra-artérielle, sorafénib, autre chimiothérapie, protocole de recherche, traitement symptomatique
- Patients mineurs

### ***Durée du suivi***

Tous les patients répondant aux critères d'inclusion et présentés en RCP CHC à Toulouse entre le 1<sup>er</sup> janvier 2006 et le 30 juin 2013 ont été étudiés. Le suivi des patients a été effectué jusqu'au 31 décembre 2014, afin d'obtenir un recul de dix-huit mois minimum après la dernière inclusion et de diagnostiquer le plus d'évènements « récurrence » possibles.

### ***Critères recueillis***

Le recueil de données était rétrospectif. Différentes sources ont été utilisées :

- Fiche de présentation RCP du patient (support papier ou support internet)

- Dossier informatisé du patient sur le CHU de Toulouse : logiciels ORBIS, SRI, MyView et Viewer Clinic
- Dossier papier archivé du patient
- En cas de prise en charge sur un autre établissement lors du diagnostic, les éléments pertinents étaient récupérés auprès de l'établissement concerné par voie postale ou par fax.

Les données suivantes étaient recueillies :

- Critères pré-opératoires :
  - o Données socio-démographiques : nom, prénom, sexe, date de naissance, nom du médecin généraliste, département de résidence du patient, diagnostic via un programme de dépistage du CHC ou non
  - o Terrain du patient au moment du diagnostic : hypertension artérielle (HTA), diabète, statut OMS
  - o Caractéristiques du CHC et de l'hépatopathie sous-jacente au moment du diagnostic : caractéristiques du foie non tumoral, cause de l'hépatopathie chronique (si applicable), nombre de nodules tumoraux, taille du plus gros nodule, localisation du CHC dans le foie, caractère infiltrant ou non, stade BCLC, présence d'une thrombose néoplasique, extension à distance, mode de diagnostic (radiologique ou histologique), différenciation si applicable, présence de varices œsophagiennes, score de Child-Pugh<sup>(54)</sup> présenté en annexe n°2
  - o Données biologiques recueillies au moment du diagnostic : valeurs de l' $\alpha$ FP (ng/mL), bilirubinémie totale ( $\mu$ mol/L et mg/dL),  $\gamma$ GT (UI/L), albuminémie (g/L), TGO/ASAT (UI/L), TGP/ALAT (UI/L), TP (%), TQ patient (sec), INR, facteur V (%), PAL (UI/L), plaquettes

(taux/mm<sup>3</sup>), créatininémie (μmol/L et mg/dL), score de MELD<sup>(11)</sup>  
présenté en annexe n°3

- Date du diagnostic : définie soit par la date de la biopsie hépatique en cas de diagnostic histologique, soit par la date de première présentation en RCP en cas de diagnostic radiologique

- Critères liés à la RCP :

- Caractéristiques de la RCP CHC : date de première présentation en RCP, date de la RCP de décision, nombre de médecins thésés présents à la RCP de décision, nombre de professeurs présents à la RCP de décision, nombre de spécialités médicales/chirurgicales représentées lors de la RCP de décision, nombre de présentations en RCP au cours du suivi du patient
- Décision étudiée lors de la première RCP : nécessité d'examens complémentaires ou décision thérapeutique d'emblée
- Premier traitement décidé en RCP :
  - Radiofréquence percutanée ou per-opératoire
  - Résection hépatique chirurgicale
  - Transplantation hépatique, précédée ou non d'un traitement loco-régional par chimio-embolisation intra-artérielle ou radiofréquence

- Critères liés au traitement réalisé :

- Respect ou non de la décision prise en RCP, et cause de non-respect de cette décision lorsqu'elle n'était pas appliquée
- Prise en charge thérapeutique initiale: traitements effectués, dates
- Délai entre le diagnostic et le traitement final réalisé (en jours)

- Critères post-interventionnels :
  - o Données anatomopathologiques de la pièce opératoire lorsqu'une prise en charge chirurgicale était effectuée : grade de différenciation d'Edmonson, stade pTNM, emboles vasculaires, résection R0/R1/R2, caractéristiques du foie non tumoral, régression tumorale ou présence de nécrose
  - o Rémission durant le suivi : définie comme la disparition des nodules de CHC aux examens d'imagerie
  - o Récidive(s) : définie(s) comme la réapparition de nodules typiques de CHC selon les critères de diagnostic radiologique<sup>(3)</sup>, ou une biopsie positive
  - o Date de récurrence
  - o Prise en charge des récurrences : traitements effectués et dates
  - o Date des dernières nouvelles : date de décès du patient, date de perte de vue, ou fin du suivi fixée au 31/12/2014
  - o Statut vital du patient en date des dernières nouvelles
  - o Cause du décès (si applicable)

### ***Critères de jugement***

Le critère de jugement principal était la survie globale du patient, calculée à partir de la date de diagnostic de CHC, selon une analyse en intention de traiter.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- La survie globale et sans récurrence du patient à partir du moment où il recevait un traitement curatif, selon une analyse per protocole
- Le taux de récurrence après traitement

## **METHODES**

### ***Réunion de concertation pluridisciplinaire***

La RCP dédiée aux CHC et tumeurs hépatiques a été instituée en 2006 sur le CHU de Toulouse. Initialement bimensuelle, elle a maintenant lieu selon un rythme hebdomadaire en raison du nombre de dossiers à étudier. Les patients sont référés via la consultation d'hépto-gastro-entérologie ou de chirurgie du CHU, ou sur demande d'un praticien de santé de la région. Les dossiers « extérieurs » sont envoyés par courrier ou fax, ou enregistrés directement sur la plateforme Oncomip par le médecin référent.

La RCP regroupe au minimum un hépatologue, un chirurgien hépato-biliaire et de transplantation, et un radiologue. Le support informatique via Oncomip est en place depuis mars 2010.

### ***Radiofréquence***

La radiofréquence était réalisée par un radiologue formé à cette technique, dans le centre hospitalier ou la clinique choisie par le médecin référent du patient. L'intervention était réalisée sous anesthésie locale et sédation. La lésion était repérée par échographie avec possibilité d'injection de Sonovue® si besoin. Puis sous guidage radiologique, une électrode de 15 Gauge reliée à un générateur était introduite par voie percutanée. Les baleines étaient déployées progressivement dans la tumeur. La thermo-ablation était ensuite effectuée sur une durée variable en fonction du volume tumoral. Les patients étaient surveillés en milieu hospitalier au minimum une nuit. Un scanner de contrôle était réalisé à 8 semaines afin de s'assurer de la stérilisation de la lésion.

### ***Résection chirurgicale***

La chirurgie était aussi conservatrice que possible. Si la taille et la localisation le permettaient, une résection atypique était effectuée, sinon une résection anatomique selon Couinaud était réalisée, après embolisation portale préalable en cas de volume trop faible

du futur foie restant. La chirurgie était réalisée par laparotomie ou laparoscopie, et une exploration soigneuse de la cavité abdominale permettait de s'assurer de l'absence d'extension néoplasique. Si nécessaire, un clampage pédiculaire total intermittent était fait au cours de l'intervention. La dissection hépatique était réalisée à l'aide de l'Hydrojet® ou du Dissectron® en fonction du centre. La pièce opératoire était systématiquement envoyée en anatomopathologie pour analyse.

### ***Transplantation hépatique***

La greffe était réalisée par un des trois chirurgiens hépatobiliaires du CHU de Rangueil, selon la technique de référence<sup>(55)</sup>. Après l'hépatectomie du foie pathologique du receveur, on procédait à la mise en place du greffon sous clampage cave latéral. En cas d'hypertension portale majeure, une anastomose porto-cave pouvait être réalisée. L'immunosuppression était déterminée par une équipe médicale hospitalière spécialisée en transplantation d'organe et en réanimation, selon les recommandations en vigueur.

### ***Analyse statistique***

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel Stata (Stata Corp., College Station, Texas, USA). Les tests utilisés pour la comparaison des variables qualitatives entre les différents groupes étudiés sont les tests du Chi-deux ( $\chi^2$ ) ou de Fischer (F) en fonction des critères de réalisation de ces tests. Les tests utilisés pour la comparaison des distributions des variables quantitatives au sein des variables qualitatives sont le test T de Student ou Mann-Withney, ANOVA (analyse de la variance) ou Kruskal-Wallis, en fonction des conditions d'application de ces tests. Les tables de survie ont été produites pour les études de survie globale et sans progression, lesquelles ont permis d'évaluer la survie à différents moment du suivi. Les fonctions de survie pour le décès et la récurrence ont été estimées à l'aide de Kaplan Meier. La survie sans récurrence a été calculée en prenant comme évènement la survenue d'une récurrence. Les décès pour une autre cause que la récurrence étaient exclus de l'analyse. La comparaison des fonctions de survie entre les

groupes étudiés a été réalisée par la statistique du log-rank. Enfin, pour chaque type de survie, un modèle de Cox a été construit afin d'évaluer le rôle pronostique de chaque covariable pour l'événement étudié (décès ou récurrence). L'analyse multivariée a été construite en incluant dans le modèle les variables significatives en analyse univariée, à l'exception des variables jugées colinéaires. Pour certaines variables continues, une dichotomie a été effectuée en utilisant la valeur médiane retrouvée dans la cohorte. Tous les tests réalisés sont bilatéraux, avec un seuil de 5% ( $p < 0.05$ ).

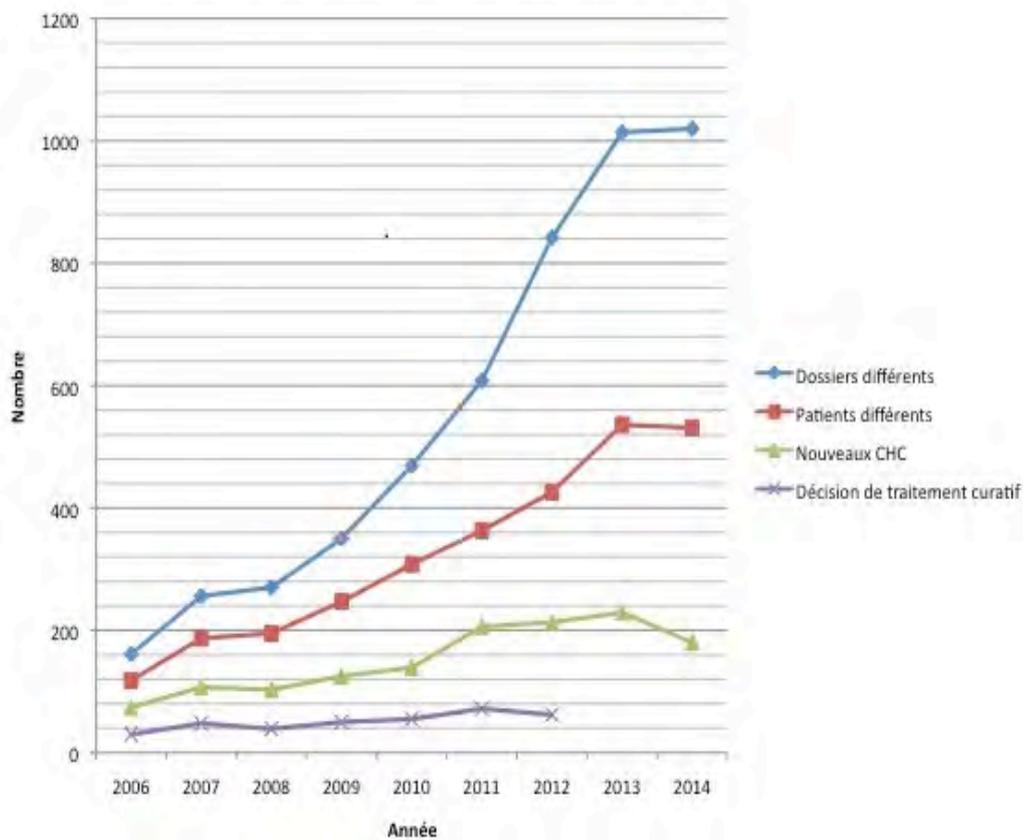
# RESULTATS

## I. ANALYSE DESCRIPTIVE

### a. Etat des lieux de la RCP CHC en Midi-Pyrénées

Le nombre de dossiers présentés en RCP CHC a augmenté progressivement au fil des années. Il a été multiplié par 6 entre 2006 et 2013, jusqu'à atteindre une stabilisation, avec 1014 dossiers présentés en 2013, et 1020 dossiers présentés en 2014. En parallèle, le nombre de patients différents présentés en RCP CHC a augmenté d'un facteur 5, passant de 118 en 2006 à 536 en 2013. Il a été stable entre 2013 et 2014. Le nombre de nouveaux CHC présentés a augmenté les premières années puis s'est rapidement stabilisé aux alentours de 200 depuis 2011. Le nombre de patients pour lesquels une décision de traitement curatif a été prise a peu augmenté avec le temps : on notait 30 décisions de prise en charge curative sur l'année 2006, 50 en 2009, et 62 en 2012.

L'évolution de la RCP CHC est présentée dans la figure ci-dessous.

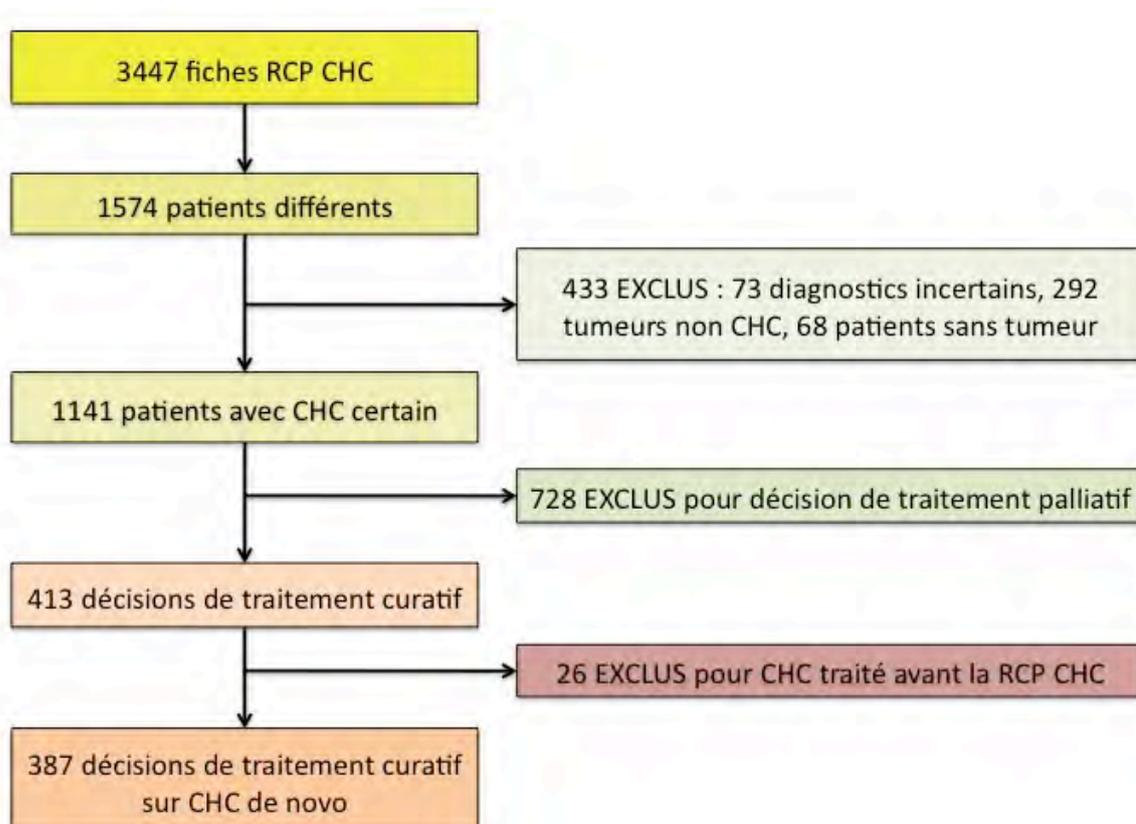


En moyenne, la RCP CHC de Midi-Pyrénées réunissait 4 médecins thésés entre sa création et 2012. Depuis 2013, le nombre moyen de participants séniors a augmenté à 5. Plus de 90% des RCP comptaient au moins trois médecins présents. Trois spécialités différentes étaient représentées durant les sessions : hépatologie, radiologie et chirurgie hépatobiliaire et de transplantation.

## ***b. Analyse descriptive des patients en fonction du traitement décidé en RCP***

### **1. Description de la cohorte étudiée**

L'étude a porté sur une cohorte de 387 patients naïfs de traitement et pour lesquels une décision de traitement curatif était validée à la RCP. La sélection des malades inclus dans l'étude est rapportée dans la figure ci-dessous.



La durée du suivi s'étendait entre 0.2 mois (décès le plus précoce) et 107 mois, avec un suivi médian de 27.5 mois.

Le ratio homme/femme était de 6/1. L'âge médian de la cohorte à la date du diagnostic était de 62 ans (28-89 ans). Le CHC était développé sur foie cirrhotique dans 87% des cas (n=335).

## **2. Caractéristiques des patients en fonction de la décision thérapeutique**

Les caractéristiques qualitatives et quantitatives des trois populations sont présentées dans les tableaux 1, 2 et 3 en annexe.

Il existait des différences significatives entre les groupes concernant le terrain et la maladie. Concernant le terrain, les sujets du groupe TH apparaissaient significativement plus jeunes ( $p < 0.001$ ), et présentaient une maladie hépatique sous-jacente plus grave : ils étaient plus fréquemment au stade de cirrhose ( $p < 0.001$ ), plus fréquemment atteints d'hypertension portale ( $p < 0.001$ ) et leurs scores de Child-Pugh et de MELD étaient significativement plus élevés ( $p < 0.001$ ). Concernant la maladie, la taille du plus gros nodule était significativement plus importante dans le groupe RH ( $p < 0.001$ ), mais les patients du groupe TH avaient significativement plus de nodules que les autres ( $p < 0.001$ ). Les patients du groupe RF avaient plus souvent un CHC de stade précoce au moment du diagnostic ( $p < 0.001$ ). Significativement plus de CHC étaient diagnostiqués grâce au dépistage dans le groupe TH ( $p < 0.001$ ). En revanche, le taux d' $\alpha$ FP était comparable entre les groupes ( $p = 0.14$ ).

Le devenir des patients à partir de la RCP était variable en fonction du traitement décidé. Dans le groupe RF, la décision était respectée dans 80% des cas, contre 64% dans le groupe RH et 54% dans le groupe TH ( $p < 0.001$ ). Le délai médian entre le diagnostic et le traitement final réalisé variait entre les groupes, de 42 jours pour le groupe RF à 141 jours pour le groupe TH ( $p < 0.001$ ) en intention de traiter. Le délai médian entre le diagnostic et la TH chez les 73 patients greffés était de 239 jours soit 8 mois (13-856 jours). Le temps médian d'attente sur liste de transplantation hépatique était de 102 jours soit 3.5 mois (1-

531 jours). La durée d'attente sur liste était en constante augmentation au fil des années. Ainsi, dans notre cohorte, la durée d'attente médiane depuis la mise en place du score foie en France était de 206 jours, soit 7 mois (3-531 jours). Pour les patients présentés à partir de 2012, cette durée médiane s'élevait à 350 jours, soit 11.5 mois (19-431 jours).

Chez les patients traités par RF, dans 79% des cas (n=83) une seule séance était suffisante pour obtenir une rémission. Chez les patients ayant eu une résection chirurgicale, l'anatomopathologie retrouvait une résection R0 dans 85% des cas (n=69) et R1 dans 11% des cas (n=9). Chez 4% des patients (n=3) le statut de la résection n'était pas précisé.

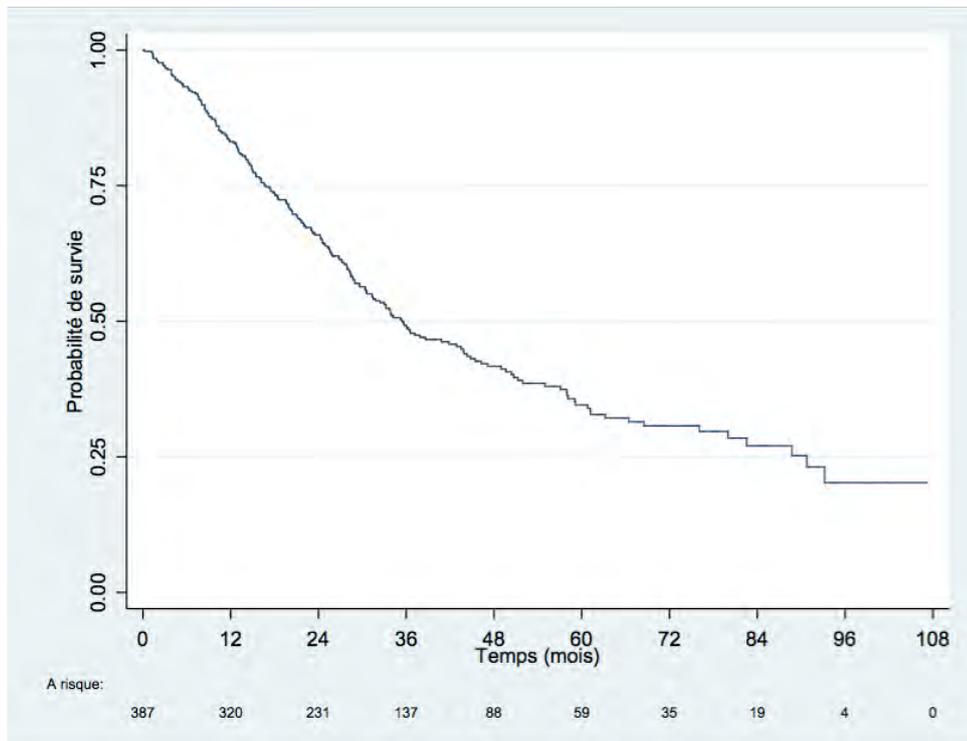
En intention de traiter, le groupe RF avait un meilleur taux de rémission, avec 77% des patients traités efficacement, contre 71,5% dans le groupe RH et 67,5% dans le groupe TH ( $p<0.001$ ). Par contre, le taux de récurrence était aussi plus élevé pour le groupe RF avec une rechute dans 72% des cas contre 61,5% pour les patients du groupe RH et 24% dans le groupe TH ( $p<0.001$ ). Le taux de décès était comparable entre les populations ( $p=0.63$ ).

## **II. SURVIE GLOBALE ET FACTEURS PRONOSTIQUES EN INTENTION DE TRAITER**

Pour l'analyse en intention de traiter, seules les survies globales ont été étudiées. La notion de survie sans récurrence n'était pas applicable puisque de nombreux patients n'ont pas reçu de traitement curatif permettant d'obtenir une rémission.

### ***a. Survie globale pour l'ensemble de la cohorte étudiée***

La survie globale en intention de traiter pour l'ensemble de la cohorte était de 83% à un an, 49% à trois ans, et 35% à 5 ans. La survie médiane était de 27.5 mois (0.2-107 mois). La courbe de survie correspondante est représentée ci-dessous.



### ***b. Facteurs pronostiques de survie pour l'ensemble de la cohorte***

En analyse univariée, les facteurs suivants étaient significativement associés à la survie pour l'ensemble de la cohorte : caractéristiques du foie non tumoral ( $p=0.03$ ), présence de varices œsophagiennes ( $p=0.04$ ), score de Child-Pugh ( $p=0.02$ ), albuminémie ( $p=0.02$ ), score de MELD ( $p=0.01$ ),  $\alpha$ FP ( $p=0.005$ ), inclusion dans les critères de Milan ( $p<0.001$ ), stade BCLC ( $p<0.001$ ), présence d'embolies vasculaires ( $p=0.009$ ), respect de la décision thérapeutique ( $p<0.001$ ), type de premier traitement réalisé ( $p<0.001$ ), traitement final réalisé ( $p=0.005$ ) et obtention d'une rémission ( $p<0.001$ ).

Le type de traitement décidé en RCP n'influit pas significativement sur la survie globale des patients de la cohorte ( $p=0.77$ ) (cf. figure page 27).

En analyse multivariée, trois facteurs étaient indépendamment associés à la survie globale en intention de traiter. Il s'agissait d'un taux d' $\alpha$ FP $<12$ ng/mL ( $p=0.005$ ), du respect des critères de Milan ( $p<0.001$ ), et du respect de la décision thérapeutique ( $p<0.001$ ). Les résultats détaillés sont présentés dans le tableau ci-après.

Paramètre analysé	Hazard-ratio	p
Age < 60 ans	1.15 (0.82-1.12)	0.426
Varices œsophagiennes	1.26 (0.87-1.83)	0.875
Albumine <37g/L	0.73 (0.80-1.06)	0.091
<b>αFP &lt; 12ng/mL</b>	<b>0.63 (0.45-0.87)</b>	<b>0.005</b>
MELD < 10	1.13 (0.80-1.61)	0.478
<b>Critères de Milan</b>	<b>0.45 (0.31-0.65)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Respect de la décision thérapeutique</b>	<b>0.39 (0.27-0.54)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Délai entre diagnostic et geste final < 60 jours	1.00 (0.72-1.39)	0.999

*c. Survie globale et facteurs pronostiques de survie en fonction du traitement proposé*

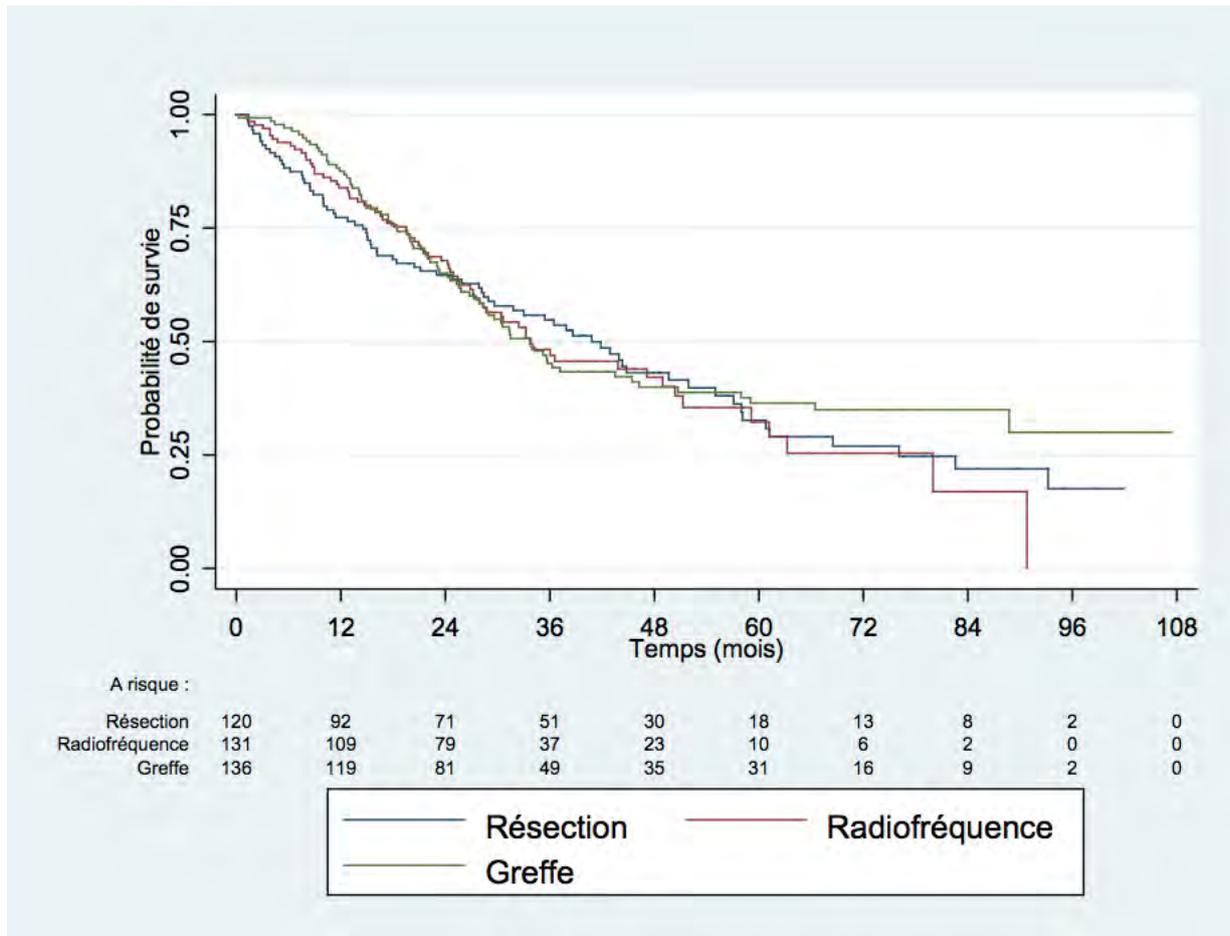
**1. Survie globale en fonction du traitement proposé**

Les survies globales en intention de traiter pour les trois traitements curatifs sont présentées dans le tableau ci-dessous.

	Survie à 1 an (%)	Survie à 3 ans (%)	Survie à 5 ans (%)
<b>Résection hépatique</b>	77%	55%	34%
<b>Radiofréquence</b>	84%	49%	33%
<b>Transplantation hépatique</b>	88%	45%	37%

Il n'existait pas de différence significative entre les trois groupes de traitement (p=0.77).

Les courbes de survie apparaissaient donc superposables comme le montre la figure présentée ci-après.



Les survies en intention de traiter à 1, 3 et 5 ans pour les différents sous-groupes étudiés sont détaillées dans le tableau ci-dessous.

	Survie à 1 an (%)	Survie à 3 ans (%)	Survie à 5 ans (%)
<b>RH pour CHC sur foie sain (n=32)</b>	70%	47%	19%
<b>RH pour CHC très précoce (n=10)</b>	90%	80%	58%
<b>RF pour CHC très précoce (n=8)</b>	63%	63%	63%
<b>TH dans les critères de Milan (n=97)</b>	90%	52%	42%

## 2. Facteurs pronostiques de survie pour le groupe résection hépatique

En analyse univariée, les facteurs pronostiques de survie significatifs dans le sous-groupe RH étaient : les caractéristiques du foie non tumoral ( $p=0.004$ ), le score de Child-Pugh ( $p=0.001$ ), la bilirubinémie totale ( $p=0.03$ ), le taux de TGO ( $p=0.003$ ), le taux de PAL

(p=0.03), l'αFP (p=0.004), le respect des critères de Milan (p<0.001), le stade BCLC (p=0.002), le caractère infiltrant (p<0.001), la présence d'embolies vasculaires (p=0.008), le respect de la décision (p=0.005), le type de premier traitement réalisé (p<0.001), l'obtention d'une rémission (p<0.001).

En analyse multivariée, seul le respect des critères de Milan était un facteur pronostique significatif (p=0.02). Les résultats détaillés de l'analyse multivariée sont présentés ci-dessous.

<b>Paramètre analysé</b>	<b>Hazard-ratio</b>	<b>p</b>
Age < 60 ans	0.57 (0.27-1.20)	0.138
αFP < 12ng/mL	0.74 (0.45-3.12)	0.737
MELD < 10	1.38 (0.63-3.06)	0.425
<b>Critères de Milan</b>	<b>0.39 (0.18-0.85)</b>	<b>0.017</b>
Respect de la décision thérapeutique	0.52 (0.19-1.38)	0.189
Délai entre diagnostic et geste final < 60 jours	0.64 (0.30-1.37)	0.25
Obtention d'une rémission	0.48 (0.15-1.53)	0.215

### **3. Facteurs pronostiques de survie pour le groupe radiofréquence**

En analyse univariée, les facteurs pronostiques significatifs dans le sous-groupe RF étaient : l'âge (p=0.015), le score de Child-Pugh (p<0.001), l'albuminémie (p<0.001), la bilirubinémie totale (p=0.003), la créatininémie (p<0.001), le score de MELD (p=0.003), l'αFP (p=0.05), le respect des critères de Milan (p=0.035), le stade BCLC (p<0.001), le respect de la décision (p=0.002), le type de premier traitement réalisé (p<0.001), l'obtention d'une rémission (p<0.001), et la survenue d'une récurrence (p=0.049).

Les facteurs pronostiques de survie globale en analyse multivariée étaient : une albuminémie >37 g/L (p<0.001) et le respect de la décision thérapeutique (p=0.02). L'âge supérieur à 60 ans était un facteur de mauvais pronostic (p=0.002).

Paramètre analysé	Hazard-ratio	p
<b>Age &gt; 60 ans</b>	<b>2.93 (1.47-5.83)</b>	<b>0.002</b>
<b>Albumine &gt; 37g/L</b>	<b>0.30 (0.15-0.56)</b>	<b>&lt;0.001</b>
αFP < 12ng/mL	0.55 (0.30-1.02)	0.06
MELD < 10	1.07 (0.58-1.96)	0.83
Critères de Milan	0.45 (0.17-1.17)	0.10
<b>Respect de la décision thérapeutique</b>	<b>0.40 (0.19-0.85)</b>	<b>0.02</b>
Délai entre diagnostic et geste final < 60 jours	0.99 (0.54-1.82)	0.97

#### 4. Facteurs pronostiques de survie pour le groupe transplantation hépatique

En analyse univariée, les facteurs pronostiques significatifs dans le groupe TH étaient : le respect des critères de Milan (p=0.025), le caractère infiltrant (p=0.024), le respect de la décision (p<0.001), le type de premier traitement réalisé (p<0.001), le traitement final réalisé (p=0.027), le délai entre le diagnostic et la réalisation du traitement proposé (p<0.001), l'obtention d'une rémission (p<0.001), et la survenue d'une récurrence (p=0.047).

En analyse multivariée, les facteurs corrélés à la survie dans le groupe TH étaient : un taux d'αFP<12ng/mL (p=0.012), le respect de la décision thérapeutique (p=0.017), l'obtention d'une rémission au cours du suivi (p=0.005), le respect des critères de Milan (p=0.016). La rémission et le respect de la décision ont été étudiés séparément dans l'analyse multivariée car la rémission pouvait être obtenue même en cas de non-respect de la décision, si les patients avaient une radiofréquence ou une résection hépatique.

Paramètre analysé	Hazard-ratio	p
Age > 60 ans	0,73 (0,41-1,28)	0,272
Albumine > 37g/L	0,95 (0,52- 1,74)	0,872
<b>αFP &lt; 12ng/mL</b>	<b>0.5 (0.29-0,86)</b>	<b>0.012</b>
MELD < 10	1.16 (0.62-2.15)	0.64
<b>Critères de Milan</b>	<b>0.49 (0.28-0,88)</b>	<b>0.016</b>
<b>Respect de la décision thérapeutique</b>	<b>0.34 (0.14-0,83)</b>	<b>0.017</b>
Délai entre diagnostic et geste final < 60 jours	0,72 (0,38-1,38)	0,32
<b>Obtention d'une rémission</b>	<b>0.31 (0.14-0.7)</b>	<b>0.005</b>

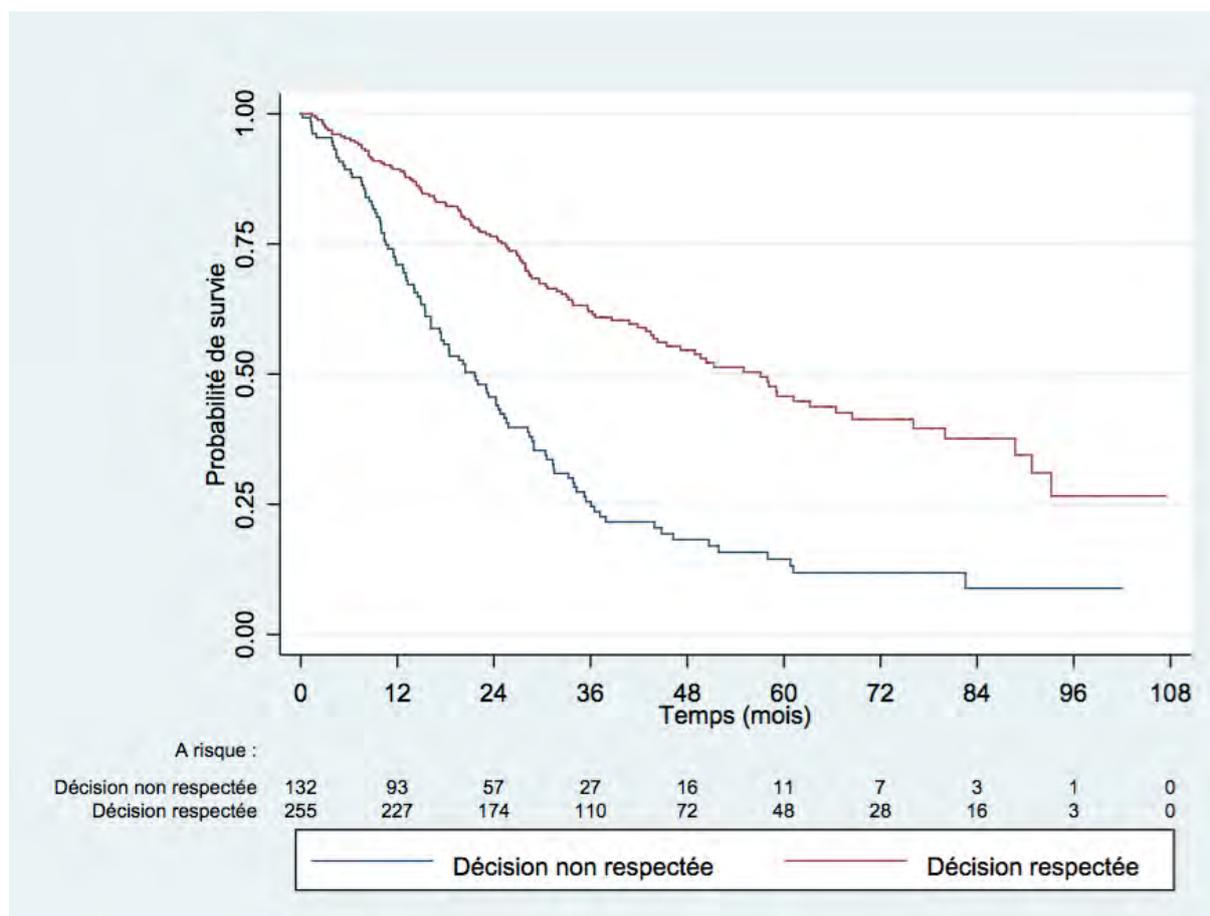
#### *d. Impact du non-respect de la décision thérapeutique*

La décision thérapeutique prise en RCP était respectée pour 255 patients (66%), et non suivie pour 132 patients (34%).

Les patients pour qui la décision n'était pas respectée avaient un traitement curatif dans 22% des cas (n=29) et un traitement palliatif dans 78% des cas (n=103).

La survie globale en intention de traiter apparaissait significativement liée au respect ou non de la décision thérapeutique, en analyse univariée et multivariée, pour la cohorte comme pour les sous-groupes de traitement ( $p < 0.05$  dans tous les cas).

La courbe de survie globale en fonction du respect de la décision est présentée ci-dessous.



*e. Eléments prédictifs du respect ou non de la décision thérapeutique*

En analyse univariée, les éléments suivants étaient prédictifs du respect de la décision de façon significative : le type de traitement décidé ( $p < 0.001$ ), les critères de Milan ( $p = 0.045$ ), le nombre de nodules ( $p = 0.02$ ), le type de premier traitement réalisé ( $p < 0.001$ ), le score de Child ( $p = 0.03$ ), la bilirubinémie totale ( $p = 0.02$ ), l'albuminémie, le taux de TGO/ASAT ( $p = 0.03$ ), le TP ( $p = 0.03$ ), le taux de plaquettes ( $p = 0.01$ ), le score de MELD ( $p = 0.001$ ). Le délai entre le diagnostic et la date de traitement était à la limite de la significativité ( $p = 0.08$ ).

En analyse multivariée, les facteurs prédictifs du respect de la décision thérapeutique étaient : un score de MELD  $< 10$  ( $p = 0.027$ ), et un délai entre le diagnostic et le traitement réalisé (quel qu'il soit)  $< 60$  jours ( $p = 0.002$ ). En revanche, un taux de plaquettes  $< 126\ 000/\text{mm}^3$  et la décision de transplantation hépatique étaient des facteurs prédictifs indépendants de non-respect de la décision thérapeutique ( $p = 0.03$  et  $p < 0.001$  respectivement). Ces résultats sont détaillés ci-dessous :

Paramètre analysé	Hazard-ratio	p
Age $< 60$ ans	0.85 (0.43-1.69)	0.63
Albumine $< 37\text{g/L}$	0.99 (0.48-2.05)	0.99
<b>MELD <math>&lt; 10</math></b>	<b>0.56 (0.34-0.94)</b>	<b>0.03</b>
<b>Délai diagnostique - geste final <math>&lt; 60</math> jours</b>	<b>0.43 (0.25-0.73)</b>	<b>0.002</b>
<b>Décision de transplantation hépatique</b>	<b>3.97 (2.18-7.22)</b>	<b><math>&lt; 0.001</math></b>
<b>Plaquettes <math>&lt; 126\ 000/\text{mm}^3</math></b>	<b>1.76 (1.05-2.97)</b>	<b>0.03</b>

### III. SURVIE GLOBALE, SURVIE SANS RECIDIVE, ET FACTEURS PRONOSTIQUES EN FONCTION DU TRAITEMENT REÇU – ANALYSE PER PROTOCOLE

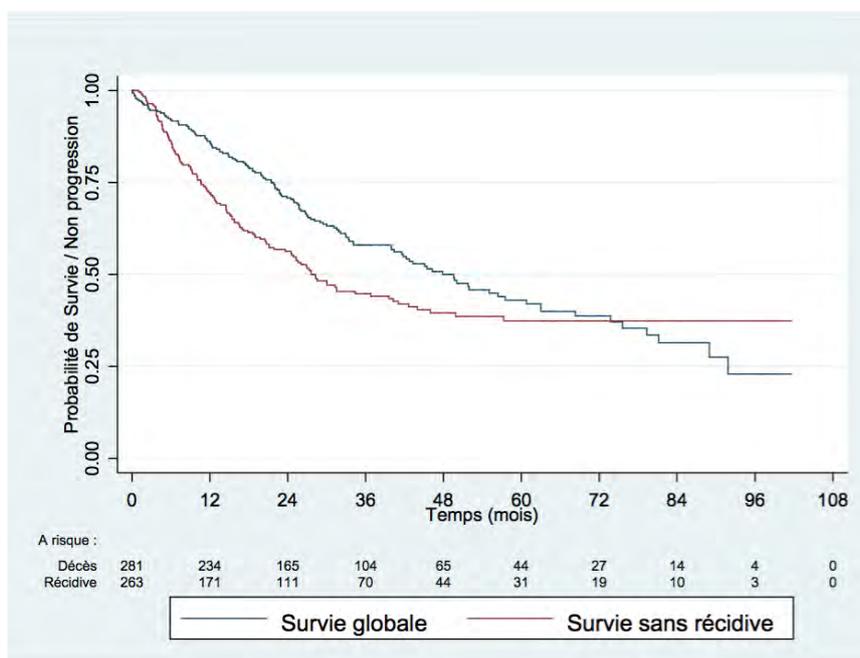
Si on considère le traitement réellement reçu, 81 patients (21%) ont eu une résection hépatique, 127 patients (33%) ont eu une radiofréquence et 73 (19%) ont eu une transplantation hépatique. Les 106 autres patients de la cohorte (27%) ont reçu un traitement palliatif. L'analyse per protocole porte donc sur un effectif de 281 patients traités de façon curative.

#### a. Ensemble de la cohorte après traitement curatif

##### 1. Survie globale et sans récidive

Pour l'ensemble des 281 patients étudiés, la survie globale était de 86% à 1 an, 59% à 3 ans et 45% à 5 ans. La survie médiane était de 27,6 mois (0.3-101.5 mois).

Une rémission a été observée pour 263 patients (94%) : 15 patients traités par radiofréquence et 3 par résection n'ont pas été traités de façon totalement curative. Pour les 263 patients étudiés, la survie sans récidive était de 94% à 1 an, 58% à 3 ans et 39% à 5 ans. La médiane de survie sans récidive était de 30 mois (0.3-101.6 mois).



## **2. Facteurs pronostiques de survie globale**

En analyse univariée, les facteurs pronostiques significativement associés à la survie globale pour l'ensemble des patients ayant reçu un traitement curatif étaient : l'âge ( $p=0.01$ ), les caractéristiques du foie non tumoral ( $p=0.007$ ), la bilirubinémie totale ( $p=0.007$ ), la créatininémie ( $p=0.007$ ), l' $\alpha$ FP ( $p=0.002$ ), le respect des critères de Milan ( $p=0.007$ ), le stade BCLC ( $p=0.03$ ), le caractère infiltrant ( $p<0.001$ ), la présence d'embolies vasculaires ( $p=0.003$ ), le type de traitement décidé en RCP ( $p=0.04$ ), l'obtention d'une rémission ( $p=0.002$ ), et la survenue d'une récurrence ( $p<0.001$ ).

En analyse multivariée, les facteurs suivants étaient associés à la survie de façon indépendante : le respect des critères de Milan ( $p=0.05$ ) était un facteur de bon pronostic, alors que la présence d'embolies vasculaires ( $p=0.02$ ) était un facteur de mauvais pronostic.

Les différents paramètres de l'analyse multivariée sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

<b>Paramètre analysé</b>	<b>Hazard-ratio</b>	<b>p</b>
Age >60 ans	1,00 (0.49-2.05)	0.99
$\alpha$ FP	0.71 (0.36-1.39)	0.32
MELD < 10	0.67 (0.31-1.47)	0.43
<b>Critères de Milan</b>	<b>0.49 (0.24-0.99)</b>	<b>0.05</b>
Délai diagnostic - geste final < 60 jours	0.91 (0.35-2.37)	0.79
Traitement réalisé	0.79 (0.34-1.83)	0.59
<b>Embolies vasculaires microscopiques</b>	<b>2.43 (1.13-5.21)</b>	<b>0.02</b>

## **3. Facteurs pronostiques de survie sans récurrence**

En analyse univariée, les facteurs pronostiques de survie sans récurrence étaient : l'âge ( $p=0.01$ ), les caractéristiques du foie non tumoral ( $p=0.007$ ), la bilirubinémie totale ( $p=0.006$ ), la créatininémie ( $p=0.007$ ), l' $\alpha$ FP ( $p=0.02$ ), la présence d'embolies vasculaires

( $p < 0.001$ ), le type de traitement décidé en RCP ( $p < 0.001$ ), le premier traitement réalisé ( $p < 0.001$ ), et le traitement final réalisé ( $p < 0.001$ ).

En analyse multivariée, les principaux facteurs pronostiques de survie sans récurrence étaient le respect des critères de Milan ( $p = 0.002$ ) et la réalisation d'une transplantation hépatique ( $p = 0.003$ ). La présence d'embolies vasculaires était un facteur indépendant de récurrence ( $p = 0.02$ ). Le tableau ci-dessous présente l'analyse détaillée des résultats :

Paramètre analysé	Hazard-ratio	p
Age >60 ans	0.86 (0.50-1.47)	0.57
$\alpha$ FP	0.88 (0.51-1.53)	0.66
MELD < 10	0.72 (0.41-1.26)	0.25
<b>Critères de Milan</b>	<b>0.35 (0.20-0.62)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Délai diagnostic - geste final < 60 jours	1.31 (0.73-2.35)	0.37
<b>Embolies vasculaires microscopiques</b>	<b>2.00 (1.22-3.30)</b>	<b>0.006</b>
<b>Réalisation d'une transplantation hépatique</b>	<b>0.35 (0.18-0.70)</b>	<b>0.003</b>

### *b. Groupe ayant eu une résection hépatique*

#### **1. Survie globale et facteurs pronostiques**

81 patients de la cohorte (21%) ont eu une résection hépatique. Parmi eux, 77 faisaient partie du groupe de décision de résection hépatique, 3 étaient issus du groupe de décision de radiofréquence et 1 patient avait initialement été pressenti pour une greffe hépatique. Une rémission a été observée pour 78 patients (96%).

La survie globale de ces patients était de 80% à 1 an, 60% à 3 ans et 40% à 5 ans. La médiane de survie était de 30 mois (0.3-97 mois). Si on étudiait le sous-groupe de patients ayant eu une résection hépatique pour une maladie de stade très précoce ( $n=6$ ), défini comme le stade BCLC 0, on obtenait une survie globale de 83% à 1 an, et 65% à 3 ans et 5 ans. La médiane de survie était de 63 mois (9.1-97 mois). Les RH pour CHC développé sur

foie sain (n=23), donnaient des survies globales de 74% à 1 an, 47% à 3 ans, et 34% à 5 ans. La survie médiane était de 24.7 mois (0.3-60.7 mois).

En analyse univariée, les facteurs pronostiques de survie globale étaient : les caractéristiques du foie non tumoral (p<0.001), le score de Child-Pugh (p=0.001), le taux de TGO (p=0.003), le taux d'αFP (p=0.002), l'inclusion dans les critères de Milan (p=0.004), le caractère infiltrant du CHC (p<0.001), la présence d'embolies vasculaires sur la pièce opératoire (p=0.001), et la survenue d'une récurrence (p=0.02).

En analyse multivariée, le score de Child (p=0.015), le taux d'αFP (p=0.047), et la présence d'embolies vasculaires (p=0.047) étaient des facteurs pronostiques significatifs.

Paramètre analysé	Hazard-ratio	p
Age >60 ans	1,11 (0.41-3.03)	0.83
<b>Child B ou C</b>	<b>10.59 (1.59-70.44)</b>	<b>0.015</b>
MELD < 10	0.77 (0.27-2.24)	0.64
Critères de Milan	0.53 (0.15-1.83)	0.32
<b>αFP&lt;12ng/mL</b>	<b>0.29 (0.88-0.98)</b>	<b>0.047</b>
Délai diagnostic - geste final < 60 jours	0.80 (0.26-2.46)	0.70
<b>Embolies vasculaires microscopiques</b>	<b>4.06 (1.02-21.67)</b>	<b>0.047</b>
Récurrence	2.03 (0.63-6.53)	0.24

## **2. Survie sans récurrence et facteurs pronostiques**

La survie sans récurrence des patients ayant eu une résection hépatique était identique à leur survie globale à 1, 3 et 5 ans. C'était également le cas pour le sous-groupe des CHC de stade très précoce. Pour les patients opérés de CHC sur foie sain, la survie sans récurrence était de 81% à 1 an, 49% à 3 ans et 25% à 5 ans, avec une médiane de survie sans récurrence de 24.6 mois (0.3-60.8 mois).

En analyse univariée, les facteurs pronostiques de survie sans récurrence étaient : les caractéristiques du foie non tumoral (p<0.001), le score de Child-Pugh (p=0.001), le taux

de TGO (p=0.003), le taux d'αFP (p=0.005), et la présence d'embolies vasculaires (p=0.001).

En analyse multivariée, le score de Child (p=0.02) et la présence d'embolies vasculaires (p=0.002) étaient des facteurs pronostiques péjoratifs significatifs.

Paramètre analysé	Hazard-ratio	p
Age >60 ans	2.10 (0.49-8.91)	0.83
<b>Child B ou C</b>	<b>55.67 (1.87-1656.15)</b>	<b>0.02</b>
MELD < 10	0.33 (0.06-1.66)	0.18
Critères de Milan	0.32 (0.07-1.40)	0.13
αFP<12ng/mL	0.27 (0.02-1.47)	0.13
Délai diagnostic - geste final < 60 jours	3.19 (0.69-14.45)	0.14
<b>Embolies vasculaires microscopiques</b>	<b>11.36 (2.80-46.17)</b>	<b>0.001</b>

### *c. Groupe ayant eu une radiofréquence*

#### **1. Survie globale et facteurs pronostiques**

127 patients (33%) ont eu une radiofréquence. Pour 105 patients, il s'agissait du traitement décidé en RCP. 11 patients du groupe « résection » et 11 patients du groupe « greffe » ont également reçu une radiofréquence à la place du traitement décidé initialement. Parmi les 127 patients traités, une rémission a été obtenue pour 112 patients (87%).

La survie globale était de 88% à 1 an, 52% à 3 ans et 34% à 5 ans, avec une médiane de 26.3 mois (0.1-98.7 mois).

Les patients ayant eu une radiofréquence pour CHC à un stade très précoce (BCLC 0) (n=12), avaient une survie globale de 67% à 1 et 3 ans, et 50% à 5 ans, avec une médiane de 34.1 mois (17-81 mois).

En analyse univariée, les facteurs pronostiques significatifs pour la survie globale étaient : l'âge (p=0.007), le taux de gammaGT (p<0.001), le TP (p=0.02), la créatininémie

(p=0.001), le score de MELD (p=0.008), l'αFP (p=0.012), le premier traitement réalisé (p=0.01) et l'obtention d'une rémission (p<0.001).

En analyse multivariée, les facteurs pronostiques significatifs étaient : l'âge (p=0.017) et le taux d'αFP (p=0.014).

Paramètre analysé	Hazard-ratio	p
<b>Age &gt;60 ans</b>	<b>2.56 (1.18-5.55)</b>	<b>0.017</b>
<b>αFP&lt;12ng/mL</b>	<b>0.48 (0.26-0.86)</b>	<b>0.014</b>
MELD < 10	1.61 (0.88-2.93)	0.12
Critères de Milan	0.81 (0.32-0.88)	0.66
Délai diagnostic - geste final < 60 jours	0.74 (0.38-1.44)	0.38

## **2. Survie sans récurrence et facteurs pronostiques**

La survie sans récurrence des patients traités par RF était de 96% à 1 an, 42% à 3 ans et 18% à 5 ans, avec une médiane de 27.3 mois (0.1-98.7 mois). La survie sans récurrence des patients ayant eu une RF pour CHC de stade très précoce (BCLC 0) était de 73% à 1 an, 45% à 3 ans et 18% à 5 ans, avec une médiane de 35.4 mois (12-81 mois).

En analyse univariée, les facteurs pronostiques significatifs pour la survie sans récurrence étaient : l'âge (p=0.006), la bilirubinémie totale (p<0.001), le taux de gammaGT (p=0.02), la créatininémie (p<0.001), le score de MELD (p=0.008), et l'αFP (p=0.012).

En analyse multivariée, seul le taux d'αFP avait une valeur pronostique sur la survie sans récurrence (p=0.006).

Paramètre analysé	Hazard-ratio	p
Age >60 ans	1.57 (0.88-2.83)	0.13
<b>αFP&lt;12ng/mL</b>	<b>0.46 (0.26-0.79)</b>	<b>0.006</b>
MELD < 10	0.58 (0.32-1.03)	0.06
Critères de Milan	1.7 (0.50-5.72)	0.39
Délai diagnostic - geste final < 60 jours	0.82 (0.44-1.52)	0.52

#### *d. Groupe ayant eu une transplantation hépatique*

##### **1. Survie globale et facteurs pronostiques**

73 patients (19%) ont eu une greffe hépatique et pour tous, une décision de transplantation hépatique avait été retenue en RCP. Une rémission était observée pour l'ensemble des patients transplantés.

La survie globale était de 89% à 1 an, 65% à 3 ans et 58% à 5 ans. La médiane de survie globale était de 33.4 mois (0.3-101.6 mois).

Pour le sous-groupe de patients dans les critères de Milan lors de la décision prise en RCP (n=54), la survie globale était de 92% à 1 an, 69% à 3 ans et 64% à 5 ans. La médiane de survie globale pour ce sous-groupe était de 40.8 mois (0.7-101.6 mois).

En analyse univariée, les facteurs pronostiques de survie globale pour les patients transplantés étaient : le respect des critères de Milan ( $p=0.026$ ), le caractère infiltrant du CHC ( $p=0.02$ ), le premier traitement réalisé ( $p<0.001$ ), le délai entre la date du diagnostic et la date de la greffe ( $p<0.001$ ), l'obtention d'une rémission ( $p<0.001$ ) et la survenue d'une récurrence ( $p=0.047$ ).

En analyse multivariée, seule la survenue d'une récurrence était un facteur pronostique indépendant ( $p=0.002$ ).

<b>Paramètre analysé</b>	<b>Hazard-ratio</b>	<b>p</b>
Age >60 ans	0.82 (0.31-2.18)	0.69
$\alpha$ FP<12ng/mL	0.75 (0.31-1.81)	0.52
MELD < 10	0.70 (0.22-2.18)	0.53
Critères de Milan	0.50 (0.19-1.35)	0.17
Emboles vasculaires microscopiques	1.69 (0.48-5.94)	0.41
<b>Récurrence</b>	<b>4.40 (1.74-11.07)</b>	<b>0.002</b>

## **2. Survie sans récurrence et facteurs pronostiques**

La survie sans récurrence des patients transplantés était de 97% à 1 an, 86% à 3 ans et 83% à 5 ans, avec une survie médiane sans récurrence de 33.4 mois (0.3-101.6 mois). Les patients transplantés dans les critères de Milan avaient des survies sans récurrence de 96% à 1 an, 89% à 3 ans et 86% à 5 ans, avec une médiane de 40.8 mois (0.7-101.6 mois).

En analyse univariée comme en analyse multivariée, il n'existait aucun facteur pronostique significatif associé à la survie sans récurrence.

## **IV. DEVENIR DES PATIENTS A PARTIR DE LA DECISION THERAPEUTIQUE**

Le tableau 4 en annexe récapitule les survies globales des patients à 1, 3 et 5 ans en fonction du respect ou non de la décision thérapeutique, pour la cohorte et pour les trois groupes de traitement proposé en RCP.

La figure 1 en annexe résume les causes de non-respect de la décision thérapeutique en fonction du traitement décidé en RCP.

La figure 2 en annexe reprend le devenir des patients à partir de la décision prise en RCP, ainsi que les différents traitements réellement effectués dans chaque groupe.

### ***a. Ensemble de la cohorte***

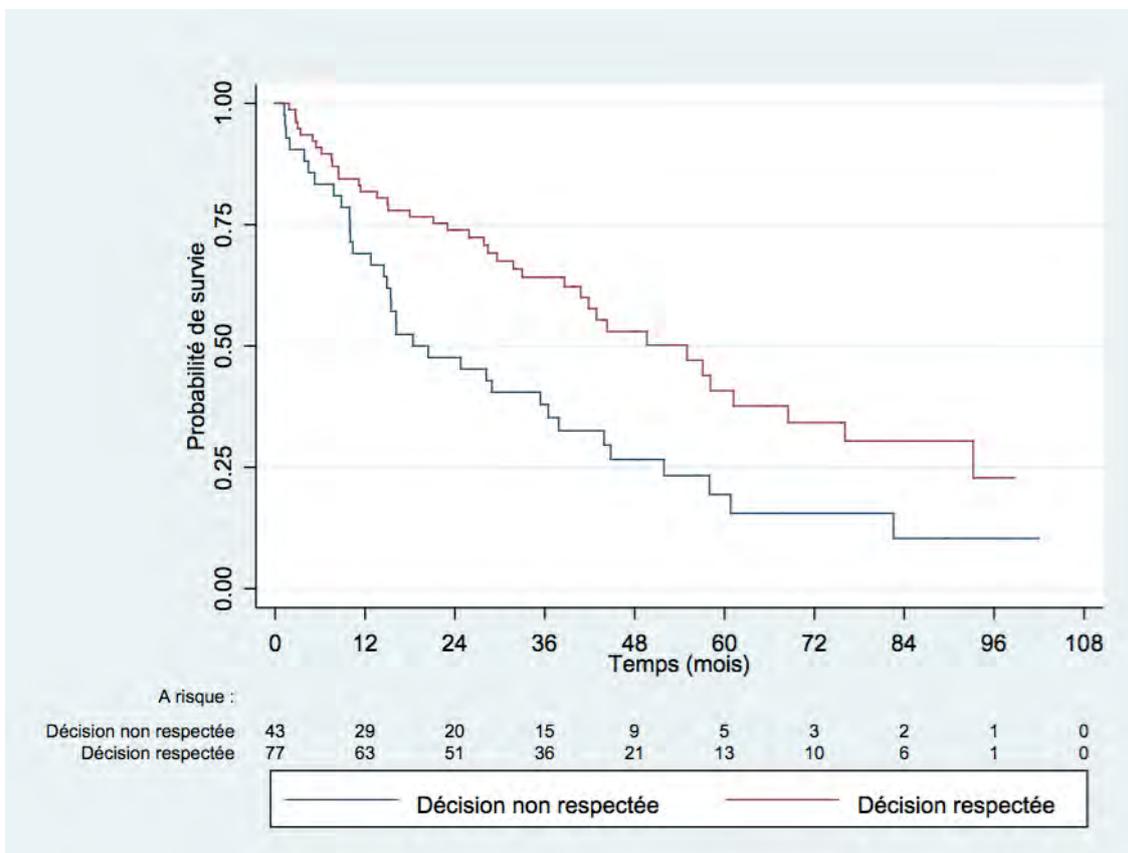
L'étude de la survie globale en fonction du respect ou non de la décision est présentée dans le tableau 4 en annexe. On rappelle qu'il existait une différence significative de survie globale entre le groupe « respect de la décision » et le groupe « non-respect de la décision » ( $p < 0.001$ ).

### ***b. Groupe décision de résection***

Dans le groupe avec décision de résection chirurgicale (n=120), 77 patients (64%) ont reçu le traitement proposé, et 43 (36%) ont eu un autre type de traitement.

Il existait une différence de survie significative entre les patients ayant eu une résection chirurgicale (42% à 5 ans) et ceux ayant eu un autre traitement (20% à 5 ans) (p=0.003).

La courbe de survie globale en fonction du respect ou non de la décision thérapeutique est présentée ci-dessous :

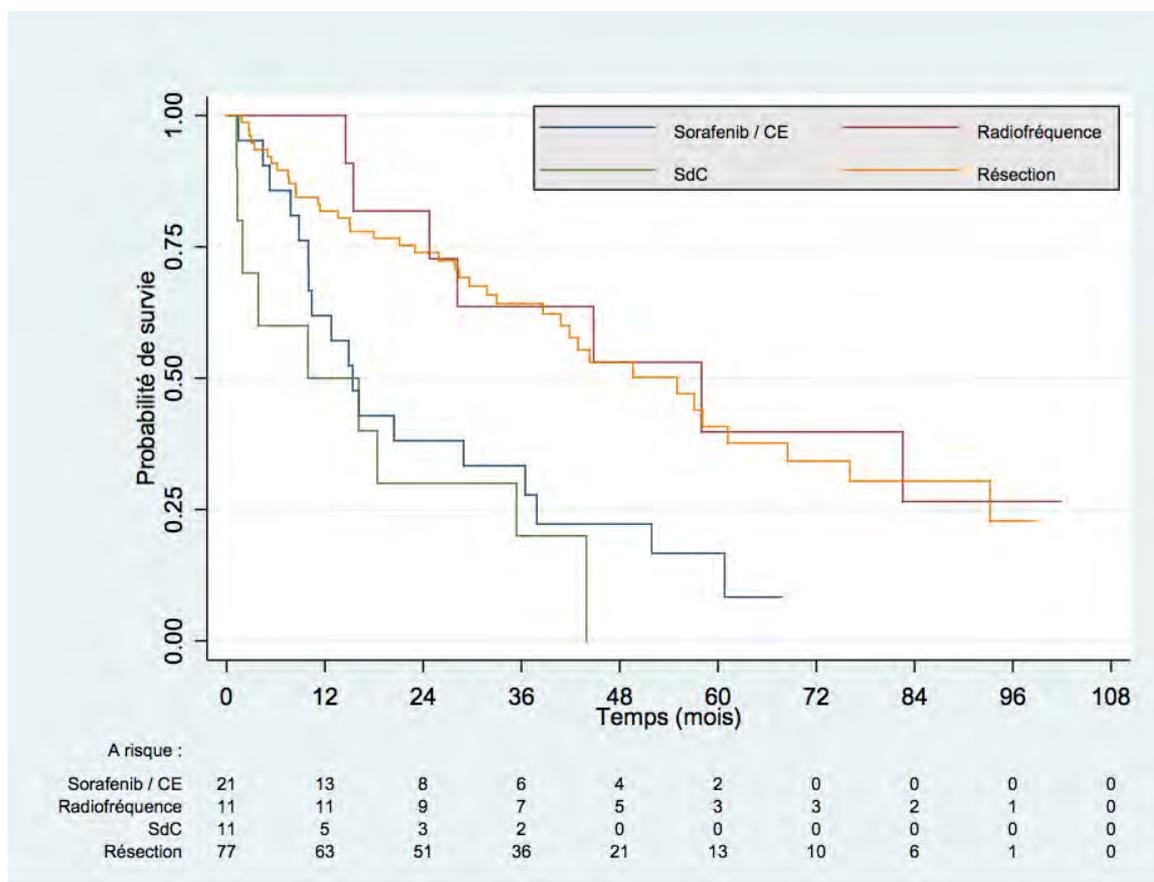


Les patients n'ayant pas eu de résection chirurgicale ont eu :

- Un autre type de traitement curatif par radiofréquence ou alcoolisation dans 11 cas (26%)
- Un traitement palliatif par chimio-embolisation ou sorafénib dans 21 cas (48%)
- Des soins de confort dans 11 cas (26%)

Le détail des traitements réalisés est présenté dans la figure 2 en annexe.

Dans le groupe RH, la survie globale des patients en intention de traiter était similaire entre les patients ayant réellement eu une résection chirurgicale et ceux finalement traités par radiofréquence ( $p>0.05$ ) mais elle était significativement moins bonne en cas de traitement palliatif par chimio-embolisation, sorafénib ou soins de confort ( $p<0.001$ ). Ces résultats sont illustrés par les courbes de survie ci-dessous :



Le non-respect de la décision thérapeutique avait plusieurs origines, qui sont reprises dans la figure 1. Dans 20 cas (46%), il s'agissait d'une lésion plus accessible à une radiofréquence, de la présence d'une hypertension portale découverte lors du bilan pré-opératoire, ou d'une contre-indication anesthésique. Quatorze patients (33%) avaient une lésion ayant progressé après la RCP décisionnelle, dont un cas où le patient était décédé avant que le traitement ne soit réalisé. Dans 7 cas (16%), le patient avait refusé le

traitement chirurgical proposé. 2 patients (5%) n'ont pas eu le traitement initial pour raisons non déterminées.

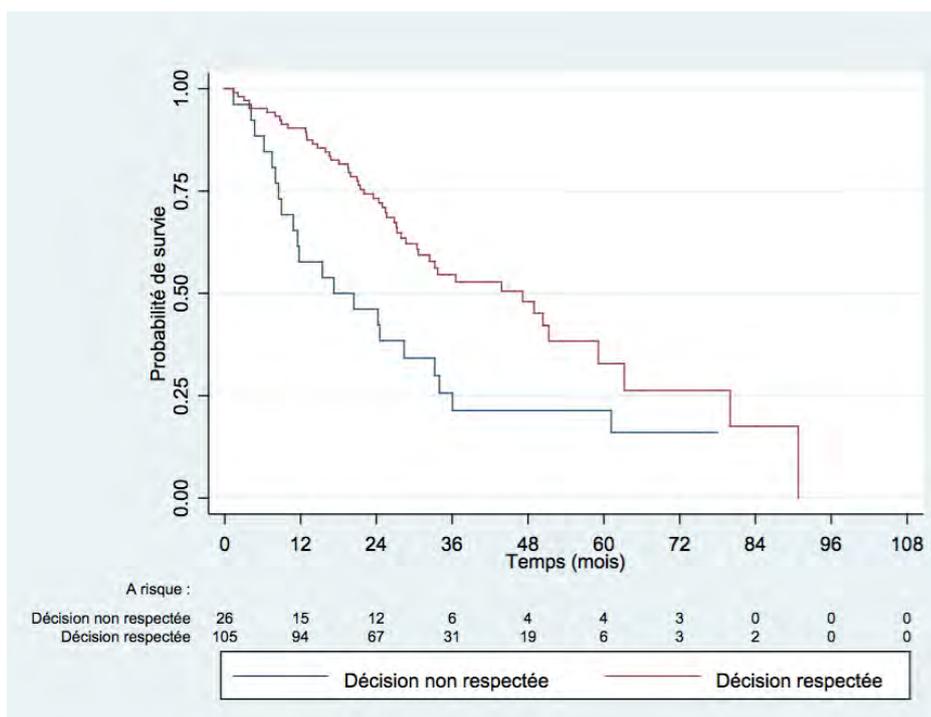
L'étude des causes de décès pour ce groupe montre que 74% des patients décédés sont morts de leur CHC (n=53), qu'ils aient ou non reçu le traitement décidé. Les patients non opérés décédaient de CHC dans 88% des cas (n=29), mais ceux opérés décédaient de leur maladie dans 64% des cas (n=24). Les autres causes de décès étaient liées à la cirrhose (3%, n=2), aux complications post-opératoires (6%, n=4), ou à d'autres raisons (17%, n=12).

### *c. Groupe décision de radiofréquence*

Dans le groupe avec décision de radiofréquence (n=131), 105 patients (80%) ont reçu le traitement proposé, et 26 (20%) ont eu un autre type de traitement.

Il existait une différence de survie significative entre les patients ayant eu une radiofréquence (42% à 5 ans) et ceux ayant eu un autre traitement (20% à 5 ans) (p=0.004).

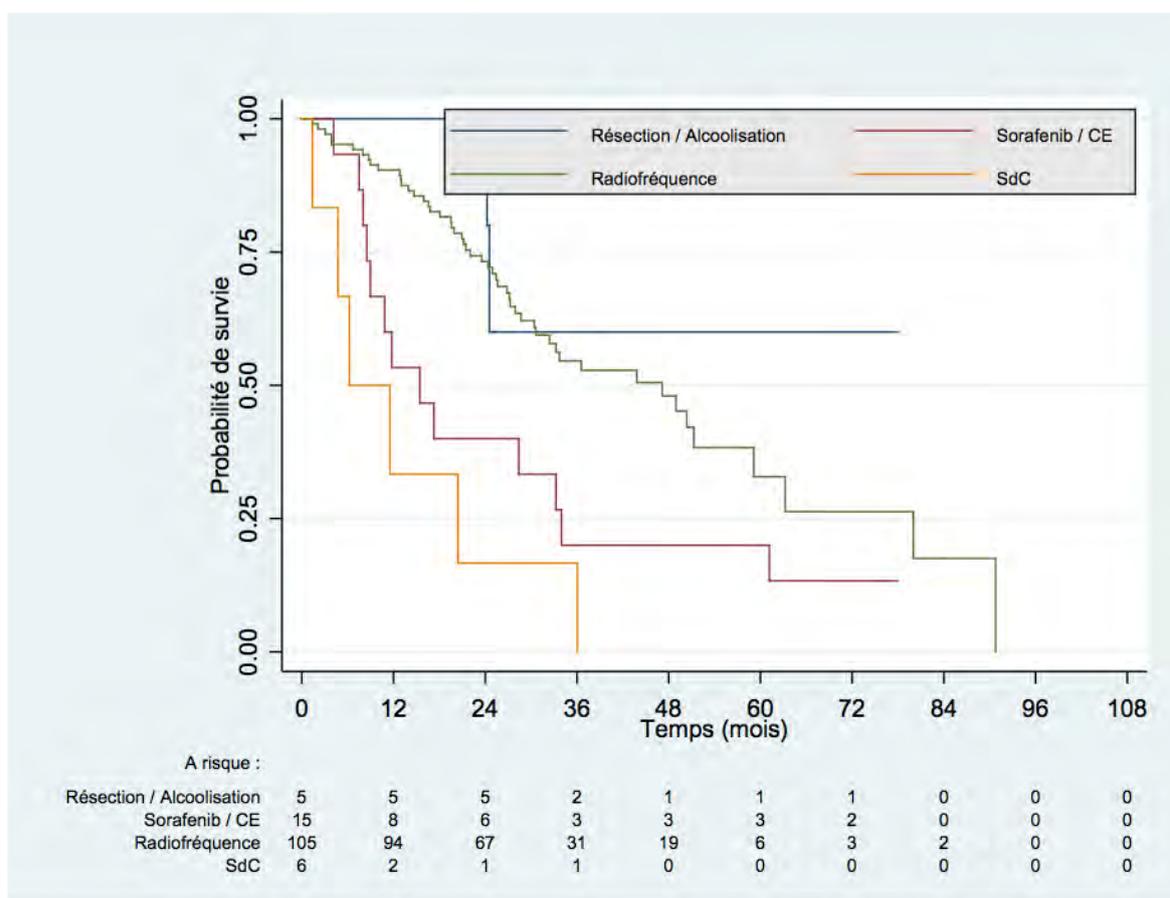
Les courbes de survie globale en fonction du respect ou non de la décision thérapeutique sont présentées ci-dessous.



Les patients n'ayant pas eu la radiofréquence prévue ont eu :

- Un autre traitement curatif par résection chirurgicale dans 3 cas (11%), ou par alcoolisation dans 2 cas (9%)
- Un traitement palliatif par chimio-embolisation ou sorafénib dans 15 cas (57%)
- Des soins de confort dans 6 cas (23%)

Le détail des traitements est présenté dans la figure 2 en annexe. Les courbes de survie en fonction des différents traitements reçus sont représentées dans la figure ci-dessous.



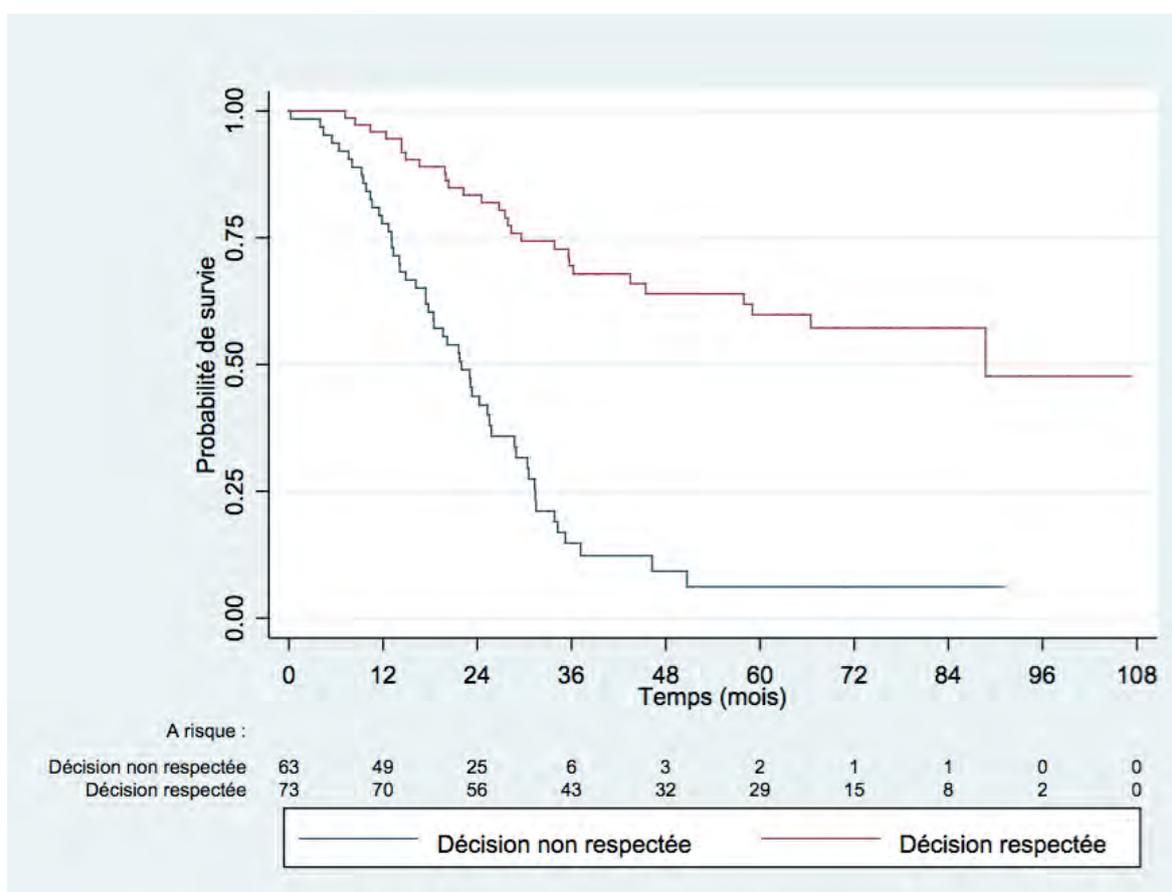
Les causes de non-respect de la décision étaient : une contre-indication technique dans 13 cas (50%), la progression du CHC dans 7 cas (27%), le refus du traitement dans 2 cas (8%), ou une cause non déterminée dans 4 cas (15%). La figure 1 en annexe récapitule ces éléments.

La cause de décès dans le groupe étudié était le CHC dans 57% des cas. Lorsque la radiofréquence était réalisée, le CHC restait la cause majoritaire des décès (51% des cas, n=26). 22% des patients (n=11) traités décédaient dans les suites de leur cirrhose sous-jacente, 1 patient (2%) est décédé des complications de la radiofréquence et 13 patients (25%) sont morts d'autre cause. Chez les patients n'ayant pas reçu la radiofréquence prévue, 15 (71%) sont décédés de CHC, 2 (10%) de cirrhose, et 4 (19%) d'autres causes.

#### *d. Groupe décision de transplantation hépatique*

Dans le groupe avec décision de transplantation hépatique (n=136), 73 patients (54%) ont reçu le traitement proposé, et 63 (46%) ont eu un autre type de traitement.

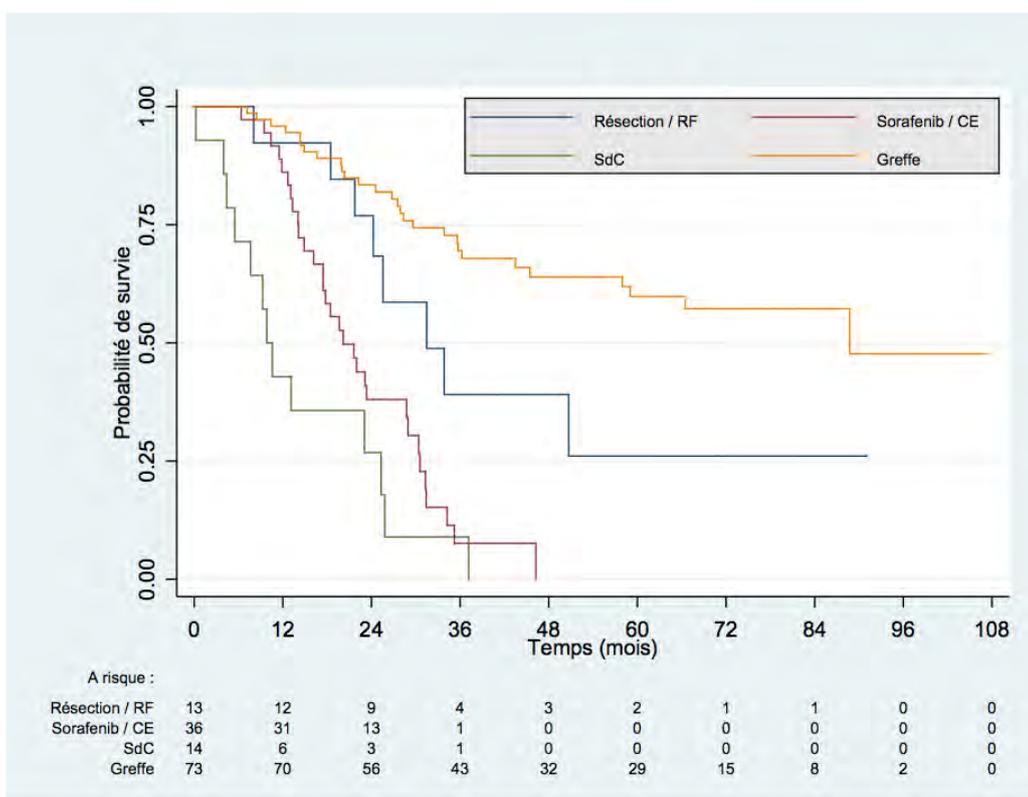
Il existait une différence de survie significative entre les patients ayant eu une transplantation hépatique (60% à 5 ans) et ceux ayant eu un autre traitement (7% à 5 ans) ( $p < 0.001$ ). La courbe de survie globale en fonction du respect ou non de la décision thérapeutique est présentée ci-dessous.



Les patients n'ayant pas eu de transplantation hépatique ont eu :

- Un autre type de traitement curatif par résection, radiofréquence ou alcoolisation dans 13 cas (21%)
- Un traitement palliatif par chimio-embolisation ou sorafénib dans 36 cas (57%)
- Des soins de confort dans 14 cas (22%)

Le détail des traitements est présenté dans la figure 2 en annexe. Les courbes de survie en fonction du traitement reçu sont présentées ci-dessous.



Le non-respect de la décision thérapeutique avait plusieurs origines, détaillées dans la figure 1 en annexe. Dans 9 cas (14%), il s'agissait d'une contre-indication dépistée lors du bilan pré-greffe : exogénose non sevrée ou deuxième cancer essentiellement. Trente-sept patients (59%) avaient une progression de leur (s) lésion(s) sur liste d'attente de TH. Parmi eux, 9 sont décédés. Dans 13 cas (21%), le patient avait refusé le projet de transplantation

proposé. 4 patients (6%) n'ont pas eu la transplantation prévue pour des raisons non déterminées.

L'étude des causes de décès pour ce groupe montre que 55% des patients décédés sont morts de leur CHC (n=44), qu'ils aient ou non reçu le traitement décidé. Les causes de décès des patients transplantés étaient imputables à une récurrence du CHC dans 32% des cas (n=9). Les autres causes étaient les complications de la greffe ou de l'immunosuppression dans 14% des cas (n=4), la cirrhose dans 4% des cas (n=1), ou d'autres raisons dans 50% des cas (n=14). Les patients n'ayant pas eu de transplantation sont décédés majoritairement de CHC (n=35, 67%), ou de leur cirrhose (n=8, 15%). 9 patients (18%) sont décédés d'autre cause.

## DISCUSSION

Ce travail montre que les survies globales en intention de traiter des traitements curatifs du CHC sont nettement inférieures aux survies rapportées dans la littérature à partir du moment où le traitement est réalisé. Les survies en intention de traiter sont de 83% à un an, 49% à 3 ans et 35% à 5 ans pour l'ensemble de notre cohorte, et comparables entre les trois groupes de traitement décidé. Llovet et al.<sup>(45)</sup> avaient montré l'intérêt de l'étude en intention de traiter dès 1999 pour évaluer l'impact réel de la transplantation hépatique en tenant compte de la durée d'attente sur liste. Ils obtenaient des survies de 54% à 2 ans pour un temps d'attente avant greffe de 162 jours en moyenne, ce qui était comparable aux résultats de la résection hépatique, qui pouvait être effectuée sans délai à partir du diagnostic. Par la suite, 8 études ont été réalisées en intention de traiter<sup>(47)(56-62)</sup>. Leurs résultats variaient entre 42% et 73% de survie globale à 5 ans, qu'il s'agisse de la transplantation hépatique ou de la résection chirurgicale. Nos survies à 5 ans, inférieures à celles de la littérature, posent la question de la sélection des patients. Notre étude a volontairement porté sur l'intégralité des dossiers de CHC présentés pour la première fois en RCP dédiée, ce qui minore le biais de sélection. Or, la plupart des travaux rapportent des résultats obtenus sur des populations très sélectionnées, et non sur l'ensemble des patients réellement atteints de CHC qui consultent pour la première fois. De plus, ces études ne sont pas de vraies études en intention de traiter, car elles incluent leurs patients à partir de l'inscription sur liste d'attente de greffe hépatique ou de la résection hépatique, ce qui majore les résultats de survie par rapport à la population générale. Dans notre travail, nous avons réellement fait une analyse en intention de traiter, avec inclusion au moment de la décision initiale de RCP et non de l'inscription sur liste d'attente de greffe ou de la consultation chirurgicale. Cela correspond à la réalité des pratiques dans notre centre, où les patients discutés en RCP n'ont parfois pas été vus en consultation sur le CHU, où les informations conduisant à la décision sont incomplètes, où le nombre de dossiers présentés

implique des décisions rapides. Cela explique en partie le pourcentage de patients n'ayant pas reçu le traitement décidé (34%). En 2006, El Serag et al.<sup>(63)</sup>, à partir du registre des patients du Medicare atteints de CHC aux Etats-Unis, montraient que seul 34% des patients éligibles à un traitement curatif le recevaient, et que 20% des patients traités de façon curative l'étaient de façon inadaptée. Nos résultats donnent des survies en intention de traiter qui sont extrapolables à la pratique clinique quotidienne.

Notre travail isole des facteurs pronostiques pré-opératoires qui pourraient aider à la décision thérapeutique. L'analyse multivariée montre que les deux principaux facteurs pronostiques indépendants de survie globale en intention de traiter sont le taux d' $\alpha$ FP au moment du diagnostic et le respect des critères de Milan. Cela est vrai pour la cohorte et pour les sous-groupes RH et TH (tableau 4). Le rôle pronostique des critères de Milan a été étudié largement dans la transplantation hépatique<sup>(41)(62)(64)(65)</sup>, et démontré pour la résection chirurgicale<sup>(66)</sup>. La valeur pronostique de l' $\alpha$ FP chez les patients porteurs de CHC est validée que ce soit pour un seuil fixe ou pour sa cinétique notamment sur liste d'attente<sup>(67-70)</sup>. Depuis 2013, son dosage est utilisé pour la sélection des patients sur liste d'attente en France grâce au score  $\alpha$ FP présenté en annexe n°4<sup>(40)</sup>. Dans le sous-groupe RF, l'âge des patients et l'albuminémie sont les seuls facteurs pronostiques pré-interventionnels identifiés. Cela suggère que les résultats de la technique en terme de survie sont autant liés au terrain des patients qu'aux caractéristiques de la tumeur. On retrouve cette notion dans l'étude de Sala et al. en 2004<sup>(71)</sup>, qui montrait que le score de Child-Pugh (qui intègre l'albuminémie), le taux d'azote-urée sanguine et l'obtention d'une réponse complète étaient les seuls facteurs pronostiques indépendants de survie globale pour les patients radiofréqués. D'autres auteurs citaient néanmoins le taux d' $\alpha$ FP et la taille de la tumeur comme facteurs pronostiques de survie après radiofréquence<sup>(72)(73)(74)</sup>, ce qu'on ne retrouve pas dans notre analyse en intention de traiter mais qu'on obtient en per protocole. Un autre facteur déterminant pour le pronostic des patients est le respect de la décision

thérapeutique. Cela suggère que le choix proposé en RCP est judicieux, puisque s'il est suivi, le pronostic est amélioré. L'importance de mener à terme le projet thérapeutique a été démontrée par l'étude en intention de traiter de Charpentier et al.<sup>(56)</sup>. Les auteurs observaient que la survie globale en intention de traiter chez les patients en attente de greffe hépatique était de 20% inférieure à la survie per protocole. Nos résultats sont d'ailleurs similaires pour le groupe TH, avec 37% de survie à 5 ans en intention de traiter contre 58% en analyse per protocole.

Nous avons recherché s'il existait des facteurs prédictifs du non-respect de la décision prise en RCP. Notre analyse multivariée montre qu'un score de MELD < 10 (HR:0.56, IC95% [0.34-0.94]) et un délai < 60 jours (HR:0.43, IC95% [0.25-0.73]) entre le diagnostic et le traitement étaient des facteurs prédictifs de respect de la décision. Par contre, un taux de plaquettes < 126 000/mm<sup>3</sup> (HR : 1.76, IC95% [1.05-2.97]) et le choix d'une transplantation hépatique (HR:3.97, IC95% [2.18-7.22]) étaient des facteurs prédictifs de non-respect de la décision. Aucune étude ne s'est intéressée spécifiquement au respect de la décision pour une cohorte de patients éligibles à un traitement curatif. Nous montrons que la rapidité de prise en charge est un critère majeur, ce qui explique pourquoi le choix de transplantation est en soi un facteur de non-respect de la décision. Les patients avec un faible taux de plaquettes correspondent sans doute à une population avec hypertension portale méconnue. Cela induirait soit des décisions de RCP inadaptées, soit des délais supplémentaires pour la recherche d'HTP et donc un risque de progression avant traitement. Enfin un score de MELD < 10 indique des patients avec un terrain favorable, donc moins à risque d'être contre-indiqués pour le traitement curatif.

Lorsqu'on s'intéresse à l'analyse per protocole de notre cohorte, les résultats sont comparables à la littérature pour chacun des trois traitements curatifs réalisés. La survie globale à 5 ans observée dans notre étude est de 60% avec la transplantation hépatique, et elle atteint 65% pour les patients transplantés dans Milan. Cela rejoint les études publiées

antérieurement, qui obtiennent 65% à 80% de survie globale à 5 ans pour les patients dans Milan<sup>(3)(41)(43)</sup>. La survie globale à 5 ans des patients traités par résection chirurgicale dans notre cohorte est de 40%. Même si ces résultats sont comparables à plusieurs études<sup>(75-79)</sup>, ils sont inférieurs à la méta-analyse de Dhir et al. en 2012<sup>(51)</sup>. Cela s'explique par trois facteurs : la présence de 32 patients présentant un CHC sur foie sain dans notre cohorte, avec des profils évolutifs souvent plus péjoratifs que les CHC développés sur cirrhose ; une taille médiane de CHC plus élevée que dans les études obtenant une survie à 5 ans > 50% qui n'incluent que les CHC de stade précoce ou très précoce<sup>(52)(80)</sup> ; un calcul de la survie globale incluant les patients décédés en péri-opératoire dans notre étude. La survie sans récurrence est de 40% à 5 ans pour l'ensemble du groupe RH, ce qui est supérieur aux données de la littérature, où le taux de récurrence à 5 ans avoisine 70%<sup>(52)(81)</sup>. Pour le groupe traité par radiofréquence, nous rapportons des survies globales et sans récurrence de 34% et 18% à 5 ans. Les études randomisées comparant RF et PEI n'étudiaient les survies globales et sans progression qu'à 1 et 3 ans<sup>(25)(82)</sup>. L'étude de Cucchetti et al. publiée en 2014 avec une population semblable obtenait 43% et 15% de survie globale et sans récurrence à 5 ans<sup>(80)</sup>. Dans notre analyse, 19 patients n'ayant pu être traités par résection ou transplantation ont bénéficié d'une radiofréquence et ont donc été inclus dans le groupe RF en per protocole. La prise en compte de ces patients de mauvais pronostic dans le calcul des survies peut expliquer nos résultats. L'intérêt de cette analyse per protocole est de montrer que notre cohorte est comparable à la littérature, confirmant ainsi la validité de nos résultats en intention de traiter.

La dernière partie de notre travail a porté sur l'étude du devenir des patients dont la décision initiale n'avait pas été respectée. Cela concernait 132 patients (34%) dans notre étude. Les causes du non-respect décisionnel étaient variables : refus du patient, contre-indication au traitement choisi, progression ou décès durant la période d'attente du traitement. Selon les groupes, entre 27% et 44% des patients n'ont pas reçu le traitement

proposé en raison d'une progression de la maladie. La notion de progression avant traitement est bien connue lorsqu'on étudie la TH<sup>(83)</sup>. Il a été clairement démontré que plus le temps sur liste d'attente de greffe s'allonge, plus le risque de sortie de liste pour progression de la maladie augmente. Yao et al. montraient ainsi qu'après 18 mois d'attente, le taux de sortie de liste atteignait 55%<sup>(35)</sup>. Pour la radiofréquence et la résection hépatique, il existe également un risque de progression qui doit être considéré puisque nous l'évaluons à un tiers des causes d'abandon du projet. Il faut pondérer ce chiffre car la notion de progression est peut être parfois liée à une erreur d'appréciation du stade BCLC lors de la RCP. En effet, 35% des patients n'ayant pas eu la résection hépatique envisagée ont été contre-indiqués en raison de la découverte d'une hypertension portale méconnue lors de la discussion en RCP. Cela souligne l'importance d'avoir une meilleure évaluation initiale des patients lors de leur première présentation en RCP. Cela permettrait d'orienter directement vers la radiofréquence des patients pressentis pour une résection mais au final trop fragiles pour y accéder, ce qui diminuerait ainsi les délais consacrés aux examens et consultations, et donc le risque de progression avant traitement. Si les causes de non-respect de la décision sont parfois évoquées dans les articles concernant les sorties de liste d'attente de TH, aucune étude ne décrit le devenir des patients une fois sortis de la liste d'attente. Aucune étude ne s'intéresse non plus aux patients n'ayant pas eu la résection ou la radiofréquence prévue. L'étude d'El Serag et al. sur les patients du Medicare aux Etats-Unis<sup>(63)</sup> est la seule à aborder le problème des patients potentiellement accessibles à un traitement curatif et ne l'ayant pas reçu. Elle décrit ainsi que seul 40% des patients qui étaient en théorie éligibles à une transplantation hépatique ont reçu une forme de traitement curatif, avec une transplantation dans seulement 11.5% des cas. Cela confirme la différence qui existe entre l'éligibilité au traitement et la réalisation du traitement lui-même.

Avec les résultats de cette étude, nous pourrions nous demander si proposer un traitement qui ne sera pas suivi ne constituerait pas une perte de chance par rapport à un choix de traitement moins ambitieux mais plus facile et plus rapide à mettre en œuvre. Notre analyse en intention de traiter montre qu'il n'existe aucune différence de survie entre les groupes de traitement proposé, alors qu'en analyse per protocole, la transplantation hépatique est supérieure en termes de survie globale et sans récurrence. Il semble donc que si le traitement curatif proposé est adapté aux caractéristiques du patient selon les recommandations en vigueur, ce choix, quel qu'il soit, n'est pas préjudiciable au malade. Le fait de ne pas recevoir le traitement proposé est en revanche un facteur pronostique péjoratif dans notre cohorte ( $p < 0.001$ ). Peu de patients n'ayant pas reçu le traitement proposé ont eu un autre type de traitement curatif : 26% dans le groupe RH, 19% dans le groupe RF, 21% dans le groupe TH. Presque les trois-quarts des patients dont la décision initiale n'a pas été respectée ont eu uniquement un traitement palliatif. Prendre une décision thérapeutique inadaptée aboutit donc à plusieurs conséquences négatives : perte de temps liée aux examens effectués et à la ré-organisation du projet thérapeutique ; risque de progression associée ; risque de ne pas avoir accès du tout à un traitement curatif alors qu'il était peut-être possible au moment du diagnostic. La rapidité de mise en œuvre d'éventuels examens complémentaires et du traitement lui-même est également un point déterminant pour améliorer la survie des patients. Notre étude montre qu'entre le diagnostic du CHC et la réalisation de la radiofréquence ou de la résection chirurgicale il s'écoule presque deux mois. Il s'agit d'un délai trop long pour garantir des résultats optimaux.

La limite principale de ce travail repose sur son caractère rétrospectif. Afin de diminuer les biais inhérents à cela, nous avons utilisé de nombreuses sources d'information pour compléter les dossiers de chaque patient. Nous avons également fait le choix délibéré d'inclure l'intégralité des patients présentés en RCP pour CHC de novo. Cela permet

d'obtenir une vision plus représentative des patients suivis à l'échelle régionale, et de limiter le biais de sélection lié à l'effet centre. Ainsi, les patients sont issus de toute la région Midi-Pyrénées, et les dossiers sont référés depuis des centres hospitaliers ou des consultations de gastro-entérologues. Ce choix expose en revanche à la diversité des pratiques, puisqu'après la RCP, le patient n'est pas forcément adressé aux équipes du CHU. Ce facteur explique d'ailleurs en partie l'importance du délai entre le diagnostic et le traitement. La longueur d'inclusion peut aussi être à l'origine de biais importants. Nous n'avons pas effectué de comparaison entre les périodes diagnostiques, mais une étude de Fourquet et al.<sup>(84)</sup> menée sur les patients issus de cette même RCP ne montrait pas de différence significative entre les caractéristiques des patients inclus avant et après 2008. Notre travail est à ce jour le premier à s'intéresser aux survies en intention de traiter et en per protocole des trois traitements curatifs du CHC, en isolant les facteurs pronostiques associés à chaque traitement.

## CONCLUSION

Chez les patients présentant un CHC accessible à un traitement curatif, la décision prise en RCP n'est respectée que dans 66% des cas. Cela aboutit à des survies globales en intention de traiter de 35% à 5 ans. Ces survies sont nettement inférieures aux chiffres habituels de la littérature, calculés à partir du moment où le malade reçoit le traitement. Le non-respect de la décision thérapeutique, au même titre qu'un taux élevé d' $\alpha$ FP et le non-respect des critères de Milan, constitue un facteur majeur de mauvais pronostic pour la survie en intention de traiter.

Notre travail souligne la nécessité d'obtenir des informations aussi complètes que possible, et ce dès la première présentation du dossier en RCP. En effet, la méconnaissance des comorbidités du patient, de l'extension tumorale, ou de l'hépatopathie sous-jacente, sont des critères aboutissant à des abandons de projet thérapeutique et donc à une perte de chance pour le patient. La longueur du délai entre le diagnostic et le traitement est un facteur déterminant pour mener à bien le projet thérapeutique curatif.

Il est nécessaire de mettre en place des procédures facilitant l'accès à la consultation et au geste curatif pour les patients atteints de CHC, afin d'éviter la progression avant traitement. Concernant les patients sur liste d'attente de TH pour lesquels le délai est difficile à raccourcir, l'optimisation des traitements d'attente pourrait constituer une piste intéressante.

Des travaux sont donc à mener afin d'améliorer les trois axes suivants : renseignement des informations médicales sur le dossier RCP, facilité et rapidité d'accès au traitement par RF/RH, et amélioration des traitements d'attente sur liste de TH.

**Professeur Bertrand SUC**  
Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier  
Service de Chirurgie Digestive  
CHU de Toulouse - Hôpital de Rangueil  
TSA 50032 - 31059 TOULOUSE Cedex 9  
N° ADEL 311074941  
Tel: 05 61 32 27 41 ou 05 61 32 29 33



Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
De Médecine Rangueil

E. SERRANO



## REFERENCES

1. Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P, ESMO Guidelines Working Group. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii41–8.
2. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2011 Sep 22;365(12):1118–27.
3. European Association for Study of Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2012 Mar;48(5):599–641.
4. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2008 May;134(6):1752–63.
5. Larsson SC, Wolk A. Coffee consumption and risk of liver cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2007 May;132(5):1740–5.
6. Blanc JF, Barbare JC, Boige V, et al. Thésaurus national de cancérologie digestive 2015, chapitre 7, carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie).
7. Park J-W, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen P-J, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2015 Mar 5;
8. Saraswat VA, Pandey G, Shetty S. Treatment Algorithms for Managing Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Exp Hepatol*. 2014 Aug 1;4:S80–9.
9. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatol Baltim Md*. 1998 Sep;28(3):751–5.
10. Leung TWT, Tang AMY, Zee B, Lau WY, Lai PBS, Leung KL, et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer*. 2002 Mar 15;94(6):1760–9.
11. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatol Baltim Md*. 2001 Feb;33(2):464–70.
12. Nathan H, Mentha G, Marques HP, Capussotti L, Majno P, Aldrighetti L, et al. Comparative performances of staging systems for early hepatocellular carcinoma. *HPB*. 2009 Aug;11(5):382–90.
13. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329–38.
14. Ikai I, Arii S, Kojiro M, Ichida T, Makuuchi M, Matsuyama Y, et al. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer*. 2004 Aug 15;101(4):796–802.
15. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Yamamoto J, Shimada K, et al. Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatol Baltim Md*. 1998 Nov;28(5):1241–6.

16. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol.* 2008;48:S20–37.
17. Cha CH, Ruo L, Fong Y, Jarnagin WR, Shia J, Blumgart LH, et al. Resection of hepatocellular carcinoma in patients otherwise eligible for transplantation. *Ann Surg.* 2003 Sep;238(3):315–21; discussion 321–3.
18. Margarit C, Escartín A, Castells L, Vargas V, Allende E, Bilbao I. Resection for hepatocellular carcinoma is a good option in Child-Turcotte-Pugh class A patients with cirrhosis who are eligible for liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2005 Oct;11(10):1242–51.
19. Roayaie S, Obeidat K, Sposito C, Mariani L, Bhoori S, Pellegrinelli A, et al. Resection of hepatocellular cancer  $\leq 2$  cm: results from two Western centers. *Hepatol Baltim Md.* 2013 Apr;57(4):1426–35.
20. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2012 Mar 31;379(9822):1245–55.
21. Belghiti J, Kianmanesh R. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *HPB.* 2005;7(1):42–9.
22. Llovet JM, Fuster J, Bruix J, Barcelona-Clínic Liver Cancer Group. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S115–20.
23. Bertot LC, Sato M, Tateishi R, Yoshida H, Koike K. Mortality and complication rates of percutaneous ablative techniques for the treatment of liver tumors: a systematic review. *Eur Radiol.* 2011 Dec;21(12):2584–96.
24. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2005 Jul;129(1):122–30.
25. Lin S-M, Lin C-J, Lin C-C, Hsu C-W, Chen Y-C. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma  $< \text{or} = 4$  cm. *Gastroenterology.* 2004 Dec;127(6):1714–23.
26. Lin S-M, Lin C-J, Lin C-C, Hsu C-W, Chen Y-C. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut.* 2005 Aug;54(8):1151–6.
27. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgrò G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol.* 2010 Mar;52(3):380–8.
28. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology.* 2005 Mar;234(3):961–7.
29. Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg.* 2010 Dec;252(6):903–12.
30. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996 Mar 14;334(11):693–9.

31. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* Baltim Md. 2001 Jun;33(6):1394–403.
32. Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2007 Nov;7(11):2587–96.
33. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2009 Jan;10(1):35–43.
34. Muscari F, Foppa B, Kamar N, Peron JM, Selves J, Suc B. Liberal selection criteria for liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2009 Jul;96(7):785–91.
35. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Merriman R, Davern TJ, Kerlan R, et al. A follow-up analysis of the pattern and predictors of dropout from the waiting list for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: implications for the current organ allocation policy. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2003 Jul;9(7):684–92.
36. Faitot F, Allard M-A, Pittau G, Ciaccio O, Adam R, Castaing D, et al. Impact of clinically evident portal hypertension on the course of hepatocellular carcinoma in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* Baltim Md. 2015 Jul;62(1):179–87.
37. Cucchetti A, Cescon M, Bigonzi E, Piscaglia F, Golfieri R, Ercolani G, et al. Priority of candidates with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation can be reduced after successful bridge therapy. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2011 Nov;17(11):1344–54.
38. Millonig G, Graziadei IW, Freund MC, Jaschke W, Stadlmann S, Ladurner R, et al. Response to preoperative chemoembolization correlates with outcome after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2007 Feb;13(2):272–9.
39. Mehta N, Dodge JL, Goel A, Roberts JP, Hirose R, Yao FY. Identification of liver transplant candidates with hepatocellular carcinoma and a very low dropout risk: implications for the current organ allocation policy. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2013 Dec;19(12):1343–53.
40. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including  $\alpha$ -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology*. 2012 Oct;143(4):986–94.e3; quiz e14–5.
41. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2011 Oct;17 Suppl 2:S44–57.
42. Barbare JC. Traitement du carcinome hépatocellulaire. *EMC - Hépatologie* 2014;10(1):1-8 [Article 7-038-A-20].
43. Clavien P-A, Lesurtel M, Bossuyt PMM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):e11–22.

44. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2008 May 21;100(10):698–711.
45. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology*. 1999 Dec;30(6):1434–40.
46. Majno PE, Sarasin FP, Mentha G, Hadengue A. Primary liver resection and salvage transplantation or primary liver transplantation in patients with single, small hepatocellular carcinoma and preserved liver function: an outcome-oriented decision analysis. *Hepatology*. 2000 Apr;31(4):899–906.
47. Wong RJ, Wantuck J, Valenzuela A, Ahmed A, Bonham C, Gallo A, et al. Primary surgical resection versus liver transplantation for transplant-eligible hepatocellular carcinoma patients. *Dig Dis Sci.* 2014 Jan;59(1):183–91.
48. Sogawa H, Shrager B, Jibara G, Tabrizian P, Roayaie S, Schwartz M. Resection or transplant-listing for solitary hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma: an intention-to-treat analysis. *HPB.* 2013 Feb;15(2):134–41.
49. Fuks D, Dokmak S, Paradis V, Diouf M, Durand F, Belghiti J. Benefit of initial resection of hepatocellular carcinoma followed by transplantation in case of recurrence: an intention-to-treat analysis. *Hepatology*. 2012 Jan;55(1):132–40.
50. Facciuto ME, Rochon C, Pandey M, Rodriguez-Davalos M, Samaniego S, Wolf DC, et al. Surgical dilemma: liver resection or liver transplantation for hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Intention-to-treat analysis in patients within and outwith Milan criteria. *HPB.* 2009 Aug;11(5):398–404.
51. Dhir M, Lyden ER, Smith LM, Are C. Comparison of outcomes of transplantation and resection in patients with early hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *HPB.* 2012 Sep;14(9):635–45.
52. Poon RT-P, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg.* 2002 Mar;235(3):373–82.
53. Scatton O, Zalinski S, Terris B, Lefevre JH, Casali A, Massault P-P, et al. Hepatocellular carcinoma developed on compensated cirrhosis: resection as a selection tool for liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2008 Jun;14(6):779–88.
54. Buffet C. Prise en charge et surveillance de la cirrhose. *EMC-Hépatologie.* 2010 Jan;5(3):1–10.
55. Sulpice L, Desfourneaux V, Rayar M, Meunier B, Lakehal M, Bentabak K, et al. Techniques de transplantation hépatique chez l'adulte. *EMC - Tech Chir - Appar Dig.* 2013 May;8(2):1–27.
56. Charpentier KP, Cheah YL, Machan JT, Miner T, Morrissey P, Monaco A. Intention to treat survival following liver transplantation for hepatocellular carcinoma within a donor service area. *HPB.* 2008;10(6):412–5.
57. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Gringeri E, D'Amico F, Valmasoni M, et al. Intention-to-treat analysis of liver transplantation in selected, aggressively treated HCC patients exceeding the Milan criteria. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2007 Apr;7(4):972–81.

58. Marui Y, McCall J, Gane E, Holden A, Duncan D, Yeong M-L, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in New Zealand: a prospective intent-to-treat analysis. *N Z Med J*. 2005 Jun 24;118(1217):U1532.
59. Shah SA, Cleary SP, Tan JCC, Wei AC, Gallinger S, Grant DR, et al. An analysis of resection vs transplantation for early hepatocellular carcinoma: defining the optimal therapy at a single institution. *Ann Surg Oncol*. 2007 Sep;14(9):2608–14.
60. Del Gaudio M, Ercolani G, Ravaioli M, Cescon M, Lauro A, Vivarelli M, et al. Liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma on cirrhosis after liver resection: University of Bologna experience. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2008 Jun;8(6):1177–85.
61. Bhangui P, Vibert E, Majno P, Salloum C, Andreani P, Zocrato J, et al. Intention-to-treat analysis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: living versus deceased donor transplantation. *Hepatol Baltim Md*. 2011 May;53(5):1570–9.
62. Adler M, De Pauw F, Vereerstraeten P, Fancello A, Lerut J, Starkel P, et al. Outcome of patients with hepatocellular carcinoma listed for liver transplantation within the Eurotransplant allocation system. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2008 Apr;14(4):526–33.
63. El-Serag HB, Siegel AB, Davila JA, Shaib YH, Cayton-Woody M, McBride R, et al. Treatment and outcomes of treating of hepatocellular carcinoma among Medicare recipients in the United States: a population-based study. *J Hepatol*. 2006 Jan;44(1):158–66.
64. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Hadni-Bresson S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, et al. Impact of UCSF criteria according to pre- and post-OLT tumor features: analysis of 479 patients listed for HCC with a short waiting time. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2006 Dec;12(12):1761–9.
65. Leung JY, Zhu AX, Gordon FD, Pratt DS, Mithoefer A, Garrigan K, et al. Liver transplantation outcomes for early-stage hepatocellular carcinoma: results of a multicenter study. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2004 Nov;10(11):1343–54.
66. Lee SY, Konstantinidis IT, Eaton AA, Gönen M, Kingham TP, D'Angelica MI, et al. Predicting recurrence patterns after resection of hepatocellular cancer. *HPB*. 2014 Oct;16(10):943–53.
67. Muscari F, Guinard J-P, Kamar N, Peron J-M, Otal P, Suc B. Impact of preoperative  $\alpha$ -fetoprotein level on disease-free survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *World J Surg*. 2012 Aug;36(8):1824–31.
68. Vibert E, Azoulay D, Hoti E, et al. Progression of alphafetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2010 Jan;10(1):129–37.
69. Hameed B, Mehta N, Sapisochin G, Roberts JP, Yao FY. Alpha-fetoprotein level > 1000 ng/mL as an exclusion criterion for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2014 Aug;20(8):945–51.
70. Merani S, Majno P, Kneteman NM, Berney T, Morel P, Mentha G, et al. The impact of waiting list alpha-fetoprotein changes on the outcome of liver transplant for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2011 Oct;55(4):814–9.

71. Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Solé M, Ayuso C, et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2004 Dec;40(6):1352–60.
72. N’Kontchou G, Mahamoudi A, Aout M, Ganne-Carrié N, Grando V, Coderc E, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term results and prognostic factors in 235 Western patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2009 Nov;50(5):1475–83.
73. Huang G-T, Lee P-H, Tsang Y-M, Lai M-Y, Yang P-M, Hu R-H, et al. Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Surg*. 2005 Jul;242(1):36–42.
74. Llovet JM, Vilana R, Brú C, Bianchi L, Salmeron JM, Boix L, et al. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2001 May;33(5):1124–9.
75. Capussotti L, Ferrero A, Viganò L, Muratore A, Polastri R, Bouzari H. Portal hypertension: contraindication to liver surgery? *World J Surg*. 2006 Jun;30(6):992–9.
76. Bhaijee F, Krige JEJ, Locketz ML, Kew MC. Liver resection for non-cirrhotic hepatocellular carcinoma in South African patients. *South Afr J Surg Suid-Afr Tydskr Vir Chir*. 2011 Apr;49(2):68–74.
77. Faber W, Sharafi S, Stockmann M, Dennecke T, Bahra M, Klein F, et al. Patient age and extent of liver resection influence outcome of liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver. *HepatoGastroenterology*. 2014 Oct;61(135):1925–30.
78. Ng KK, Vauthey J-N, Pawlik TM, Lauwers GY, Regimbeau J-M, Belghiti J, et al. Is hepatic resection for large or multinodular hepatocellular carcinoma justified? Results from a multi-institutional database. *Ann Surg Oncol*. 2005 May;12(5):364–73.
79. Chow PK-H. Resection for hepatocellular carcinoma: is it justifiable to restrict this to the American Association for the Study of the Liver/Barcelona Clinic for Liver Cancer criteria? *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Mar;27(3):452–7.
80. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Serra C, Colecchia A, Maroni L, et al. An explorative data-analysis to support the choice between hepatic resection and radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2014 Mar;46(3):257–63.
81. Tejeda-Maldonado J, García-Juárez I, Aguirre-Valadez J, González-Aguirre A, Vilatobá-Chapa M, Armengol-Alonso A, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: An update. *World J Hepatol*. 2015 Mar 27;7(3):362–76.
82. Lencioni RA, Allgaier H-P, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology*. 2003 Jul;228(1):235–40.
83. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Davern TJ, Kerlan R, Wu V, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2002 Oct;8(10):873–83.
84. Fourquet E. Valeur pronostique de l’alpha-foeto-protéine chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire - étude d’une cohorte de 715 patients présentés en RCP de 2006 à 2011. 103 pages. Th. médecine spécialisée clinique, Toulouse, 2013, 2013TOU1517.

# TABLEAUX

Tableau 1. Critères préopératoires

	RH n=120(%)	RF n=131(%)	TH n=136(%)	p-value
<b>Age médian (ans)</b>	65	66	59	<b>&lt;0.001</b>
<b>Sexe</b>				<b>NS</b>
Homme	97 (81%)	112 (85.5%)	124 (91%)	
Femme	23 (19%)	19 (14.5%)	12 (9%)	
<b>Diabète</b>				<b>NS</b>
Oui	31 (26%)	43 (33%)	52 (39%)	
Non	88 (74%)	86 (67%)	83 (61%)	
<b>HTA</b>				<b>NS</b>
Oui	41 (35%)	53 (41%)	38 (28%)	
Non	77 (65%)	76 (59%)	97 (72%)	
<b>Mode de diagnostic du CHC</b>				<b>&lt;0.001</b>
Radiologique	61 (51%)	95 (72.5%)	101 (74%)	
Biopsie	59 (49%)	36 (27.5%)	35 (n=26%)	
<b>Foie non tumoral</b>				<b>&lt;0.001</b>
Cirrhose	71 (59%)	129 (98.5%)	135 (99%)	
Fibrose	17 (14%)	2 (1.5%)	1 (1%)	
Sain	32 (27%)	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Cause de l'hépatopathie</b>				<b>&lt;0.001</b>
Foie sain	32 (27%)	0 (0%)	0 (0%)	
NASH	2 (2%)	11 (8%)	5 (4%)	
Alcool	26 (22%)	63 (48%)	57 (42%)	
VHB	5 (4%)	4 (3%)	6 (4%)	
VHC	28 (23%)	36 (27%)	37 (27%)	
Mixte éthylique/virale	13 (11%)	11 (9%)	13 (10%)	
Autres	11 (11%)	6 (5%)	18 (13%)	
<b>Varices œsophagiennes</b>				<b>&lt;0.001</b>
Oui	13 (16%)	80 (69%)	94 (78%)	
Non	68 (84%)	36 (31%)	27 (22%)	
<b>Score de Child-Pugh médian</b>	5	5	6	<b>&lt;0.001</b>
<b>Albuminémie médiane (g/L)</b>	40	37	34	<b>&lt;0.001</b>
<b>Score de MELD médian</b>	8.5	9.5	11	<b>&lt;0.001</b>
<b>Stade BCLC</b>				<b>&lt;0.001</b>
Très précoce (BCLC 0)	10 (8%)	8 (6%)	0 (0%)	
Précoce (BCLC A)	36 (30%)	106 (81%)	88 (65%)	
Intermédiaire (BCLC B)	69 (57.5%)	13 (10%)	35 (26%)	
Avancé (BCLC C)	5 (4%)	3 (2%)	0 (0%)	
Terminal (BCLC D)	0 (0%)	1 (1%)	13 (9.56%)	
<b>Nombre de nodules</b>				<b>&lt;0.001</b>
1	92 (77%)	91 (70%)	51 (37%)	
2 ou 3	26 (22%)	37 (28%)	73 (54%)	
>3	2 (2%)	3 (2%)	12 (9%)	
<b>Taille médiane du plus gros nodule (mm)</b>	60	23	30	<b>&lt;0.001</b>
<b>Critères de Milan</b>				<b>&lt;0.001</b>
Oui	48 (60%)	118 (90%)	97 (68%)	
Non	72 (40%)	13 (10%)	39 (32%)	
<b>Taux médian d'αFP (ng/mL)</b>	14.5	10.0	12.2	<b>NS</b>
<b>Taux médian de plaquettes (10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>	187	127.5	92	<b>&lt;0.001</b>

**Tableau 2. Critères liés au traitement réalisé**

	RH n=120(%)	RF n=131(%)	TH n=136(%)	p-value
<b>Décision respectée</b>				
Oui	77 (64%)	105 (80%)	73 (54%)	<b>&lt;0.001</b>
Non	43 (36%)	26 (20%)	63 (46%)	
<b>Cause de non-respect de la décision</b>				
Décès	1 (2%)	0 (0%)	9 (14%)	<b>&lt;0.001</b>
Progression	13 (30%)	7 (27%)	28 (44%)	
CI technique	20 (47%)	13 (50%)	9 (14%)	
Refus	7 (16%)	2 (8%)	13 (21%)	
ND	2 (5%)	4 (15%)	4 (6%)	
<b>Traitement fait</b>				
Abstention	10 (8%)	6 (5%)	12 (9%)	<b>&lt;0.001</b>
Sorafenib	4 (3%)	4 (3%)	3 (2%)	
CE	17 (14%)	11 (8%)	33 (24%)	
RF	11 (9%)	105 (80%)	11 (8%)	
Alcoolisation	0 (0%)	2 (2%)	1 (1%)	
Résection	77 (64%)	3 (2%)	1 (1%)	
Grefe	0 (0%)	0 (0%)	73 (54%)	
Autre	1 (1%)	0 (0%)	2 (1%)	
<b>Autre traitement réalisé en plus</b>				
Oui	33 (27.5%)	33 (25%)	74 (54%)	<b>&lt;0.001</b>
Non	87 (72.5%)	98 (75%)	62 (46%)	
<b>Délai médian entre le diagnostic et le geste final réalisé (jours)</b>	56	42	141*	<b>&lt;0.001</b>

\* Délai médian de 239 jours pour les patients greffés

**Tableau 3. Critères post-interventionnels**

	RH n=120 (%)	RF n=131 (%)	TH n=136 (%)	p-value
<b>Emboles vasculaires</b>				
Oui	31 (45%)	6 (55%)	15 (19%)	<b>0.001</b>
Non	38 (55%)	5 (45%)	63 (81%)	
<b>Rémission</b>				
Oui	86 (72%)	101 (77%)	92 (68%)	<b>&lt;0.001</b>
Non	34 (28%)	30 (23%)	44 (32%)	
<b>Récidive (parmi les rémissions)</b>				
Oui	53 (62%)	73 (72%)	22 (24%)	<b>&lt;0.001</b>
Non	33 (38%)	28 (28%)	70 (76%)	
<b>Stade de la récidive</b>				
Précoce (BCLC A)	16 (30%)	38 (52%)	6 (27%)	<b>0.003</b>
Intermédiaire (BCLCB)	10 (19%)	10 (14%)	3 (14%)	
Avancé (BCLC C)	27 (51%)	22 (30%)	11 (50%)	
Terminal (BCLC D)	0 (0%)	0 (0%)	2 (9%)	
ND	0 (0%)	3 (4%)	0 (0%)	
<b>Traitement récidive</b>				
Oui	45 (85%)	56 (79%)	13 (59%)	<b>0.047</b>
Non	8 (15%)	15 (21%)	9 (41%)	
<b>Modalités du traitement de la récidive</b>				
Grefe	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>NS</b>
Résection	5 (11%)	6 (11%)	0 (0%)	
RF	9 (20%)	24 (43%)	4 (31%)	
CE	13 (29%)	18 (32%)	4 (31%)	
Sorafenib	14 (31%)	8 (14%)	5 (38%)	
Autre	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Décès</b>				
Oui	73 (61%)	72 (55%)	80 (59%)	<b>NS</b>
Non	47 (39%)	59 (45%)	56 (41%)	
<b>Cause du décès</b>				
CHC	53 (45%)	41 (57%)	44 (55%)	<b>0.025</b>
Cirrhose	2 (3%)	13 (18%)	9 (11%)	
Traitement	4 (6%)	1 (1%)	4 (5%)	
Autre	6 (8%)	9 (13%)	17 (21%)	
ND	6 (8%)	8 (11%)	6 (8%)	

**Tableau 4. Synthèse des survies en intention de traiter et en per protocole avec leurs facteurs pronostiques**

	Survies (%)			Facteurs pronostiques (Analyse multivariée)
	1 an	3 ans	5 ans	
<b>COHORTE</b>				
. <u>Intention de traiter</u>				αFP, Milan, Respect de la décision
- SG	83%	49%	35%	
- SG avec respect de la décision	89%	62%	46%	
- SG non-respect de la décision	71%	26%	15%	
. <u>Per-protocole</u>				
- SG	86%	59%	45%	
- SSR	94%	58%	39%	Milan, EVM* Milan, EVM*, transplantation hépatique
<b>RESECTION HEPATIQUE</b>				
. <u>Intention de traiter</u>				Milan
- SG	77%	55%	34%	
- SG avec respect de la décision	82%	64%	42%	
- SG non-respect de la décision	69%	38%	20%	
. <u>Per-protocole</u>				
- SG	80%	60%	40%	
- SSR	80%	60%	40%	αFP, Score de Child, EVM* Child, EVM*
<b>RADIOFREQUENCE</b>				
. <u>Intention de traiter</u>				Age, Albuminémie, Respect décision
- SG	84%	49%	34%	
- SG avec respect de la décision	90%	55%	42%	
- SG non-respect de la décision	58%	26%	20%	
. <u>Per-protocole</u>				
- SG	88%	52%	34%	
- SSR	96%	42%	18%	αFP, Age αFP
<b>TRANSPLANTATION HEPATIQUE</b>				
. <u>Intention de traiter</u>				αFP, Milan, Respect décision, Rémission
- SG	87%	45%	37%	
- SG avec respect de la décision	96%	69%	60%	
- SG non-respect de la décision	78%	16%	7%	
. <u>Per-protocole</u>				
- SG	89%	64%	58%	
- SSR	97%	86%	83%	Récidive -

\*EVM : embolies vasculaires microscopiques

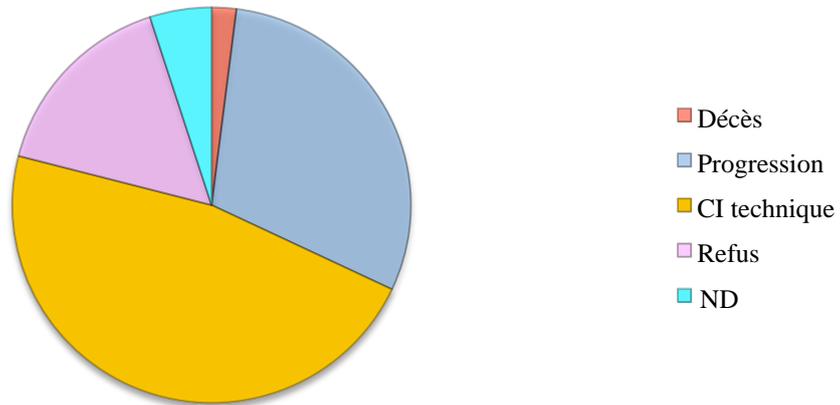
**Tableau 5. Survies en intention de traiter et en per protocole dans les sous-groupes de patients**

	Survies (%)		
	1 an	3 ans	5 ans
<b>RESECTION CHC SUR FOIE SAIN</b>			
. <u>Intention de traiter</u>			
- SG	70%	47%	19%
. <u>Per-protocole</u>			
- SG	74%	47%	34%
- SSR	81%	49%	25%
<b>RESECTION CHC STADE PRECOCE</b>			
. <u>Intention de traiter</u>			
- SG	90%	80%	58%
. <u>Per-protocole</u>			
- SG	83%	65%	65%
- SSR	83%	65%	65%
<b>RADIOFREQUENCE CHC STADE PRECOCE</b>			
. <u>Intention de traiter</u>			
- SG	63%	63%	63%
. <u>Per-protocole</u>			
- SG	67%	67%	50%
- SSR	73%	45%	18%
<b>TRANSPLANTATION HEPATIQUE DANS LES CRITERES DE MILAN</b>			
. <u>Intention de traiter</u>			
- SG	90%	52%	42%
. <u>Per-protocole</u>			
- SG	92%	69%	64%
- SSR	96%	89%	86%

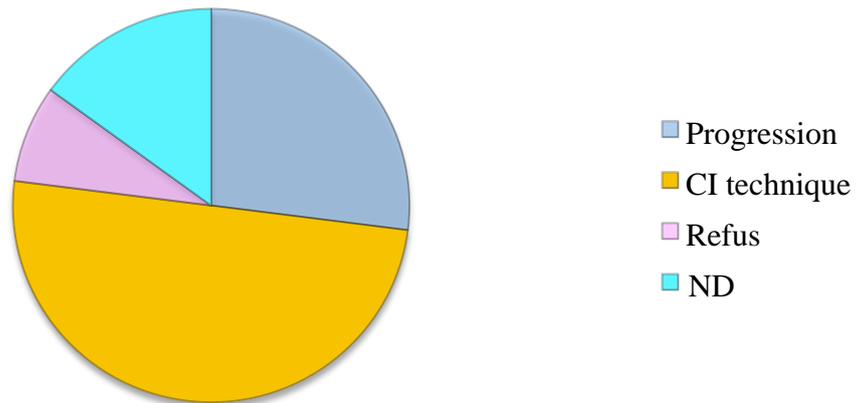
## FIGURES

Figure 1. Causes de non-respect de la décision thérapeutique en fonction du traitement décidé en RCP

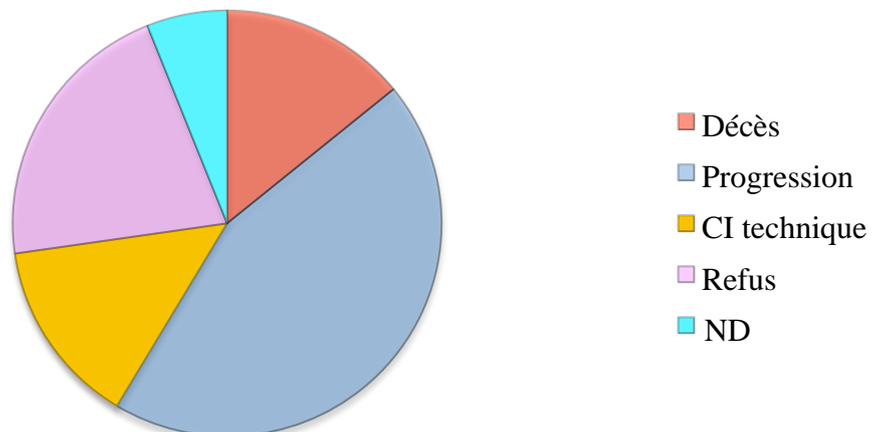
### Résection hépatique



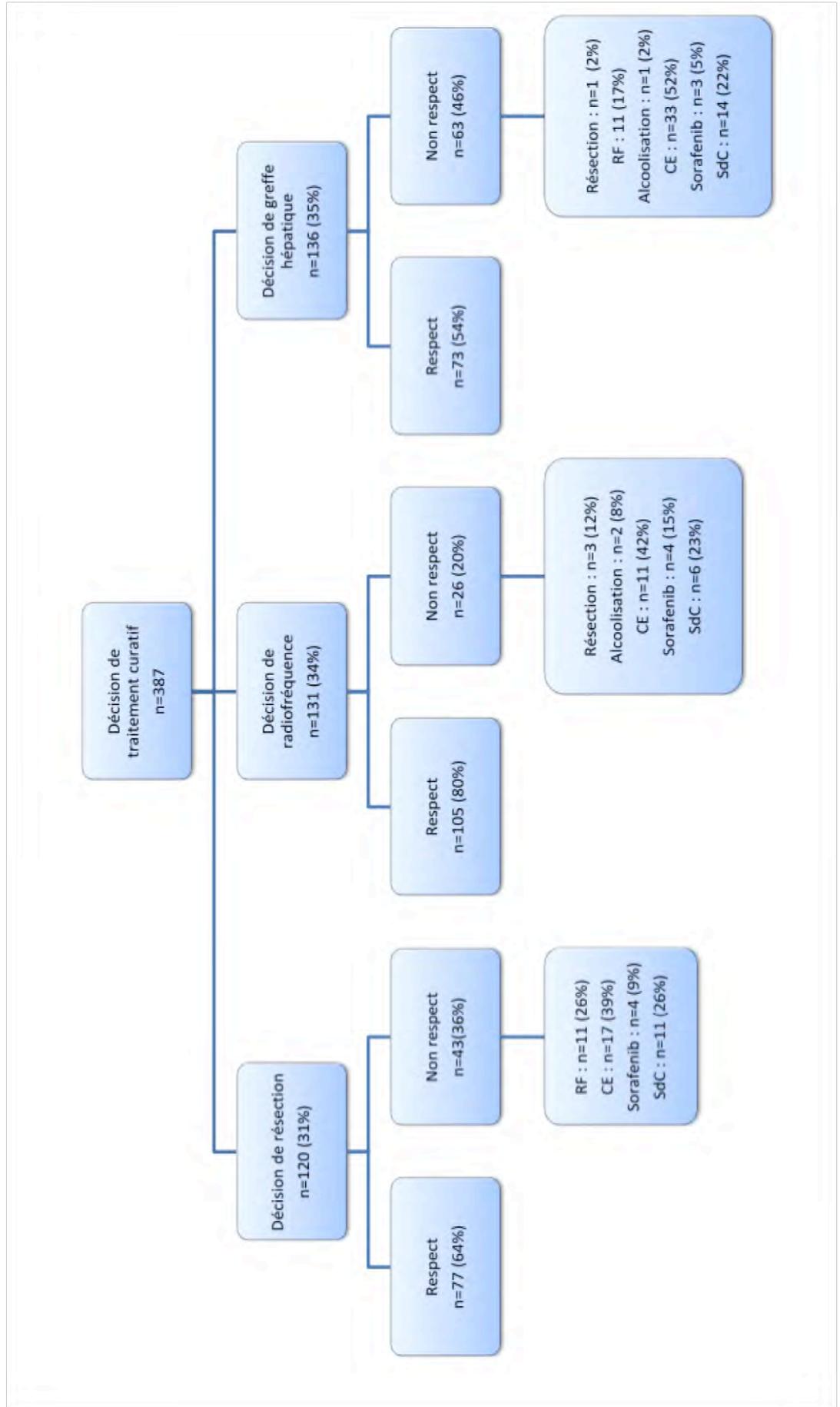
### Radiofréquence



### Transplantation hépatique



**Figure 2. Devenir des patients à partir de la décision prise en RCP**



## ANNEXES

### Annexe 1. Classification BCLC des CHC <sup>(13)</sup>

Stade		Statut OMS	Morphologie tumorale	Fonction hépatique	
Très précoce	<b>0</b>	0	Unique < 2cm	Pas d'HTP Bilirubinémie normale	
Précoce	<b>A1</b>		Unique < 5cm		≤ 3 lésions, <3cm
	<b>A2</b>			HTP Bilirubinémie normale	
	<b>A3</b>				
	<b>A4</b>			Multinodulaire	
Intermédiaire	<b>B</b>	1-2	Invasion vasculaire, métastases		Child-Pugh A-B
Avancé	<b>C</b>				
Terminal	<b>D</b>	3-4	Indifférente	Child-Pugh C	

Stades 0, A et B : tous les critères doivent être remplis ; stade C et D : un seul critère suffit

### Annexe 2. Score de Child-Pugh

Critères	1 point	2 points	3 points	Grade
Encéphalopathie	Absente	Confusion	Coma	<b>Grade A : 5-6 points</b> <b>Grade B : 7-9 points</b> <b>Grade C : 10-15 points</b>
Ascite	Absente	Discrète	Abondante	
Albuminémie (g/L)	>35	28-35	<28	
Bilirubinémie (μ/L)	<35	35-50	>50	
TP (%)	>50	40-50	<40	

### Annexe 3. Score de MELD <sup>(11)</sup>

$$MELD = 3.78Ln(\text{bilirubinémie en mg/dL}^*)^{**} + 11,2Ln(\text{INR}^*) + 9.57Ln(\text{créatininémie en mg/dL}^*) + 6.43$$

\*Toute valeur < 1 reçoit la valeur de 1

\*\* Si le patient est dialysé, bilirubinémie = 4.0mg/dL

Le score maximal est de 40 points.

**Annexe 4. Score  $\alpha$ FP <sup>(40)</sup>**

<b>Critères</b>	<b>Nombre de points</b>	<b>Score</b>
<b>Taille du plus gros nodule (en cm)</b> < 3 3 à 6 > 6	0 1 4	- <b>Score <math>\leq</math> 2</b> : accès à la greffe avec les points liés à la maladie  - <b>Score &gt; 2</b> : pas d'accès à la greffe (ou greffon hors tour) -> Nécessité de downstaging
<b>Nombre de nodules</b> 1 à 3 4 ou plus	0 2	
<b><math>\alpha</math>FP pré-opératoire (ng/mL)</b> 0-100 100-1000 > 1000	0 2 3	

## **RESULTATS EN INTENTION DE TRAITER DES TRAITEMENTS CURATIFS DU CARCINOME HEPATOCELLULAIRE**

Etude de 387 patients présentés en réunion de concertation pluridisciplinaire

Toulouse, le 6 octobre 2015

---

### **RESUME EN FRANCAIS :**

**But de l'étude :** Etude de la survie globale en intention de traiter (ITT) et en per protocole des trois traitements à visée curative du carcinome hépatocellulaire (CHC), avec recherche des facteurs pronostiques de survie.

**Patients et méthodes :** étude monocentrique à partir des données d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) régionale dédiée au CHC. La saisie des données a été réalisée de façon prospective avec une analyse rétrospective. Nous avons étudié tous les patients présentés entre 2006 et 2013 pour un CHC de novo, pour lesquels une décision de traitement à visée curative a été prise (transplantation (TH), radiofréquence (RF), résection hépatique (RH)).

**Résultats :** 387 patients ont été inclus, avec un suivi médian de 27,5 mois. La décision thérapeutique initiale lors de la RCP était une TH dans 136 cas (35%), une RF dans 131 cas (34%) et une RH dans 120 cas (31%). Les survies globales à 5 ans en ITT étaient de 35% pour la TH, 32% pour la RF et 34% pour la RH. En analyse multivariée, les facteurs pronostiques de survie globale en ITT étaient une alpha-foeto-protéine ( $\alpha$ FP) < 12ng/mL, le respect des critères de Milan et le respect de la décision thérapeutique. Le type de traitement proposé d'influe pas sur la survie globale. Les survies globales et sans récurrence à 5 ans, à partir du moment où le traitement a été effectué étaient : 65% et 86% pour la TH, 40% et 40% pour la RH, 34% et 18 % pour la RFA.

**Conclusion :** En ITT, les survies observées pour les 3 traitements à visée curative du CHC sont significativement moins bonnes que les survies données à partir du traitement reçu. L' $\alpha$ FP, les critères de Milan, et le respect de la décision thérapeutique sont des facteurs pronostiques indépendants de survie globale en ITT.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Intention-to-treat analysis of the outcomes of curative treatments for hepatocellular carcinoma: a cohort study of 387 patients presented in multidisciplinary team meeting between 2006 and 2013

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** Médecine spécialisée clinique

---

**MOTS-CLEFS :** carcinome hépatocellulaire - transplantation hépatique – radiofréquence - résection chirurgicale – intention de traiter – survie globale – survie sans récurrence

---

Université de Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073 Toulouse Cedex 7

---

**DIRECTEUR DE THESE :** Professeur Fabrice MUSCARI