



HAL
open science

Carcinome hépatocellulaire traité par chimioembolisation intraartérielle : valeur pronostique du score alphafœtoprotéine

Benjamin Buchard

► **To cite this version:**

Benjamin Buchard. Carcinome hépatocellulaire traité par chimioembolisation intraartérielle : valeur pronostique du score alphafœtoprotéine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02941958

HAL Id: dumas-02941958

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02941958v1>

Submitted on 17 Sep 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

THÈSE D'EXERCICE
pour l'obtention du
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
par
BUCHARD Benjamin

Présentée et soutenue publiquement, le 23 janvier 2020

Carcinome hépatocellulaire traité par chimioembolisation intraartérielle :
valeur pronostique du score alphafœtoprotéine

Directeur de thèse : Monsieur **ABERGEL Armando**, Professeur, UFR de
Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Président du jury : Monsieur **ABERGEL Armando**, Professeur, UFR de Médecine
et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur **DECAENS Thomas**, Professeur, Université Grenoble Alpes

Monsieur **DURANDO Xavier**, Professeur, UFR de Médecine et des Professions
paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur **MAGNIN Benoît**, Docteur, UFR de Médecine et des Professions
paramédicales de Clermont-Ferrand, service de radiologie adulte



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

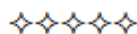
: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **WILLIAMS** Benjamin
: **HENRARD** Pierre
: **PEYRARD** Françoise
: **PAQUIS** François



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges -Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mme GLANDDIER Phyllis - M. JACQUETIN Bernard - Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Roger - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOIX Alain - DETEIX Patrice - DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - IRTUM Bernard - KEMENY Jean-Louis - LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique

M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie

**PROFESSEURS DE
1ère CLASSE**

M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mlle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique

**PROFESSEURS DE
2^{ème} CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréi	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Federico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale
M. TANGUY Gilles	Médecine Générale

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

***MAITRES DE CONFERENCES
HORS CLASSE***

Mme CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme BOUTELOUP Corinne	Nutrition

***MAITRES DE CONFERENCES DE
1ère CLASSE***

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mle GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mle MIRAND Audrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mle COSTE Karen	Pédiatrie
Mle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie

***MAITRES DE CONFERENCES DE
2ème CLASSE***

Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mlle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mlle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine
M. PIZON Frank	Santé Publique

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale
M. TESSIERES Frédéric	Médecine Générale

REMERCIEMENTS

Aux membre du jury :

A monsieur le Pr Armand Abergel pour avoir accepté de présider ce jury, diriger ce travail et d'avoir toujours été disponible pour en discuter. Merci aussi pour tous ces projets que vous m'avez confié et qui me poussent encore à m'améliorer. C'est un honneur de pouvoir travailler à vos côtés. Votre savoir, votre rigueur, votre humilité et votre humanité sont des exemples que je m'efforcerai de suivre toute ma carrière. Merci de m'avoir accueilli dans votre service, je n'aurais pas trouvé meilleure formation ailleurs.

A monsieur le Pr Thomas Decaens pour avoir accepté de participer à ce jury et de juger ce travail. Ne pouvant qu'imaginer votre emploi du temps, je vous suis d'autant plus reconnaissant de vous déplacer jusqu'à Clermont-Ferrand. Votre présence et votre opinion sur le sujet étaient très importantes.

A monsieur le Pr Xavier Durando pour avoir accepté de participer à ce jury et de juger ce travail. Merci de me donner l'opportunité de bénéficier de vos précieux conseils et partager votre regard d'oncologue sur ce sujet difficile.

A monsieur le Dr Benoit Magnin pour avoir accepté de participer à ce jury et de juger ce travail. Tes connaissances, ta disponibilité, ta gentillesse m'ont toujours étonné. Mon passage en radiologie n'a fait que renforcer ce sentiment. Te savoir à nos côtés pour les prochaines années est rassurant.

A toutes les personnes qui m'ont encadré dans ma formation :

A Géraldine : comme Obelix, je suis tombé dans la marmite du druide quand j'étais petit. Cette vocation d'hépatologue c'est en partie à toi que je la dois. Sans toi je ne serais probablement pas parti à Paul Brousse. Tu m'as toujours tiré des situations les plus critiques... A tous ces fous rires des CV (le bouillon de cube !), tous ces échanges même dans les situations difficiles, j'en garde un souvenir impérissable. Un grand merci.

A Léon : merci d'avoir été présent tout au long de l'internat et toujours à mon écoute.

A Kiki : parce que deux psychorigides qui travaillent ensemble ça ne fait jamais bon ménage... Du genre à se demander le taux de ferritine du patient à 20H le soir en CV ! Merci d'avoir toujours été présent pour m'aider.

A Camille : Mon intérêt pour l'hépatologie c'est aussi toi qui me l'a transmis. Je suis admiratif de ton savoir, ton calme, ta gentillesse. C'est un vrai plaisir de travailler avec toi et j'espère que cela continuera.

A Maud : Merci pour ta patience et ta disponibilité même dans les moments les plus critiques entre 2 et 3H en réanimation...

Aux médecins du service de médecine digestive : Laurent, Olivier, Julien, Anthony, Corinne, M Dapoigny, Mathilde, Camille S. Merci pour leur soutien et leur disponibilité. J'ai cette chance de travailler avec des personnes compétentes et bienveillantes.

A tout le personnel du service de médecine digestive, d'endoscopie et d'UBOD du CHU Estaing. Vous m'excuserez de ne pas tous vous citer, la liste serait bien longue. Votre dévouement et votre travail sont le moteur de l'hôpital. C'est important de le dire en cette période... Sans vous, nous n'allons pas bien loin. Merci à Steph, Monique, Sylvie les gardiennes du temple !

A l'équipe de gastroentérologie de Vichy, en particulier à Jocelyn et Houria pour leur aide alors que je n'étais qu'un bébé interne...

A l'équipe de gastroentérologie d'Aurillac. Ce semestre à Aurillac je ne l'oublierai pas. J'envie les médecins qui travailleront à vos côtés les prochaines années, j'espère qu'ils seront nombreux. Merci à M Rouch et M Duval pour leur disponibilité et leur gentillesse.

Aux médecins de la réanimation Estaing Sophie, Matthieu, Thomas, Renaud, Gautier, Camille pour m'avoir accueilli dans leur service et toujours été disponible.

A l'équipe du service de radiologie adulte Estaing pour leur bienveillance. Benoit grâce à toi je n'oublierai plus de mettre mon nom et numéro de téléphone sur la demande de scanner... A toutes ces discussions films et musique le soir lors de la relecture des scanners, on se serait cru à la rédaction de télérama... Rim pour toutes ces pauses café ! Cette année 2020 c'est la bonne pour le sevrage tabagique ! Constance je taierai ta passion secrète pour le film ASIB et sa bande originale... C'est une vraie chance de pouvoir travailler avec toi.

A l'équipe du CHB de Paul Brousse. Au Pr Didier Samuel pour m'avoir accueilli dans son service. A Elise (la tornade), Sophie (la zenitude incarnée), Marc (le Cantalou ignoré), Philippe (que j'ai essayé de convertir à l'écologie en vain), Audrey, Eduardo, Ilias et tous les autres. Je n'aurais jamais été aussi bien accueilli ailleurs. Il est rare de trouver une équipe à la fois extrêmement compétente et bienveillante. J'ai la chance d'en avoir rencontré une. Votre savoir, votre dévouement et votre attention resteront gravés dans ma mémoire.

A l'équipe ECREIN et Aïcha qui m'ont chaleureusement accueilli cette année dans leur labo.

A mes amis

A mes copains de fac : Saf sans qui la P1 aurait été bien difficile ; Romain pour son soutien sans faille ; Kéké pour tous ces fous rires, ces angoisses partagées, ces voyages en clio sous 40°C; Flo pour tous ces covoiturages à écouter Michel Polnareff A FOND (les ringards)... A Hélène ma voisine, confidente et coach sportive ; A Simon mon fidèle wingman qui m'a accompagné dans tous ces beaux voyages (Liverpool, Canada, USA) et festivals. On est en 2020 et on échange des compil' c'est beau non ?! Dire qu'on aurait pu mourir mangés par des ours dans l'Algonquin !! A tous les autres, Servane, Thibaud, Gabi, Auriane...

A tous mes amis de médecine digestive : Sarah (pas d'IPP chez les cirrhotiques !!!!), Elisa, Aurélie (qui est en partie à l'origine de cette thèse, j'attends mon cadeau d'ailleurs...), Gass, Eymerico le super-sayen, Boubi, Natasha, Violaine, Pedro, Guillaume, Laure, Luc dit la Gouluc, Rémi, Eloïse, Benjamin, Estelle. Je suis venu à Clermont je ne connaissais personne (le pauvre malheureux)... Grâce à vous ma vie ici a été bien plus agréable !

Bien sûr à mon copain Pastoche, si j'étais Han Solo tu serais mon Chewbacca. On volerait en Faucon Millenium au dessus du Cantal imagine ! A Cloclo et toutes ses soirées au Wok Thai à s'empiffrer des chips au crevettes... J'espère que cela continuera encore longtemps... A toutes ces vacances en Bretagne à venir.

A mes autres copains de l'internat : Mathilde et ses soirées à regarder Equidia (l'enfer), Melissa que j'entendais de l'autre côté du palier chanter du Beyoncé, Rémy, Clem, Renaud et ses sorties footing sur la route des crêtes, Labé et ses matchs de tennis interminables le soir à jouer l'avenir de patients du MAG, Lucie, Ludo, PV le fan désespéré de l'AS Monaco, Randy (l'argent), Flora et Catherine avec qui j'ai partagé le plaisir de la vie parisienne (...), Charlotte et Cédric (on se donne RDV pour le combo raclette-miss France l'année prochain), Dalia qu'on attend toujours pour aller à la piscine, la fameuse colloc Jo, Alex, Anne-Flore, Léonie, Mag et tous les autres

A mes cointernes de réa : les 2 Thomas, Ridvan, Anna, Manon, Lucie

A mes cointernes de radio et ses interminables discussions foot (avec débrief des matchs de la veille) au grand damn des chefs : Sami, Medhi, Elias, Victor, Mais, Sanaa

A l'équipe de choc du CHB : Léa qu'on sentait déjà bouillir le matin en staff au 2^{ème} rang en entendant les chir, Le vicomte Dam du 44 et ses prières à la chapelle de Paul Brousse en période de grande mortalité dans la réa... Boris, Marine, Astrid, Mary.

A ma famille

A mes parents. Sans vous, rien ne serait jamais arrivé. Toutes ces petites attentions dans les moments difficiles m'ont aidé à surmonter les épreuves : Maman qui me préparait les petits plats le dimanche soir avant de rentrer à Angers, Papa qui faisait le plein de la Clio pour la semaine. L'adulte, le père et le médecin que je suis devenu c'est le reflet de ce que vous m'avez transmis. J'espère ne jamais vous décevoir. Merci d'avoir été toujours là pour moi.

A mon frère Antoine. Je suis admiratif de ton parcours. Ton exemplarité m'incite encore à m'améliorer. Merci pour ton soutien pendant toutes ses années.

A ma sœur Emmanuelle. Ton courage au quotidien et ta bienveillance me font avancer depuis toutes ces années. Merci pour ton soutien sans faille.

A mes petits anglais Kathryn et Maximus dit Enzo le plongeur du grand bleu.

A ma petite famille sarthoise Xavier et Martinus le petit bolide, sans oublier Joki le mad cat

A ma belle-famille normande qui m'a si bien accueillie. A toutes ces futures vacances à Etretat. Objectif GR21 !

A mon oncle Michel qui m'a accueilli ici en Auvergne, m'a emmené jusqu'en Californie et m'a soutenu dès le début.

A Nénette qui n'est plus là mais nous regarde probablement d'un autre monde toujours avec bienveillance.

A mes cousins Buchard Chacha, Popo et Matthieu. A leurs conjoint(e)s Emmanuel, François et Amélie. A tous les Noël à venir en famille, que rien ne change.

A mes oncles et tantes François/Kiki, Mich/Alain, Jean-Yves/Maryse et à tous les cousins Thomas/Antoine/Marie, Pierrot/Hélène et Benoit/Claire. J'ai beaucoup de chance d'être tombé dans une famille si solidaire et aimante.

A Mamie. J'espère que tu seras présente pour ce moment si important et que tu es fière de tes petits-enfants. A Pépère, pour toutes ces belles valeurs qu'ils nous ont transmises.

A ma petite fille. Avec ta maman nous avons hâte que tu arrives. Nous t'aimons déjà tellement.

A Morgane. Je ne sais pas vraiment ce que je serais devenu sans toi. Ton amour, ta patience et ton attention me comble chaque jour. A cette future vie à trois emplie de bonheur.

TABLE DES MATIERES

Première partie : rappels sur le carcinome hépatocellulaire.....	p19
1. Epidémiologie.....	p19
2. Physiopathologie.....	p20
3. Diagnostic.....	p21
3.1. Clinique	
3.2. Imagerie	
3.3. Histologie	
4. Décision thérapeutique.....	p28
4.1. Bilan préthérapeutique	
4.2. Etablissement du grade BCLC	
4.3. Dosage de l'alpha fœtoprotéine	
4.4. Identification de la morphologie tumorale	
5. Chimioembolisation lipiodée intra-artérielle.....	p31
5.1. Principes	
5.2. Complications	
5.3. Contre-indications	
5.4. Indications	
5.5. Limites de la classification BCLC sur le plan pronostique et thérapeutique	
5.6. Développement de nouveaux score pronostiques et aide au choix du traitement	
5.7. Nombre de cures à réaliser	
5.8. Evaluation de la réponse au traitement	
6. Dénutrition.....	p45
6.1. Définitions	
6.2. Outils d'évaluation de la sarcopénie	

Deuxième partie : article scientifique.....	p49
1. Introduction.....	p49
2. Patients and method.....	p51
2.1. Inclusion criteria	
2.2. Data collection	
2.3. TACE procedures	
2.4. Statistical analysis	
3. Results.....	p55
3.1. General data	
3.2. Tumor burden	
3.3. Treatment schedule	
3.4. Survival data	
3.5. Univariate analysis	
3.6. Multivariate analysis	
3.7. Prognosis value of existing models	
3.8. Comparison between the AFP TACE score and existing prognosis models	
4. Discussion.....	p68
5. Conclusion.....	p73
Bibliographie.....	p74
Appendices.....	p80
Serment d’Hippocrate.....	p85

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figures

Figure 1 : incidence de l'invasion vasculaire microscopique et macroscopique selon la taille tumorale (p21)

Figure 2 : algorithme diagnostique du CHC (p23)

Figure 3 : critères LI-RADS (p25)

Figure 4 : carcinome hépatocellulaire infiltrant sur scanner injecté au temps artériel et portal (p26)

Figure 5 : prolifération d'hépatocytes tumoraux organisés en travées signant le CHC (p27)

Figure 6 : paramètres pris en compte dans la décision thérapeutique (p28)

Figure 7 : classification BCLC (p29)

Figure 8 : CEL lors d'une angiographie per-interventionnelle (p32)

Figure 9 : classification de l'envahissement néoplasique veineux du CHC selon le Liver Cancer Study Group of Japan (VP) et la classification chinoise de Cheng (p34)

Figure 10 : patients traités par CEL en dehors des recommandations (p36)

Figure 11 : Illustration de l'hétérogénéité des patients avec un CHC classé de grade intermédiaire selon BCLC (p36)

Figure 12 : survie des patients traités par CEL selon le grade HAP (p38)

Figure 13 : survie globale des patients traités par CEL selon le score NIACE (p39)

Figure 14 : survie globale selon les réponses après la 1^{ère} et 2^{nde} séance de CEL (p41)

Figure 15 : proposition d'algorithme décisionnel pour la CEL selon différents scores pronostiques calculés (p43)

Figure 16 : survie globale selon la réponse tumorale évaluée par EASL et mRECIST (p44)

Figure 17 : critères diagnostiques de sarcopénie établis par l'EWGSOP (p46)

Figure 18 : mortalité des patients atteints de CHC selon l'IMS (p48)

Figure 19 : répartition du grade BCLC parmi les patients traités par CEL (p56)

Figure 20 : courbe de survie globale selon Kaplan Maier des patients avec CHC traités par CEL (p58)

Figure 21 : courbe de survie globale selon Kaplan Maier des patients avec CHC traités par CEL selon l'IMS (p59)

Figure 22 : courbe de survie globale selon Kaplan Maier des patients Child Pugh A présentant un CHC traité par CEL selon le score AFP-TACE (p62)

Figure 23 : courbe de survie globale selon Kaplan Maier des patients classés BCLC B et Child Pugh A présentant un CHC traité par CEL selon le score AFP TACE (p63)

Figure 24 : courbe de survie globale selon Kaplan Maier des patients classés Child Pugh A présentant un CHC traité par CEL selon le grade HAP (p64)

Figure 25 : courbe de survie globale selon Kaplan Maier des patients classés Child Pugh A présentant un CHC traité par CEL selon qu'ils aient un grade HAPA/B ou C/D (p65)

Figure 26 : courbe de survie globale selon Kaplan Maier des patients classés Child Pugh A présentant un CHC traité par CEL selon le grade BCLC (p66)

Tableaux

Tableau I : caractéristiques de patients traités par CEL pour un CHC (p57)

Tableau II : analyse univariée des facteurs de risque de mortalité des patients Child A avec CHC traités par CEL (p60)

Tableau III : analyse multivariée des facteurs de risque de mortalité des patients Child A avec CHC traités par CEL (p61)

Tableau IV : calcul du score AFP-TACE (p62)

Tableau V : valeur prédictive des modèles pronostiques existants (p66)

Tableau VI : comparaison des scores HAP, NIACE and AFP-TACE selon l'index C et le critère d'information d'Akaike (p67)

Tableau VII : analyse multivariée comparant les valeurs pronostiques des grades HAP et AFP-TACE (p67)

Tableau VIII : analyse multivariée comparant les valeurs pronostiques des grades NIACE et AFP-TACE (p67)

LISTE DES ABBREVIATIONS

AASLD : American Association for the Study of Liver Diseases

AFP : alphafoetoprotéine/ alfafetoprotein

AIC : Akaike Information Criteria

ART : Assessment for Retreatment with TACE

BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer

CEL : chimioembolisation lipiodolée

CHC : carcinome hépatocellulaire

CT: Computed Tomography

EASL : European Association for the Study of the Liver

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EWGSOP: European working group on sarcopenia in older people

GLIM : Global Leadership Initiative on Malnutrition

HAP : Hepatoma Arterial-embolization Prognostic

HCC: HepatoCellular Carcinoma

HKLC : Hong Kong Liver Cancer

IMS : index de masse squelettique

INR : International Normalized Ratio

IRM : imagerie par résonance magnétique

MRI: Magnetic Resonance Imaging

MVI: Macroscopic Vascular Invasion

L3 : 3^{ème} vertèbre lombaire

LI-RADS : Liver Imaging Reporting and Data System

MELD : Model for End-stage Liver Disease

mRECIST : modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

NAFLD : hépatopathie stéatosique d'origine non alcoolique

OS: Overall Survival

PMA : Psoas Muscle Area

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

STATE : Selection for TrAnsarterial chemoembolisation TrEatment

SMI: Skeletal muscle index

TACE: TransArterial Embolization

VHB : virus de l'hépatite B

VHC : virus de l'hépatite C

PREMIERE PARTIE : RAPPELS SUR LE CARCINOME HEPATOCELLULAIRE

1. Epidémiologie

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est actuellement la tumeur hépatique primitive la plus fréquente et la 6^{ème} cause mondiale de cancer chez l'Homme. Il s'agit de la 3^{ème} cause de mortalité liée à un cancer. La tumeur se développe majoritairement dans un contexte de maladie chronique du foie. Tout agent entraînant des lésions hépatiques et in fine une cirrhose est un facteur de risque de CHC. En Afrique et en Asie orientale, les principaux facteurs de risque sont l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) et l'exposition alimentaire à l'Aflatoxine B1, mycotoxine contaminant certaines denrées alimentaires dans les régions chaudes et humides. En Europe et aux Etats-Unis, le CHC se développe secondairement à une consommation chronique d'alcool, une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) ou une hépatopathie stéatosique d'origine non alcoolique (NAFLD).⁽¹⁾ En France l'étiologie prédominante est l'éthylisme chronique, représentant environ 75% des cas.⁽²⁾ Les facteurs hormonaux sembleraient également intervenir dans la carcinogenèse avec un risque de CHC nettement augmenté chez les hommes.⁽³⁾

La survenue du carcinome hépatocellulaire peut être prévenue par le contrôle des facteurs de risque. La vaccination contre l'hépatite B réduit l'incidence de la tumeur.⁽⁴⁾ La guérison du virus de l'hépatite C grâce aux traitements antiviraux directs limite la progression de la cirrhose et le développement du CHC.⁽⁵⁾ Néanmoins, le risque de CHC peut persister si une hépatopathie avancée est installée.⁽⁶⁾ La promotion des règles d'hygiène de

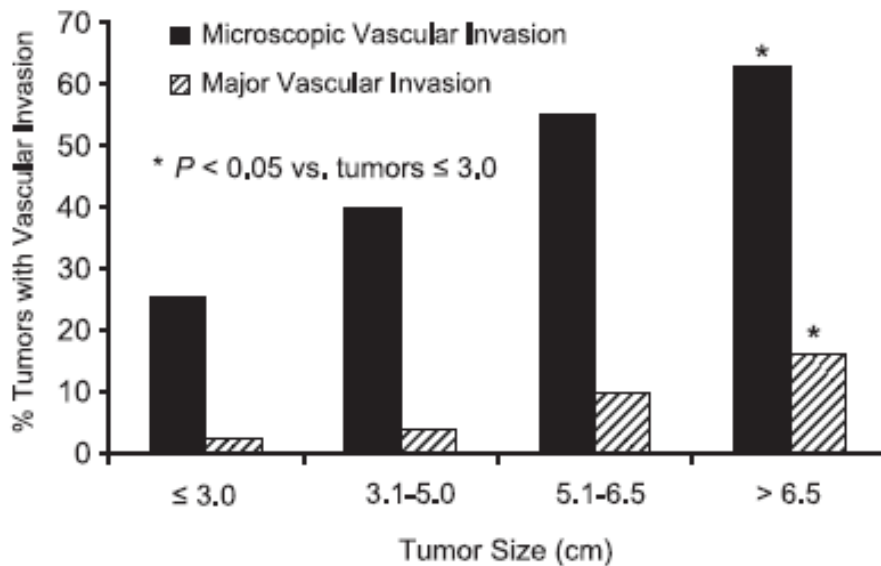
vie pourrait réduire le risque tumoral, par exemple par la réduction de la consommation d'alcool et la prise en charge du syndrome métabolique. Ces dernières données restent à démontrer.

2. Physiopathologie

L'histoire naturelle de la tumeur débute avec l'apparition de nodules de régénération constitutifs du foie cirrhotique. Leurs caractéristiques histologiques et radiologiques sont identiques à celles du parenchyme cirrhotique avoisinant. Apparaissent ensuite des nodules dysplasiques de bas ou haut grade.⁽⁷⁾ Alors que les nodules en dysplasie de bas grade semblent avoir un faible potentiel de malignité, une proportion significative de foyers en dysplasie de haut grade évolue vers un CHC.⁽⁸⁾ La distinction entre dysplasie de haut grade et CHC est néanmoins difficile car les deux lésions partagent des caractéristiques histologiques et radiologiques assez similaires.

Le carcinome hépatique évolue vers une majoration de la taille du nodule parallèlement à une dédifférenciation histologique. Le développement du cancer s'accompagne d'un accroissement progressif de la vascularisation artérielle du nodule et d'une perte progressive de la vascularisation portale expliquant l'aspect radiologique typique. Localement, il est associé au développement de foyers satellites carcinomateux et à l'invasion des vaisseaux portes. Par la suite, le nombre de nodules augmente. L'invasion veineuse est d'autant plus fréquente que la taille de la tumeur et le degré de dédifférenciation sont grands.⁽⁹⁾

Figure 1 : incidence de l'invasion vasculaire microscopique et macroscopique selon la taille tumorale⁽⁹⁾



3. Diagnostic

3.1. Clinique

Comme évoqué précédemment, le CHC se développe dans une grand majorité des cas sur une foie cirrhotique, parfois sur une hépatopathie chronique non cirrhotique (hépatite B, NAFLD) et exceptionnellement sur un foie sain.⁽¹⁾ L'examen physique peut donc révéler des arguments cliniques en faveur d'une cirhose (hypertension portale, insuffisance hépatocellulaire et/ou hépatomégalie). Le CHC est souvent asymptomatique.⁽¹⁰⁾ Il peut se manifester par des signes aspécifiques : altération de l'état général, diarrhée, douleur abdominale. La diarrhée est notamment plus fréquente chez les patients avec un CHC compliquant une cirrhose qu'avec une cirrhosis seule.⁽¹¹⁾ La présence de signes cliniques directement liés au cancer témoigne souvent d'une tumeur évoluée.⁽¹⁰⁾ A un stade tardif, le CHC peut obstruer les voies biliaires entraînant un ictère rétionnel. L'apparition de signes

d'hypertension portale peut indiquer une invasion maligne des structures portales. Le CHC peut également se manifester par un hémopéritoine lié à sa rupture, engageant parfois le pronostic vital. Cette présentation s'observe majoritairement pour les tumeurs les plus volumineuses en périphérie du foie.⁽¹²⁾ Enfin, la présence d'un syndrome paranéoplasique (polyglobulie, hypercholestérolémie, hypercalcémie, hypoglycémie) est considérée comme un facteur de mauvais pronostic.⁽¹³⁾

Les manifestations extra-hépatiques liées à la présence de métastases sont rarement retrouvées lors de la présentation initiale.⁽¹⁴⁾ Les localisations secondaires les plus fréquentes sont les suivantes : poumons (50%), péritoine (39%), os (23%).

3.2. Imagerie

Le CHC se développant sur une foie cirrhotique ne nécessite pas de preuve histologique.⁽¹⁵⁾ La cinétique de réhaussement d'une lésion supracentimétrique sur une imagerie en coupes (IRM ou scanner) et après injection de produit de contraste permet de porter le diagnostic : hypervascularisation artérielle (réhaussement au temps artériel ou wash-in) et lavage au temps portal et/ou tardif (lésion se réhaussant moins que le parenchyme adjacent ou wash-out). Ces critères non invasifs pour le CHC ont récemment été validés, sur IRM ou scanner.⁽¹⁶⁾ En absence d'imagerie typique, il est possible de réaliser une autre modalité d'imagerie. Considérant la baisse significative de sensibilité lorsque la combinaison de 2 imageries était requise pour porter le diagnostic de CHC⁽¹⁷⁾, l'AASLD⁽¹⁸⁾ et l'EASL⁽¹⁵⁾ ont donc proposé une seule imagerie concluante.

Figure 2 : algorithme diagnostique du CHC⁽¹⁾

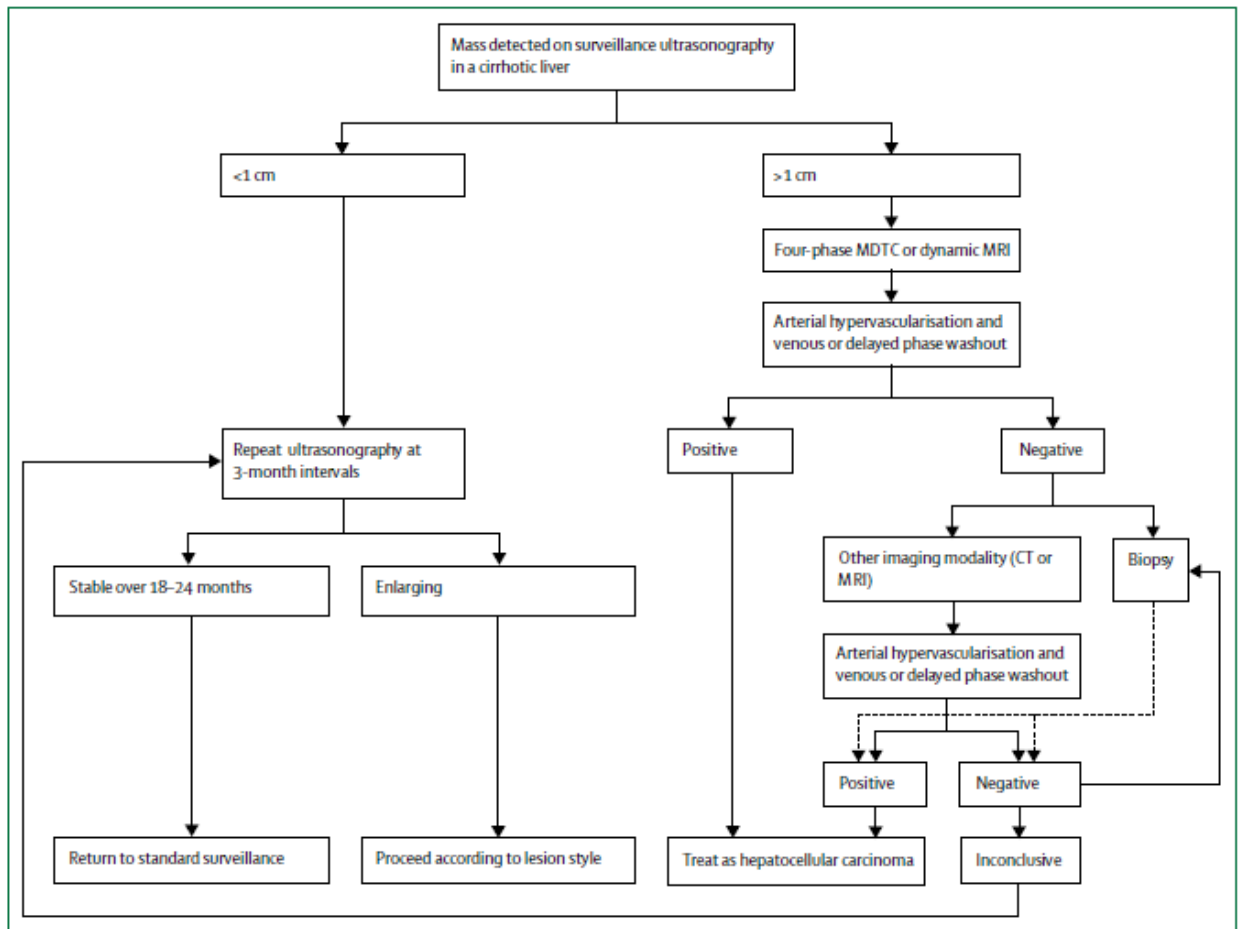


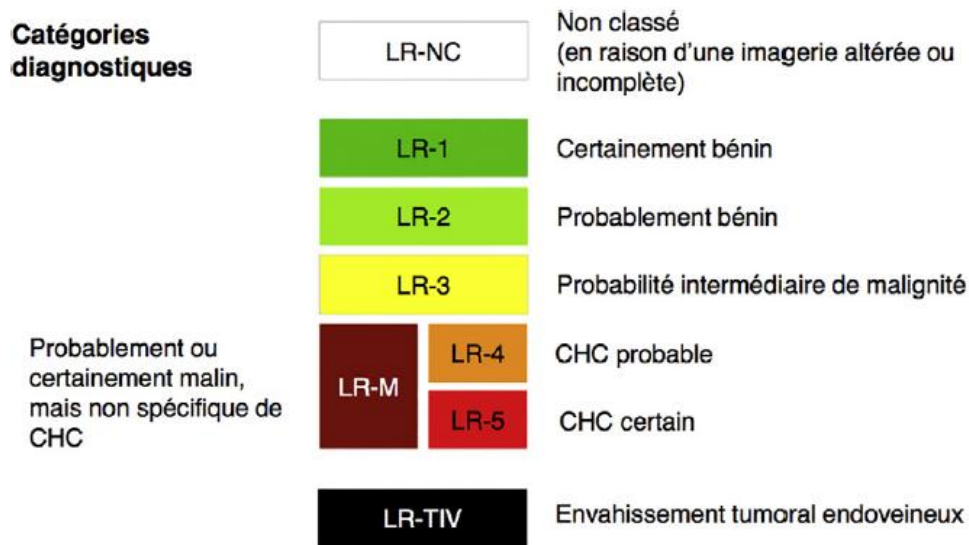
Figure 1: Diagnostic algorithm for hepatocellular carcinoma
MDCT=multidetector CT.

Les performances diagnostiques sont néanmoins à nuancer. D'une part, les critères impliquent la réalisation des examens de manière standardisée. D'autre part, en cas de CHC de petite taille (< 2cm) souvent bien différenciés, le comportement vasculaire de la tumeur peut être atypique. L'IRM serait alors plus performante pour les petites tumeurs < 2cm avec notamment une meilleure sensibilité.⁽¹⁶⁾⁽¹⁹⁾ Plusieurs études ont évalué des produits de contraste à tropisme hépatospécifique⁽²⁰⁾ dont le Gadolinium EOB-DTPA (Primovist®) et le Gadolinium BOPTA (Multihance®). En effet, ces produits sont captés spécifiquement par les

hépatocytes par l'intermédiaire des récepteurs exprimés à la surface cellulaire. Les CHC modérément ou mal différenciés seraient dépourvus de surexpression de ces récepteurs hépatocytaires, apparaissant ainsi en hyposignal en phase hépatobiliaire.⁽²¹⁾ Ces produits de contraste hépatospécifiques auraient de meilleure sensibilité et meilleure spécificité chez les patients porteurs d'un petit CHC.⁽²⁰⁾ Les recommandations américaines et européennes n'ont pas validé l'utilisation de ces produits faute d'études prospectives comparatives.⁽¹⁵⁾⁽¹⁸⁾

L'introduction récente de la classification de la société américaine de radiologie LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System) a permis une homogénéisation des pratiques à travers une classification commune ainsi qu'une standardisation de la technique radiologique.⁽²²⁾ Elle a également introduit de nouveaux critères diagnostiques majeurs dont la présence d'une capsule, la croissance de la lésion auxquels s'ajoutent des critères auxiliaires en faveur d'une malignité dont l'hypersignal T2, la restriction de diffusion et l'hypointensité à la phase hépatobiliaire à l'IRM. Ces critères récemment adoptés par l'AASLD⁽¹⁸⁾ ne sont pas recommandés par l'EASL⁽¹⁵⁾ faute de validation prospective.

Figure 3 : critères LI-RADS

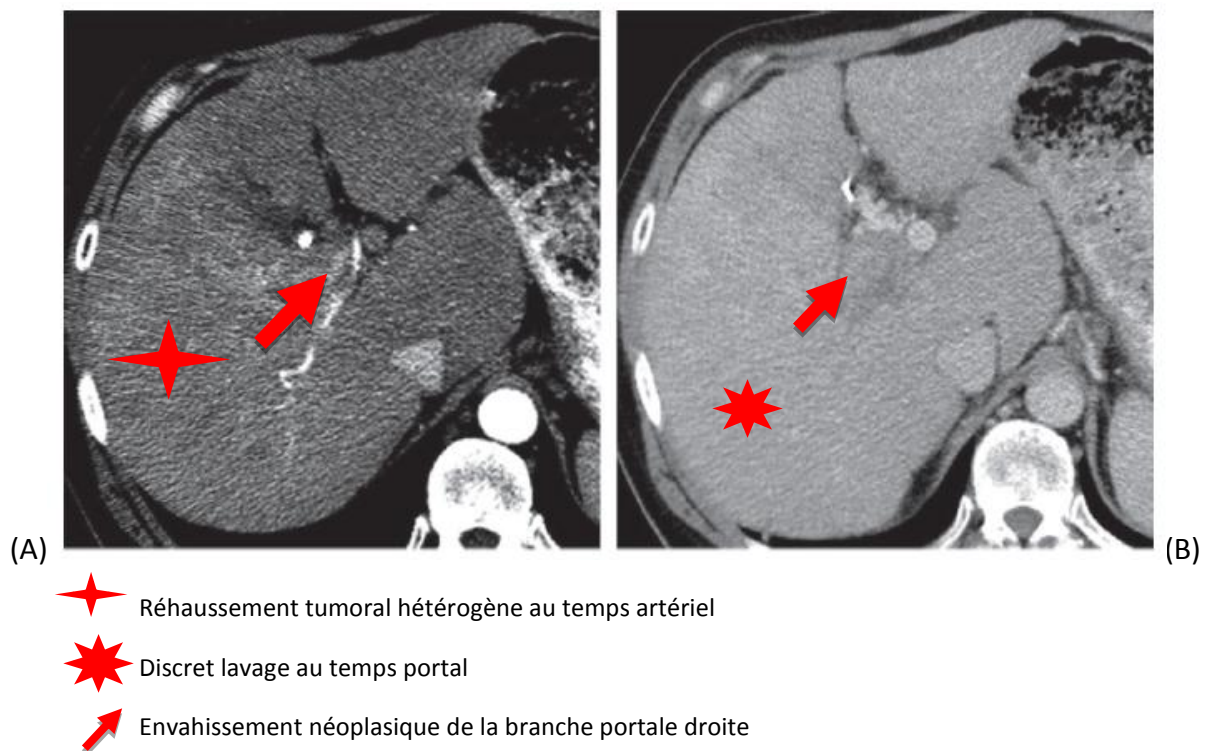


Les critères non invasifs sont toujours recommandés par les sociétés savantes. Néanmoins, la découverte récente des altérations moléculaires et l'essor des thérapies ciblées imposent progressivement un retour à l'histologie.

L'aspect macroscopique des CHC peut être divisé en 3 catégories : nodulaire, macronodulaire et infiltrant.⁽²³⁾ Ce dernier sous-groupe est associé à un plus mauvais pronostic et représente environ 10 à 20% des CHC. Certains experts le considèrent comme l'association de multiples lésions intra-hépatiques confluentes, d'autres comme une tumeur diffuse. La littérature concernant les formes infiltrantes est pauvre. Aucun critère histologique n'est spécifique du CHC infiltrant.⁽²³⁾ Aucun critère radiologique n'est officiellement retenu. L'hypervascularisation tumorale et le lavage aux temps plus tardifs n'est pas systématiquement présent, notamment du fait du caractère nécrotique et très hétérogène du CHC. En effet, cette forme est fréquemment associée à un envahissement

néoplasique portal entraînant des changements perfusionnels et une modification de l'aspect radiologique. Ce sous-groupe est également associé à un taux d'AFP élevé, souvent supérieur à 1000 ng/mL.⁽²⁴⁾

Figure 4 : CHC infiltrant sur scanner injecté au temps artériel (A) et portal (B)



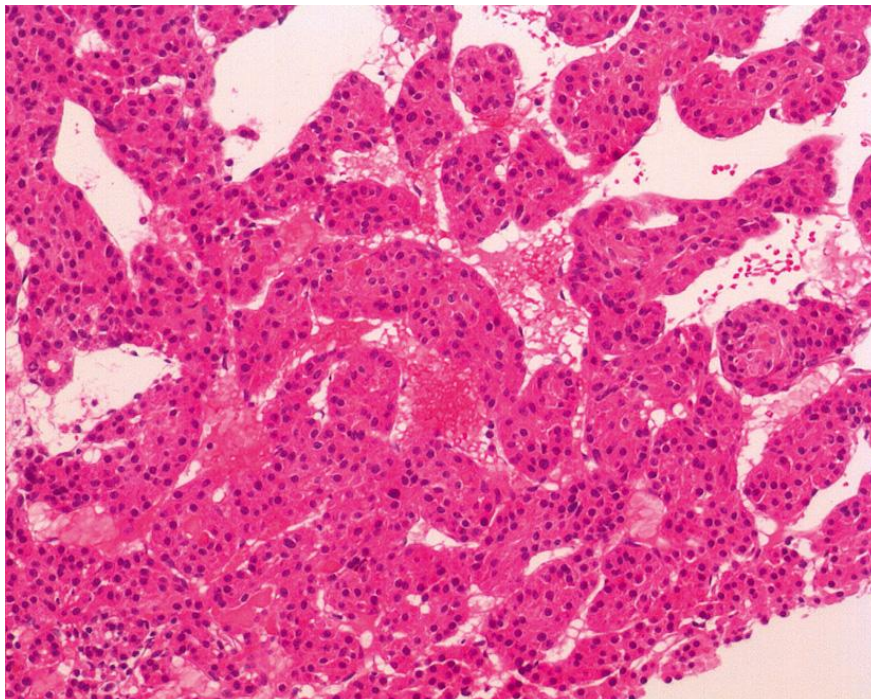
3.3. Histologie

Lorsque l'imagerie ne permet pas le diagnostic de CHC sur cirrhose, une preuve histologique est nécessaire. La biopsie hépatique est également requise en cas de CHC développé sur foie non cirrhotique avec un prélèvement systématique du foie non tumoral. Elle est réalisée dans des conditions aseptiques avec une aiguille 18 Gauge. Les morbidité et

mortalité de la technique sont faibles.⁽²⁵⁾ Le risque d'essaimage doit être considéré comme négligeable, en particulier si le résultat influence le choix du traitement. Le taux de faux négatifs est évalué autour de 10-20%, pouvant atteindre 30% pour les plus petits nodules.⁽²⁶⁾ Ainsi, une biopsie négative ne doit probablement pas écarter le diagnostic de CHC. Elle suppose au contraire un suivi régulier et éventuellement la réalisation d'une seconde biopsie permettant de faire dans environ un tiers des cas le diagnostic de CHC.⁽²⁷⁾

Le diagnostic est évoqué par le pathologiste sur plusieurs critères : épaissement des travées (> 3 cellules), densification cellulaire, atypies cellulaires avec augmentation du rapport nucléocytoplasmique, raréfaction du réseau sinusoidal.⁽⁷⁾ Pour les petits nodules, la combinaison de plusieurs marquages immunohistochimiques dont le glypican 3, la glutamine synthase, la protéine heat shock 70 améliorerait les performances diagnostiques.⁽²⁸⁾

Figure 5 : prolifération d'hépatocytes tumoraux organisés en travées signant le CHC⁽⁷⁾

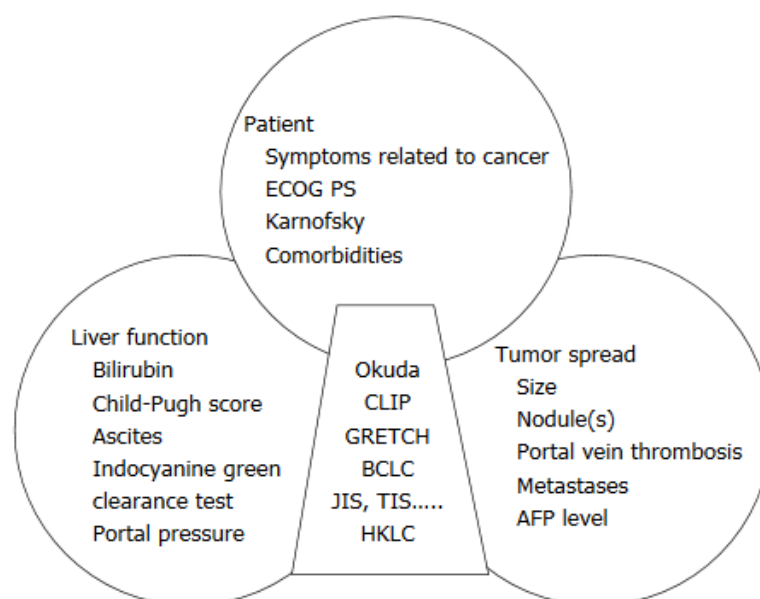


4. Décision thérapeutique

4.1. Bilan préthérapeutique

La décision thérapeutique est prise en fonction de trois paramètres.⁽²⁹⁾ Les caractéristiques de la tumeur avec le nombre de nodules, leurs tailles respectives, l'invasion vasculaire et l'extension extra-hépatique sont les premiers éléments déterminant le choix thérapeutique. L'évaluation radiologique par imagerie en coupe (scanner ou IRM) avec injection de produit de contraste joue un rôle essentiel. Une large majorité de CHC se développant sur un foie cirrhotique, l'évaluation de l'hépatopathie sous-jacente est primordiale à l'aide de scores clinico-biologiques dont le score Child-Pugh (appendice 1) ou le score Model for End-stage Liver Disease (MELD) combinant dans une formule mathématique la bilirubinémie, l'International Normalized Ratio (INR) et la créatininémie . Enfin, l'évaluation du patient, de son état général et de ses comorbidités influencent grandement le projet de soin.

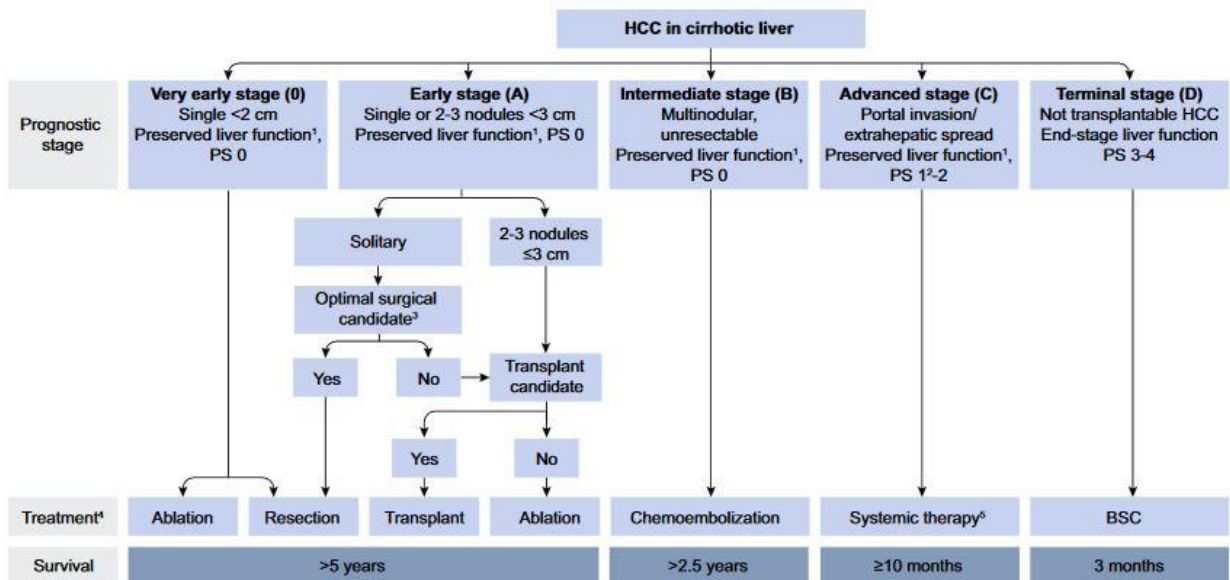
Figure 6 : paramètres pris en compte dans la décision thérapeutique⁽²⁹⁾



4.2. Etablissement du grade BCLC

Actuellement, la classification Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)⁽³⁰⁾ est la plus communément utilisée en pratique clinique. Elle permet à la fois de classer les patients en cinq grades de pronostic différent et de proposer une décision thérapeutique pour chacune de ces classes. Elle tient compte de l'état général du patient, du stade de l'hépatopathie sous-jacente évalué par le score de Child-Pugh, du nombre de nodules et de leurs tailles. Pendant de nombreuses années, elle était la seule classification proposant un algorithme de traitement et ayant été évaluée par des études randomisées, en Asie et en Occident. Cette classification a récemment été remise en question car n'intégrant pas certains paramètres pronostiques majeurs et n'étant pas assez discriminante pour certaines classes.

Figure 7 : classification BCLC⁽³⁰⁾



4.3. Dosage de l'alpha foetoprotéine

L'alphafoetoprotéine (AFP) est une protéine oncofoetale présente à haute concentration dans le sang fœtal et maternel au cours de la grossesse.⁽³¹⁾ Elle fut découverte en 1956 par technique d'électrophorèse du sang de nouveaux nés. Elle a également été associée à certaines tumeurs notamment hépatiques dont le CHC dès 1963. Auparavant intégrée dans la stratégie de dépistage du CHC chez les patients cirrhotiques en complément de l'échographie semestrielle, son dosage n'est désormais plus recommandé⁽¹⁵⁾ du fait d'un manque de sensibilité pour les CHC de petite taille, malgré une corrélation entre son taux sanguin et le volume tumoral.⁽³²⁾ Sa valeur diagnostique n'est également plus retenue.⁽¹⁵⁾ Des élévations mineures ont notamment été rapportées en lien avec l'inflammation hépatique aiguë ou chronique.

Pourtant, sa valeur pronostique est indéniable. L'AFP est le reflet d'une tumeur agressive avec la présence de micronodules satellites et d'une invasion microvasculaire.⁽³³⁾⁽³⁴⁾ L'exemple le plus marquant fut son intégration dans le score AFP (appendice 2) en association avec le nombre de nodules et la taille de la plus volumineuse lésion pour valider un projet de transplantation hépatique pour CHC.⁽³⁵⁾ L'AFP est un marqueur pronostique indépendant chez les patients traités par CEL.⁽³⁶⁻³⁹⁾ et a donc été intégrée à des modèles pronostiques prédisant la survie de ces malades.

4.4. Identification de la morphologie tumorale

Comme énoncé précédemment, le CHC peut se présenter sous une forme nodulaire ou infiltrant avec un impact pronostique fort.⁽²³⁾ Le sous-groupe des tumeurs infiltrantes doit être identifié. En effet, la survie de ces patients semblerait meilleure sous traitement systémique type Sorafenib par rapport aux patients traités par radiologie interventionnelle.⁽⁴⁰⁾ La classification BCLC n'est pas adaptée pour la décision thérapeutique de ce type de tumeur. Des scores pronostiques récemment développés dont les scores NIACE⁽⁴¹⁾ (appendice 3) et Hong Kong Liver Cancer (HKLC)⁽⁴²⁾ ont intégré le caractère infiltrant pour la décision thérapeutique.

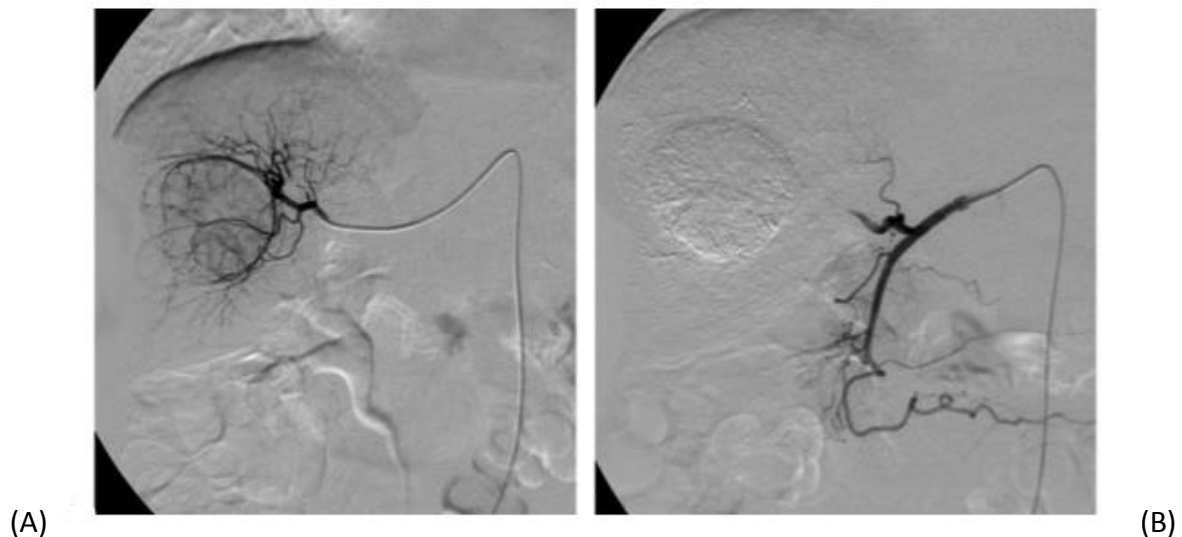
5. Chimioembolisation lipiodolée intra-artérielle

5.1. Principes

La chimioembolisation lipiodolée (CEL) est un traitement interventionnel endovasculaire consistant en l'administration intrahépatique d'une chimiothérapie complétée par l'embolisation d'une artère hépatique ou d'une branche distale.⁽⁴³⁾ Le lipiodol est un produit de contraste utilisé comme vecteur par émulsion avec le produit de chimiothérapie. Il peut être utilisé comme marqueur radiologique de fixation tumorale. L'association d'une émulsion lipiodol/chimiothérapie suivie d'une embolisation de particules a un meilleur effet pharmacocinétique par rapport à l'injection d'une émulsion lipiodol/médicament sans embolisation de particules ou du médicament seul. Elle induit une nécrose tumorale plus importante.⁽⁴³⁾ De plus, la combinaison de l'émulsion avec les particules d'embolisation entraîne une meilleure survie à long terme que l'injection

d'émulsion de lipiodol/chimiothérapie seule. Les principales drogues de chimiothérapies utilisées sont les anthracyclines avec la Doxorubicine et l'Epirubicine ainsi que les sels de platine avec le Cisplatine et le Miriplatine. Dans une métaanalyse récente, le taux de réponse objective était de 52,2%. La survie globale après CEL était évaluée à 19,4 mois et le taux de survie à 2 ans à environ 50%.⁽⁴⁴⁾ Il semblerait qu'une CEL sélective, c'est-à-dire ciblant le vaisseau nourricier au plus près de la tumeur, soit associée à une meilleure réponse tumorale et une meilleure tolérance du geste.⁽⁴⁵⁾

Figure 8 : CEL lors d'une angiographie per-interventionnelle⁽⁴³⁾



5.2. Complications

Le principal effet secondaire est le syndrome post-embolisation avec un tableau de fièvre, douleurs abdominales, cytolyse aigüe transitoire présent dans environ 50% des cas.⁽⁴³⁾

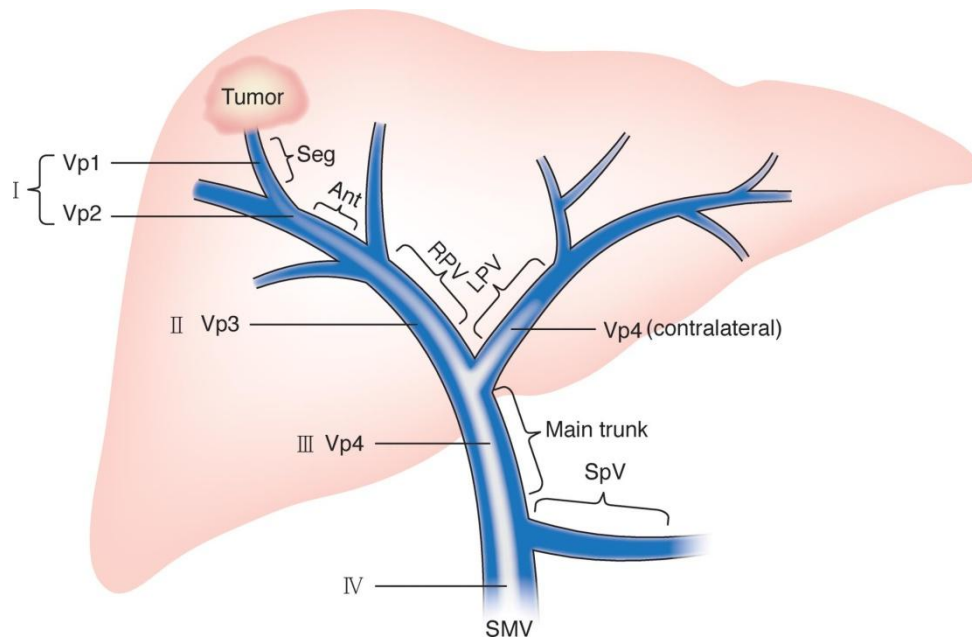
Le bilan hépatique retourne à une valeur basale généralement autour de la 3^{ème} semaine post-traitement. L'intensité du syndrome post-embolisation est corrélée au volume tumoral traité.⁽⁴⁶⁾ Les complications hémorragiques et infectieuses (cholécystite ou abcès hépatique) sont beaucoup moins fréquentes.

Le risque d'un traitement excessif par CEL est la décompensation de la maladie hépatique sous-jacente au-delà d'un score Child Pugh B7, compromettant l'utilisation des multiples molécules à action systémique désormais disponibles. Récemment une technique de chimioembolisation à l'aide de microsphères chargée permettant l'administration contrôlée de la chimiothérapie sur une période d'une semaine a été évaluée.⁽⁴⁷⁾ Aucune différence n'était constatée en termes de survie globale, réponse objective et effets secondaires, excepté pour la survenue de douleurs abdominales post-embolisation plus fréquentes avec une technique conventionnelle.

5.3. Contre-indications

Les principales contre-indications à la CEL sont les suivantes : cirrhose décompensée, insuffisance hépatique sévère, envahissement portal ou lésions extra-hépatiques. L'envahissement veineux est de mauvais pronostic du fait de la survenue fréquente d'une insuffisance hépatique post-embolisation et parce qu'il est le reflet d'une tumeur agressive. La contre-indication de la CEL chez les patients avec envahissement néoplasique est cependant discutée. Certains auteurs proposent ce traitement pour des envahissements segmentaires ou sous-segmentaires, considérant que le développement de collatéralités pourrait améliorer la tolérance de l'embolisation.⁽⁴⁸⁾ La thrombose néoplasique reste néanmoins associée à une mauvaise survie, même pour les atteintes les plus distales.⁽⁴⁹⁾

Figure 7 : classification de l'envahissement néoplasique veineux du CHC selon le Liver Cancer Study Group of Japan (VP) et la classification chinoise de Cheng⁽⁵⁰⁾



5.4. Indications

L'EASL recommande donc la réalisation d'une CEL pour les CHC intermédiaires classés BCLC B, les deux techniques (classique et microsphères chargées) pouvant être utilisées.⁽¹⁵⁾ La CEL est également utilisée chez les patients présentant un CHC à un stade curatif comme pont jusqu'à la transplantation hépatique, en particulier lorsque le délai d'attente est supérieur à 6 mois.⁽¹⁵⁾ Dans cette population, la réponse à la CEL est associée au risque de sortie de liste et à la survie post-greffe.⁽⁵¹⁾ La CEL peut également être utilisée pour le down staging des tumeurs initialement en dehors de critères de greffe afin d'envisager une transplantation.⁽⁵²⁾ Le risque de sortie de liste de greffe est néanmoins conséquent, jusqu'à 26% dans une série de CHC hors des critères de Milan.⁽⁵³⁾

5.5. Limites de la classification BCLC sur le plan pronostique et thérapeutique

La majorité des CHC ne relève pas d'un traitement curatif et appartiennent aux grades B, C ou D selon BCLC. Les grades B et C comportent un large spectre de tumeurs. Beaucoup de patients sont traités en dehors des recommandations, la classification BCLC étant trop peu discriminante pour les CHC intermédiaires et avancés. L'essai BRIDGE révélait déjà en 2015 que 50% des patients BCLC C étaient traités en première intention par CEL.⁽⁵⁴⁾ Une seconde étude internationale⁽⁵⁵⁾ visant à faire un état des lieux de l'utilisation de la chimioembolisation dans le monde concluait à une utilisation fréquente de la CEL au-delà des recommandations. En effet, 43% des patients étaient traités par CEL malgré une inéligibilité théorique à ce traitement : 24% étant BCLC C, 6% ayant une maladie extrahépatique et 11% ayant un envahissement portal. Jusqu'à 29 % des patients détérioraient leur fonction hépatique. 91% recevaient du Sorafenib tardivement ou n'en recevaient pas du tout avec un impact négatif sur la survie. Ces constats ne remettent pas en question la technique et son utilisation. Ils mettent surtout en lumière la nécessité d'un consensus international sur l'indication et la définition des critères d'échec de la CEL.

Figure 10 : patients traités par CEL en dehors des recommandations⁽⁵⁵⁾

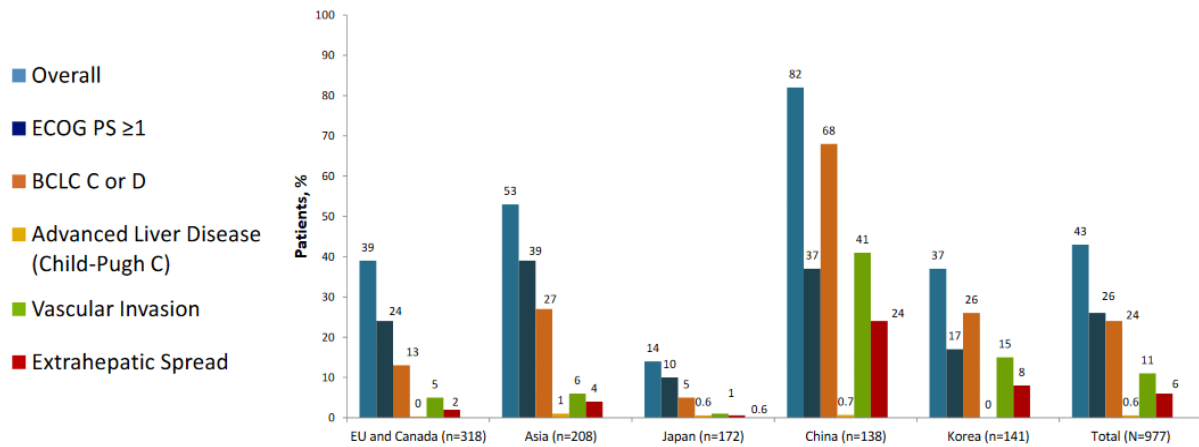


Figure 11 : Illustration de l'hétérogénéité des patients avec un CHC classé de grade intermédiaire selon BCLC⁽⁴⁸⁾

	Examples of Patients with Intermediate HCC			
	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Bilirubin (mg/dl)	0.9	1.6	2.6	1.9
Albumin (g/dl)	4.8	3.6	3.0	2.7
Ascites	No	Mild	Mild	Refractory
Hepatic encephalopathy	No	No	No	No
Child-Pugh class	A	A	B	B
Number of HCC tumors	2	4	1	4
Diameter of the 2 largest HCC	35–16 mm	60–45 mm	110 mm	19–18 mm
Potential treatment	Surgery versus combined TACE + ablation	TACE	TACE (?)	None
Potential for cure (estimated probability of total tumor necrosis) [†]	65%	20%	<5%	0%

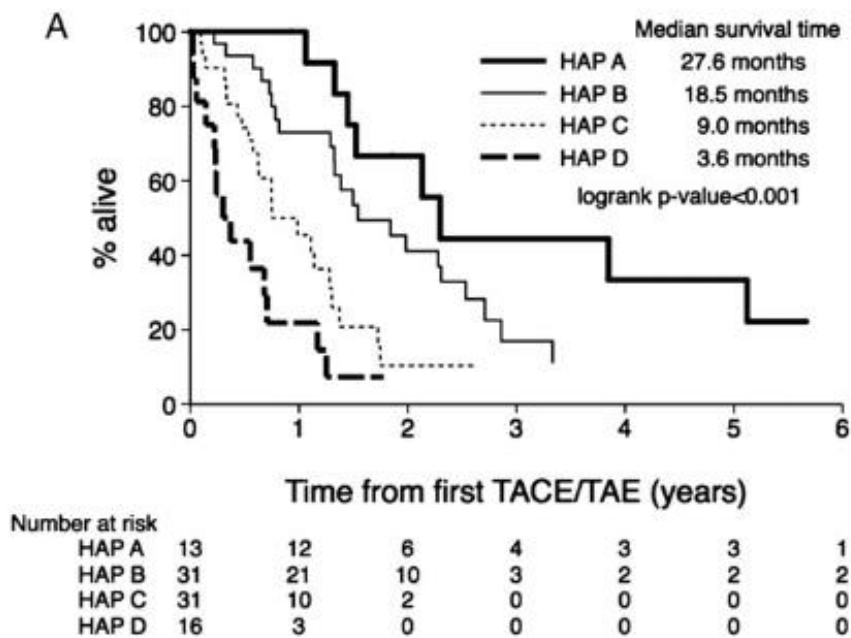
5.6. Développement de nouveaux scores pronostiques et aide au choix du traitement

La classification BCLC, considérée comme une référence jusqu'à présent, a donc été largement remise en cause dans des essais récents. Des scores pronostiques ont été développés afin de mieux stratifier les CHC intermédiaires et choisir le traitement le plus adapté.

Le score Hepatoma Arterio-embolization Pronostic (HAP) développé en 2013 par l'équipe du King's college de Londres⁽⁵⁶⁾ distinguait les patients traités par CEL en 4 groupes pronostiques : HAP A (0 point), HAP B (1 point), HAP C (2 points) et HAP D (≥ 3 points). Les critères utilisés (chaque critère valant 1 point) étaient une albumine sérique < 36 g/L, un taux d'AFP > 400 ng/mL, une bilirubine > 17 $\mu\text{mol/L}$ et un diamètre de la plus volumineuse lésion tumorale > 7 cm (appendice 4). Les médianes de survie étaient respectivement de 27,6 mois, 18,5 mois, 9 mois et 3,6 mois. Les performances pronostiques étaient meilleures que les scores MELD, Child Pugh et BCLC. Les auteurs concluaient que les patients HAP C ou D, caractérisés par un mauvais pronostic, ne bénéficiaient probablement pas de la CEL. L'intégration de la taille du plus gros nodule dans ce score est pertinente, le diamètre tumoral étant corrélé au degré de différenciation, à la présence de micronodules satellites et à l'invasion microvasculaire.⁽⁹⁾ Comme nous l'avons précédemment développé, l'AFP traduit une tumeur agressive.⁽³³⁾ La bilirubinémie et l'albuminémie sont le reflet de l'hépatopathie sous-jacente. Plusieurs études ont amélioré les performances du score HAP en ajoutant d'autres paramètres. Pinato et al montrait que le score HAP modifié en ajoutant l'envahissement néoplasique du réseau veineux porte et la réponse à la CEL ainsi qu'en

supprimant le critère bilirubine prédisait mieux la survie. Ce résultat n'était cependant observé que dans la cohorte d'entraînement.⁽⁵⁷⁾ Le score modified HAP II de Park et al améliorait la prédiction de la survie en ajoutant le nombre de nodules.⁽⁵⁸⁾ Les paramètres du score HAP ont également été intégrés dans un modèle de prédiction individuelle, jugé plus précis et plus adapté pour la pratique quotidienne.⁽⁵⁹⁾

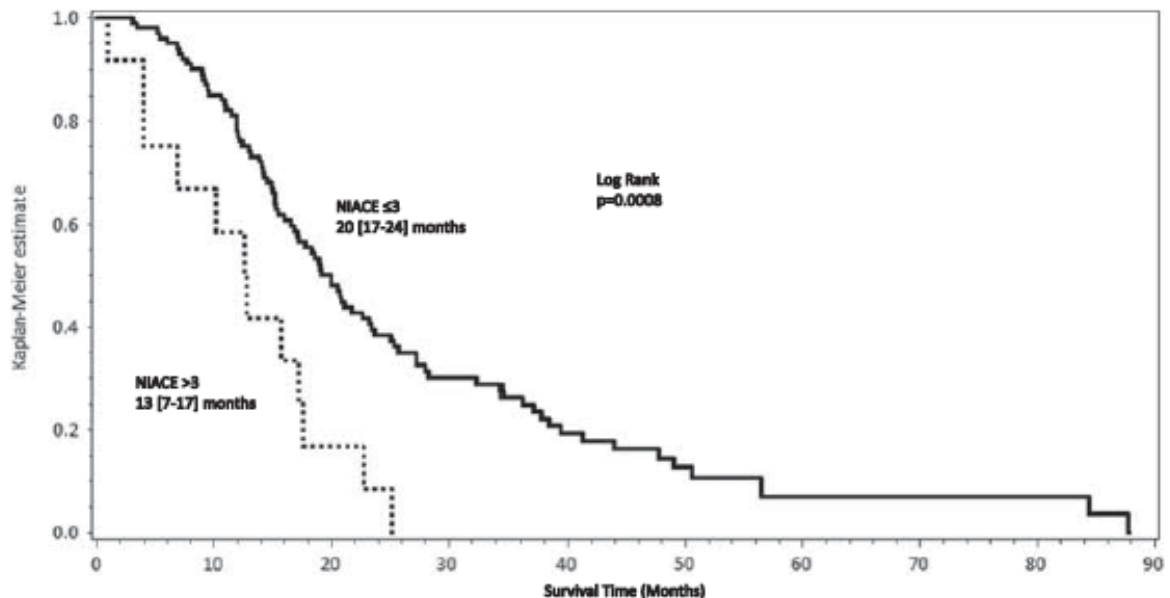
Figure 12 : survie des patients traités par CEL selon le grade HAP⁽⁵⁶⁾



Le score ALBI combinant l'albuminémie (g/L) et la bilirubinémie ($\mu\text{mol/L}$) à travers une formule mathématique distinguait 3 groupes pronostiques différents chez les patients ayant développé un CHC. Sa valeur pronostique a par la suite été confirmée dans une cohorte de patients traités par CEL.⁽⁶⁰⁾ Au sein des BCLC B et C, le score ALBI permettait de différencier 2 groupes ALBI 2 et 3 à survie significativement différente.

Le score NIACE⁽⁴¹⁾ développé par l'équipe de Marseille à partir de CHC classés BCLC C traités par Sorafenib a permis de révéler les patients ayant le plus mauvais pronostic. Pour cela, Adhoute et al ont intégré en plus des paramètres habituels le caractère infiltrant de la tumeur et l'état général. Les patients avec un score strictement supérieur à 3 présentaient un plus mauvais pronostic sous Sorafenib. Cette classification a depuis été validée dans une cohorte de patients avec CHC traités par CEL (BCLC A, B voire C), avec le même seuil pronostique de 3.⁽⁶¹⁾ Les patients ayant un score NIACE > 3 avaient une survie globale de 7 mois contrairement à la population avec un NIACE ≤ 3 atteignant les 27 mois de survie globale. Les patients traités par Sorafenib ou CEL étaient donc discriminés par un même seuil. La valeur pronostique du score NIACE a depuis été validée dans une cohorte asiatique, en particulier au sein des BCLC B et chez les patients traités par CEL.⁽⁶²⁾

Figure 13 : survie globale des patients traités par CEL selon le score NIACE⁽⁶¹⁾

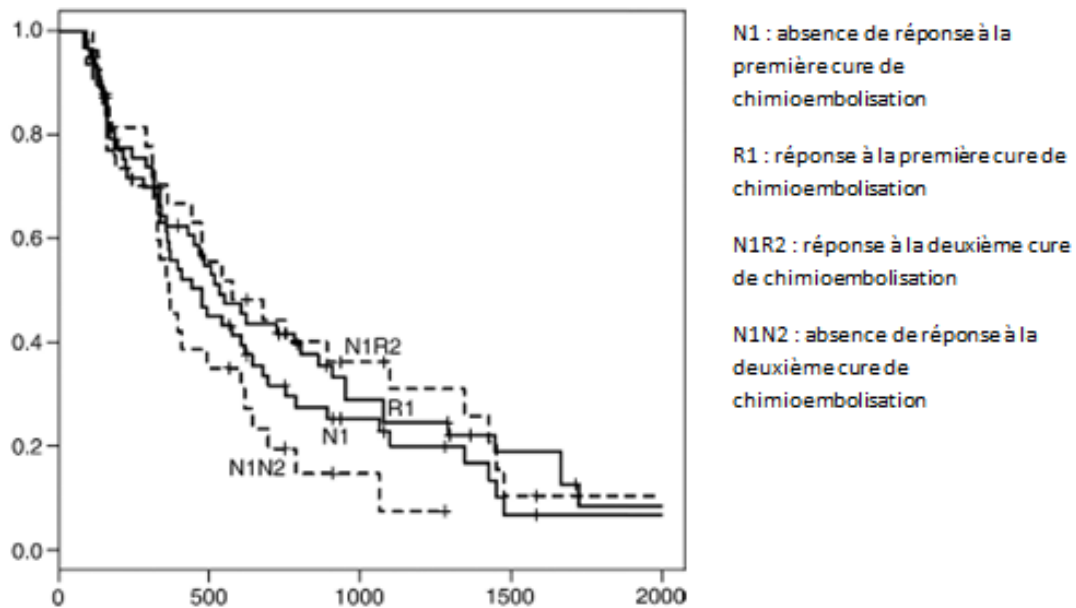


Une équipe autrichienne a également proposé la classification Selection for TrArterial chemoembolisation TrEatment (STATE) à partir d'une série de CHC BCLC A, B, C traité par CEL.⁽⁶³⁾ Ce nouveau score utilise la variable Up-To-Seven, développée par Mazaferro et collègues⁽⁶⁴⁾ : sont soustraits à la valeur de l'albuminémie initiale en g/L 12 si la somme du nombre de nodules et de la lésion la plus volumineuse (Up-To-Seven) dépasse 7 et encore 12 si le taux de CRP est supérieur à 1 mg/dL. Un score inférieur à 18 était alors prédictif d'un mauvais pronostic en cas de traitement par CEL avec une médiane de survie de 5,3 mois contre 19,5 mois en cas de score ≥ 18 .

5.7. Nombre de cures à réaliser

Le nombre de cures de CEL à réaliser n'est pas codifié dans les recommandations.⁽¹⁵⁾ Les experts estiment cependant que la tumeur ne répondant pas après 2 cures de CEL ou progressant après CEL ne constitue pas une bonne indication à la poursuite du traitement. Cette stratégie basée sur la réalisation de 2 CEL avant de conclure à l'efficacité ou non du traitement est consolidée par les résultats d'un travail de Georgiades et al montrant qu'environ 50% des patients n'ayant pas répondu à la première CEL présentent une réponse après une deuxième cure.⁽⁶⁵⁾ Les patients répondant seulement après une 2^{ème} cure avaient une survie globale similaire à ceux ayant répondu dès le 1^{er} traitement.

Figure 14 : survie globale selon les réponses après la 1^{ère} et 2^{nde} séance de CEL⁽⁶⁵⁾

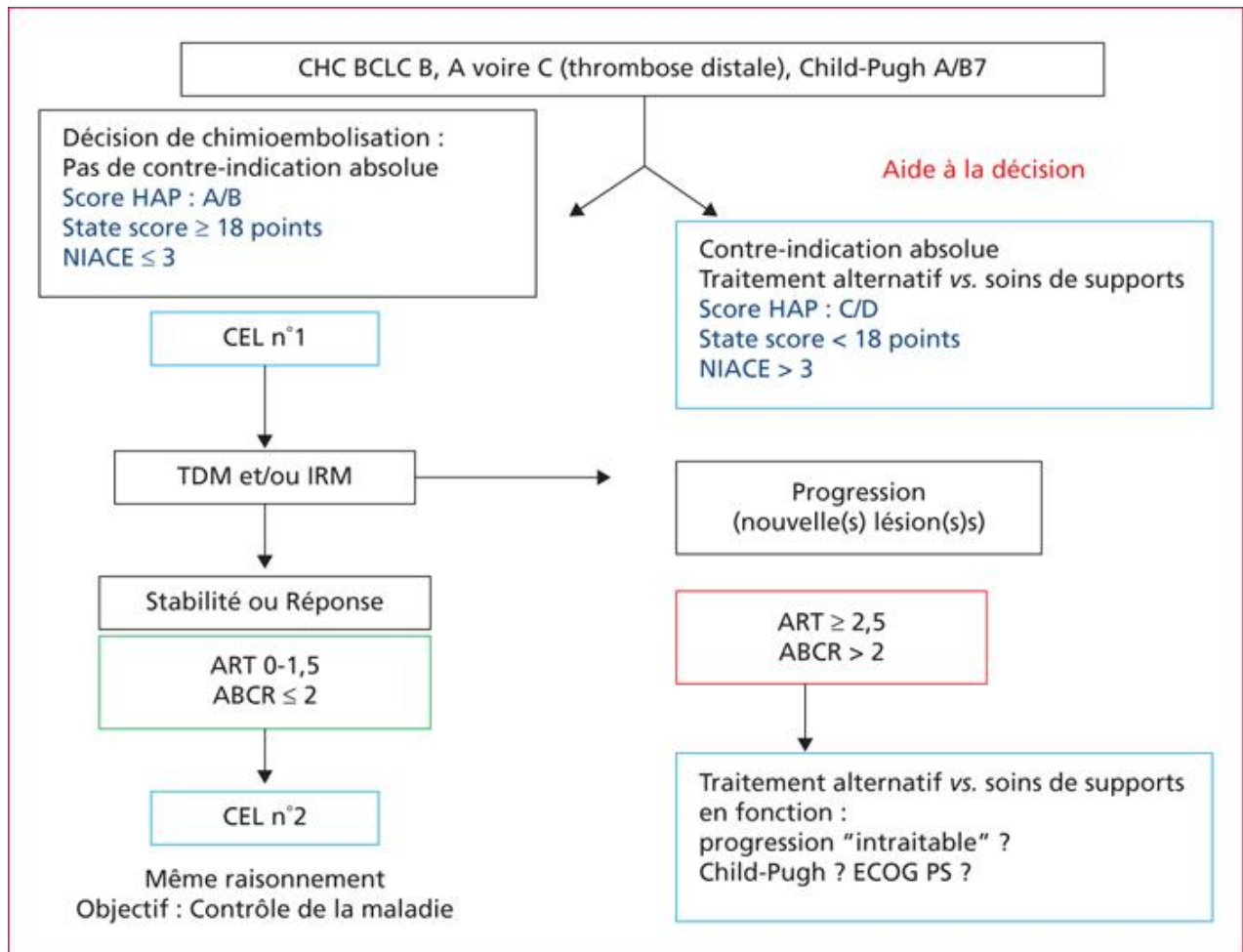


Des scores de futilité pour la CEL ont ainsi été créés pour guider le choix thérapeutique après une première cure. Un score Assessment for Retreatment with TACE (ART) combinant la réponse à la CEL, l'élévation des transaminases et l'augmentation du Child Pugh ne constituait pas une bonne indication à la poursuite du traitement en cas de score supérieur ou égale à 2,5.⁽⁶⁶⁾ Deux groupes ont ainsi été mis en évidence dont la survie globale différait de manière significative : survie de 6,6 mois pour un score ART compris entre 0 et 1,5 et de 23,7 mois pour un ARTE $\geq 2,5$. Le score ART permettait également de prédire la survie avant la 3^{ème} et 4^{ème} cure.⁽⁶⁷⁾ Cette dernière donnée est intéressante, considérant qu'une part importante de patients n'ayant pas répondu initialement est par la suite répondeur sans impact sur la survie. Il serait donc plus pertinent d'utiliser le score ART avant la 3^{ème} cure. La valeur pronostique du score ART n'a cependant

pas été confirmée dans d'autres séries.⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾ Ce dernier résultat peut être expliqué par les différences d'étiologie des cirrhoses, le fait que la cohorte autrichienne était constituée de maladie tumorale plus avancée et par la proportion élevée de patients avec une cirrhose Child Pugh B.

Adhoute et al ont proposé un score concurrent ABCR intégrant l'évolution de la valeur de l'AFP après la 1^{ère} cure de CEL, le stade BCLC initial, l'augmentation du score Child et la réponse radiologique évaluée par les critères EASL (mesures bidimensionnelles de la partie hypervascularisée de la tumeur) avec le plus fort coefficient pour ce dernier paramètre.⁽⁷⁰⁾ Un score ABCR supérieur strictement à 2 constituait une mauvaise indication de poursuite de la CEL. Dans cette cohorte, 47% des patients avaient une cirrhose d'étiologie virale et 47% étaient BCLC A. La valeur pronostique du score ABCR était supérieure à celle du score ART. De plus, le score ABCR était corrélé de manière linéaire avec la survie globale. Néanmoins, la valeur pronostique n'a pas été confirmée dans une cohorte de patients allemands traités par CEL.⁽⁷¹⁾

Figure 15 : proposition d'algorithme décisionnel pour la CEL selon différents scores pronostiques calculés⁽⁷²⁾



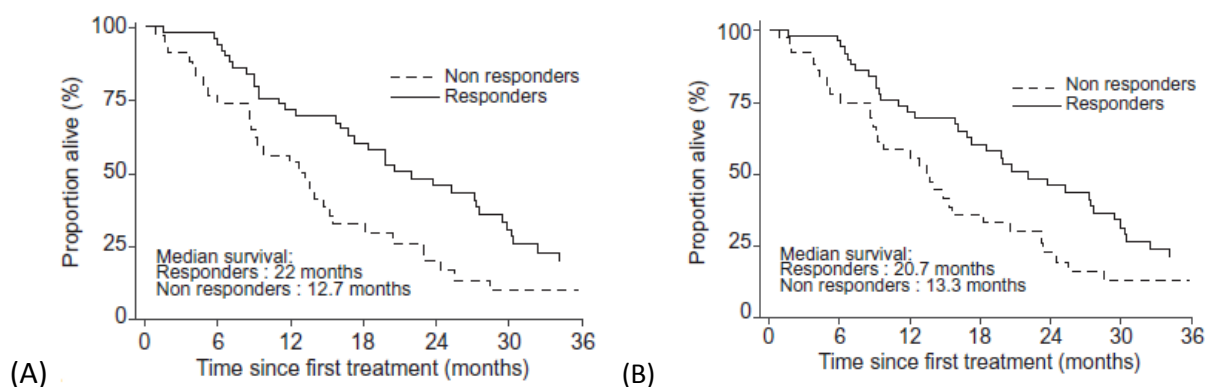
5.8. Evaluation de la réponse au traitement

La réponse radiologique à un traitement locorégional ou à une thérapie systémique s'évalue sur une imagerie en coupe avec injection de produit de contraste, idéalement avec des modalités d'imagerie similaires. La capacité à obtenir une réponse tumorale après CEL dépend de la taille tumorale. Il semble que plus la tumeur est volumineuse, moins la réponse à la CEL est importante et plus le taux de récurrence locale est grand.⁽⁷³⁾

Comme la CEL ne modifie pas la taille des lésions, les critères RECIST ont rapidement été écartés.⁽⁷⁴⁾ Les critères mRECIST (appendice 5) consistant à mesurer le plus grand diamètre de la portion artérialisée de la tumeur ont ainsi été retenus pour apprécier la réponse aux traitements locorégionaux.⁽¹⁵⁾ Néanmoins, une série de CHC traités par CEL avant greffe⁽⁷⁵⁾ révélait une tendance de ces critères à surévaluer la réponse tumorale par comparaison à l'analyse histologique du foie explanté. Les critères EASL⁽⁷⁶⁾ (appendice 5) sont basés sur une mesure bidimensionnelle de la portion artérialisée de la tumeur. La concordance entre EASL et mRECIST est bonne.⁽⁷⁷⁾ Cependant, la définition relativement floue des critères EASL et leur mise en œuvre difficile en pratique ont grandement limité leur utilisation. Pour certains, la portion viable est calculée en multipliant les 2 plus grands diamètres orthogonaux, pour d'autres en calculant directement la surface de la partie viable sur les consoles.

La présence d'une réponse radiologique (complète ou partielle) d'après les critères EASL ou mRECIST est associée à une augmentation de la survie globale.⁽⁷⁷⁾⁽⁷⁸⁾ Son intégration dans les nouveaux scores pronostiques semblait donc indispensable.

Figure 16 : survie globale selon la réponse tumorale évaluée par EASL (A) et mRECIST (B)⁽⁷⁸⁾



6. Dénutrition, sarcopénie et carcinome hépatocellulaire

6.1. Définitions

La dénutrition est définie comme un changement mesurable des fonctions physiques et mentales secondaire à une modification de la composition corporelle et associé à une aggravation du pronostic.⁽⁷⁹⁾ Elle est secondaire à un déficit protéinoénergétique. On estime qu'elle concerne environ 50% des patients atteints de cirrhose. Le degré de dénutrition est corrélé à la gravité de la cirrhose.⁽⁸⁰⁾ Elle est associée à un taux accru de complications justifiant une hospitalisation et pouvant conduire au décès.⁽⁸¹⁾ Les outils disponibles pour évaluer le degré de dénutrition en cas de cirrhose ne sont pas fiables.⁽⁸²⁾⁽⁸³⁾ L'insuffisance hépatique diminue en effet les taux d'albumine, préalbumine, protéine de liaison du rétinol et transferrine. L'évolution du poids, l'indice de masse corporelle, les mesures anthropométriques, l'absorptiométrie biphotonique et l'impédance biométrique ne sont souvent pas interprétables dans le contexte de surcharge hydrique.

La sarcopénie chez les patients cirrhotiques a été étudiée depuis de nombreuses années. Selon l'European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP), elle est définie par une altération fonctionnelle, quantitative et qualitative de la masse musculaire squelettique.⁽⁸⁴⁾ Elle est associée à une morbidité et une mortalité excessives, notamment dans la domaine de la transplantation hépatique.⁽⁸⁵⁾⁽⁸⁶⁾ Elle est désormais une composante majeure de la dénutrition dans les définitions internationales.⁽⁸⁷⁾ Elle pourrait ainsi combler le besoin d'outils objectifs pour évaluer l'état nutritionnel dans le contexte de maladies chroniques du foie.

Figure 17 : critères diagnostiques de sarcopénie établis par l'EWGSOP⁽⁸⁴⁾

Probable sarcopenia is identified by Criterion 1.
Diagnosis is confirmed by additional documentation of Criterion 2.
If Criteria 1, 2 and 3 are all met, sarcopenia is considered severe.

(1) Low muscle strength
(2) Low muscle quantity or quality
(3) Low physical performance

6.2. Outils d'évaluation de la sarcopénie

Comme évoqué précédemment, le diagnostic de sarcopénie requiert désormais à la fois une altération de la force musculaire et une déplétion de masse musculaire squelettique.⁽⁸⁴⁾ La force musculaire peut être appréciée par le Hand Grip Strength (HGS) consistant à mesurer la force de la main dominante à l'aide d'un dynamomètre. La valeur pronostique du HGS a récemment été confirmée dans des séries de patients en attente de transplantation.⁽⁸⁸⁾⁽⁸⁹⁾ A notre connaissance, aucune étude évaluant l'impact de la force musculaire chez le patient atteint de CHC n'a été publiée.

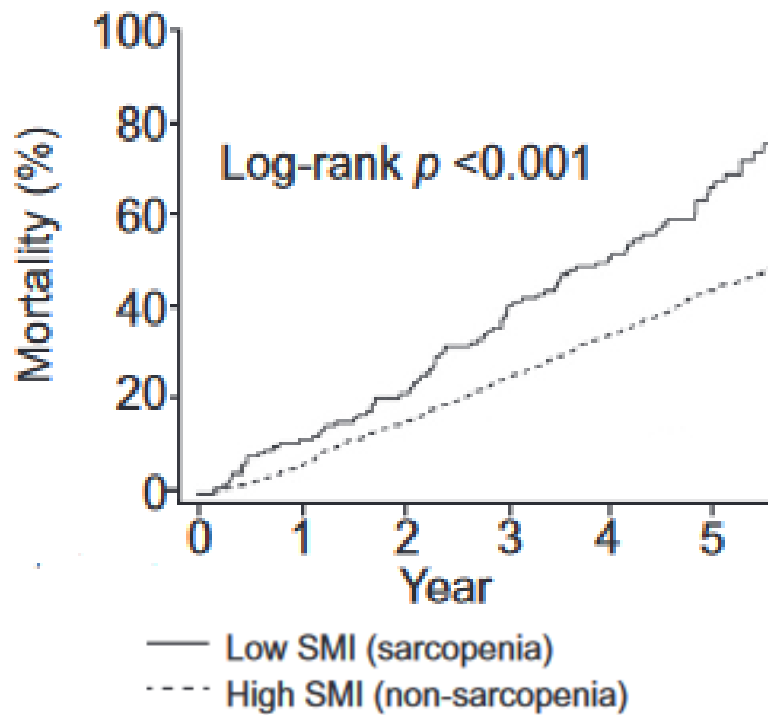
Plusieurs équipes se sont intéressées à l'index de masse musculaire squelettique à partir d'une coupe scannographique au niveau de la 3^{ème} vertèbre lombaire (L3) chez les patients cirrhotiques. Cet examen permet de quantifier la masse musculaire ainsi que la masse adipeuse viscérale et sous-cutanée, indépendamment de la surcharge hydrique. Il a l'avantage de pouvoir être réalisé facilement en utilisant un logiciel dédié, la plupart des patients cirrhotiques ayant régulièrement des imageries abdominales en coupe. La masse musculaire lombaire (psoas, erector spinae, quadratus lumborum, muscle abdominal transverse, obliques interne/externe, rectus abdominus) est en effet corrélée à la masse

musculaire squelettique de l'ensemble de l'organisme.⁽⁹⁰⁾ La valeur de l'aire de la coupe (cm^2) est rapportée à la taille au carré (m^2), générant un index de masse squelettique (IMS) exprimée en cm^2/m^2 . En présence d'une cirrhose, les valeurs seuil retenues de l'IMS en L3 sont $39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ chez la femme, $50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ chez l'homme.⁽⁹¹⁾⁽⁹²⁾ La déplétion musculaire évaluée par l'IMS est associée à une surmortalité chez les patients en attente de greffe.⁽⁸⁵⁾⁽⁸⁶⁾ La déplétion musculaire squelettique joue également un rôle pronostique chez les patients atteints de CHC. Begini et al retrouvaient chez des patients cirrhotiques avec un CHC une prévalence de 40% de la fonte musculaire squelettique.⁽⁹³⁾ Sa présence était significativement associée à la survie des malades.⁽⁹³⁻⁹⁵⁾ Un IMS bas était également associée avec un risque de récurrence plus important, indépendamment du stade du cancer.⁽⁹⁵⁾ Le seuil d'IMS reste à déterminer chez les patients atteints de CHC. Seule une étude parue en 2013 concluait à la valeur pronostique de la déplétion musculaire squelettique chez les patients traités pour une tumeur maligne hépatique par voie intra-artérielle.⁽⁹⁶⁾ Ce travail regroupait des tumeurs et des modalités de traitement très différentes dont 51% de CHC et 54% de CEL conventionnelle. Nous n'avons pas retrouvé de travaux récents évaluant l'impact de l'IMS dans une cohorte de patients avec CHC traité par CEL.

Certains auteurs ont également suggéré la mesure des dimensions et de l'aire du psoas majeur pour apprécier la masse musculaire squelettique. Cette méthode a l'avantage d'être plus simple et de ne pas nécessiter de logiciel spécifique. Durand et al retrouvait notamment dans une population de patients en attente de greffe une association entre le rapport du diamètre transversal du psoas au niveau de l'ombilic et la mortalité, indépendamment du score MELD.⁽⁹⁷⁾ Cependant, des équipes ont conclu à une mauvaise

concordance entre l'aire du psoas et l'IMS et à l'absence d'association significative avec la mortalité sur liste de greffe.⁽⁹⁸⁾ Dans le CHC, nous n'avons pas connaissance d'étude ayant évalué l'impact pronostique des dimensions et de l'aire du psoas.

Figure 18 : mortalité des patients atteints de CHC selon l'IMS⁽⁹⁵⁾



DEUXIEME PARTIE : ARTICLE SCIENTIFIQUE

Prognosis value of the alphafœtoprotein score in a cohort of patients with hepatocarcinoma treated with transarterial embolization

1. Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most frequent liver tumor. It develops mainly in cirrhotic livers. It is the sixth cause of cancer worldwide and the third cause of death by cancer.⁽¹⁾ A minority of patients are eligible to curative treatments (percutaneous destruction, surgery or liver transplantation). If not, other treatments will be considered by physicians. It can be interventional procedures like transarterial chemoembolization (TACE), transarterial radioembolization or systemic therapies. These treatment options can be proposed as long as cirrhosis remains compensated and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status grade low. For several years, the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) has been used as the gold standard therapeutic algorithm.⁽³⁰⁾ It has been widely validated since its creation. However, the BCLC grading has recently been questioned because of its high intra-class heterogeneity. For instance, intermediate stage (BCLC B) includes a broad spectrum of tumors with a single therapeutic proposal.⁽⁴⁸⁾

TACE is an endovascular procedure combining the local administration of a chemotherapy agent and the embolization of the feeder artery.⁽⁴³⁾ Both the European Association for the Study of the Liver (EASL) and the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) recommend its use for BCLC B intermediate grade HCC patients, with compensated liver diseases and multinodular tumor which cannot be treated with a curative

procedure.⁽¹⁵⁾⁽¹⁸⁾ TACE can also be used as a bridge to liver transplantation or for down-staging. In the recent practice investigation “Optimis”⁽⁵⁵⁾, almost half of HCC were not supposed to be treated with TACE in regard to current guidelines. About one third of patients worsened their liver function after treatment. A notable proportion received late chemotherapy or no chemotherapy at all with a statistically significant impact on overall survival. These data do not question the procedure itself but highlight the need for an international consortium with more detailed indications. In fact, some authors suggested to offer surgical resection to BCLC B patients beyond the Milan criteria but within Up-to-seven in order to improve outcomes.⁽⁹⁹⁾ On the contrary, other BCLC B patients that can technically receive TACE do not benefit from it.⁽¹⁰⁰⁾

Considering the great heterogeneity in BCLC B class, several models have been created to refine prognosis among patients treated with TACE. The Hepatoma Arterial-embolization Prognostic (HAP) score was one of the first model created.⁽⁵⁶⁾ It could distinguish four groups with different prognosis based on tumor size, alfa fetoprotein (AFP) rate, serum bilirubin and albumin. The Selection for TrArterial chemoembolization TrEatment (STATE) score⁽⁶³⁾ could identify patients with poor survival based on tumor burden (up-to-seven criteria), serum albumin and CRP. The newly developed NIACE score combines five parameters: number of nodules, presence of infiltrative HCC, AFP rate, Child Pugh score and performance status. Its prognosis value has been demonstrated both in patients treated with TACE⁽⁶¹⁾ and Sorafenib.⁽⁴¹⁾ A BCLC B subclassification has also been suggested.⁽⁴⁸⁾ These models were mainly built with retrospective data. Prospective randomized studies are lacking. To our knowledge, no clinical trials have used these prognosis scores for treatment

allocation. They are not currently recommended and therefore not often employed in daily practice.

The AFP score was developed to identify patients at highest risk of HCC recurrence after liver transplantation.⁽³⁵⁾ It can be easily calculated with the size of the largest nodule, the number of nodules and the AFP rate. As far as we know, its prognosis value was never demonstrated in patients with HCC undergoing TACE.

Sarcopenia is a progressive and diffuse loss of skeletal muscle strength, mass and function.⁽⁷⁹⁾ It is a common comorbidity in chronic liver diseases, affecting about half of patients with cirrhosis.⁽⁸⁵⁾ Muscle mass depletion is one of the two parameters defining sarcopenia.⁽⁸⁴⁾ Skeletal muscle index (SMI) can be used for assessment of muscle mass in cirrhosis.⁽⁹²⁾ Cut-off values of SMI set at 50 cm²/m² in male and 39 cm²/m² in female patients have recently been suggested in cirrhosis. The use of SMI is relevant in patients with HCC as the abdomen is frequently the object of diagnosis and follow-up imaging. To our knowledge, the prognosis value of SMI has never been assessed in patients with HCC undergoing TACE.

Thus, the aims of our work were (i) to identify predictors of survival in patients undergoing TACE, (ii) to assess the prognosis value of existing scores, (iii) to demonstrate the relevance of the AFP score adapted for TACE.

2. Patients and methods

2.1. Inclusion criteria

All patients with cirrhosis consecutively treated for HCC with TACE at the University Hospital of Clermont-Ferrand (France) from 2008 to 2017 were retrospectively included. HCC diagnosis was made on the basis of the identification of the typical hallmark of HCC on a

cross sectional imaging (MRI or CT scan) with intravenous contrast injection, according to international guidelines. When a nodule did not have typical characteristics on imaging, biopsy was required to get histological data. TACE was decided during a weekly multidisciplinary meeting gathering hepatologists, oncologists, surgeons and radiologists. BCLC grade was systematically assessed. TACE was the procedure of choice for unresectable HCC, irrespective of morphology and without extra-hepatic spread. TACE was also used as a bridge to liver transplantation or for down-staging purpose. TACE could be performed in selected patients with macroscopic vascular invasion (MVI) after careful consideration of the thrombosis extent and general conditions.

2.2. Data collection

Clinical, biological and radiological data were retrospectively collected in the patients' medical charts before first and second TACE. Clinical data included age, sex, general conditions, comorbidities, height, weight, body mass index (BMI), past history of hepatic encephalopathy or variceal bleeding, presence of ascites, etiology of liver disease. Dates of TACE sessions, liver transplantation, death or last news were collected. Survival was analyzed until liver transplantation for patients being transplanted. The number of TACE sessions, prior and post-TACE treatment, the occurrence of transplantation were noted. Biological data including prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR), albumin, bilirubin, transaminases, C reactive protein, natremia and creatinine were retrieved the day before each TACE session. Alpha-fetoprotein (AFP) was collected if available in the 3 months prior to TACE. Severity of liver disease was appraised with Child Pugh and Model for End-stage Liver Disease (MELD) scores. We also recorded the HCC morphology (infiltrating or

nodular), the number of nodules, the diameter of the largest nodule, and the presence of vascular invasion on radiology reports. Skeletal muscle area (SMA) at the third lumbar vertebra was obtained for the most recent data with the help of a dedicated software (Slice O'Matic, Montreal, Canada) used by a trained radiologist. Muscles areas (cm²) were quantified semi-automatically within a Hounsfield unit range of -29 to +150 HU. Boundaries were manually corrected if necessary. The total muscle area was then normalized by the squared height to get the skeletal muscle index (SMI) in cm²/m². A battery of prognosis models was calculated including STATE, NIACE, HAP, AFP scores before first TACE session.

2.3. TACE procedures

All TACE procedures consisted of the administration of a chemotherapy drug, mainly Epirubicine (50 mg), mixed with Lipiodol (10 mL) as a vehicle in the tumor bed. It was followed by the embolization of the feeder artery with resorbable gelatin to induce ischemic necrosis. Patients were hospitalized for approximately 48 hours after the procedure or more in case of complications. They were recalled 4 to 6 weeks later in the radiology department for a new cross sectional imaging (depending on what type of imaging they had before their TACE session) to evaluate the response to TACE. A second TACE session was performed 4 to 6 weeks after the first, unless clear progression or serious complications occurred after the first session.

2.4. Statistical analysis

Statistical analysis was performed using Stata software, version 13 (StataCorp, College Station, US). The tests were two-sided, with a type I error set at $\alpha = 0.05$. Baseline characteristics were presented as the mean +/- standard deviation (SD) or the median with interquartile range for continuous data (assumption of normality assessed by using the Shapiro-Wilk test) and as the number of patients and associated percentages for categorical parameters. Overall Survival (OS) was defined as the interval from date of first cycle to death. OS curves and estimates were determined using the Kaplan-Meier method. The log-rank statistic was used in univariate analysis to test the prognostic value of patient characteristics for the occurrence of the event. Then, a Cox proportional-hazards regression was considered to study the prognostic factors in multivariate situation by backward and forward stepwise on the factors considered significant in univariate analysis (entry in the model for $p < 0.1$) and according to clinical relevance parameters. The proportional-hazard hypothesis was verified using Schoenfeld's test and plotting residuals. The interactions between possible predictive factors were also tested. Results were expressed as hazard ratios and 95% confidence interval. Most analyses of secondary outcome parameters were exploratory and have been underpowered. As discussed by Feise, it must be careful to focus not only upon statistical significance (adjusted or not), but also upon the quality of the research within the study and the magnitude of differences. Thereby, the correction of type-I error (adjustment due to multiple comparisons) was not systematically considered.

3. Results

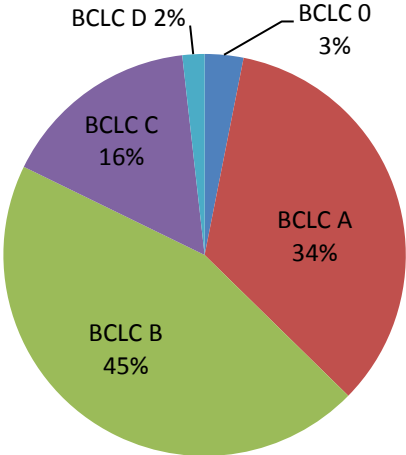
3.1. General data

Our cohort of two hundred and twenty five patients, all males, was treated by TACE between 2008 and 2017. Patients were followed until April 2019. We excluded all women from the analysis (9 patients) and 23 patients for which data were uncomplete. All patients had cirrhosis based on clinical, biological and radiological characteristics. The predominant etiology of liver disease by far was alcohol consumption in 79% of patients, including 14% having a mixed etiology (alcohol associated with NASH or hepatitis C). The median age of the population was 66 years [IQR: 60-71]. The baseline characteristics of patients are provided in Table I. No patient had signs of hepatic encephalopathy at the time of the first TACE. A minority of patients (2.6%) had moderate ascites, only one had severe ascites. A large majority of patients had Child Pugh A cirrhosis (88%). 12% had Child Pugh B cirrhosis, including 9% Child Pugh B7. None was classified as Child Pugh C.

3.2. Tumor burden

Median AFP was 12 ng/mL [IQR: 5-75]. 51 patients (23%) had AFP value above 100 ng/mL and 35 (16%) above 500 ng/mL. 68 patients (30%) had 4 nodules or more. Median size of the largest nodule was 4 cm [IQR: 3-6] with 20% having a nodule size higher than 6 cm. Infiltrative form represented 21% of patients, nodular form 79%. 10% of patients had portal vein invasion, mainly involving the first or second-order branches. Distribution of BCLC was the following: BCLC 0 (3%), A (34%), B (45%), C (16%), and D (2%) (figure 19).

Figure 19: distribution of BCLC grade among patients treated with TACE (n=225)



3.3. Treatment schedule

The median number of TACE sessions was 3 [IQR: 2-4]. 38 patients (17%) had prior treatment, 30 patients having been treated with percutaneous destruction (radiofrequency or microwaves). 114 patients (51%) received another treatment after TACE, including 30 (13%) patients being transplanted and 60 (27%) receiving Sorafenib.

Table I : baseline characteristics of male patients treated with TACE for HCC and included in the study (n=225)

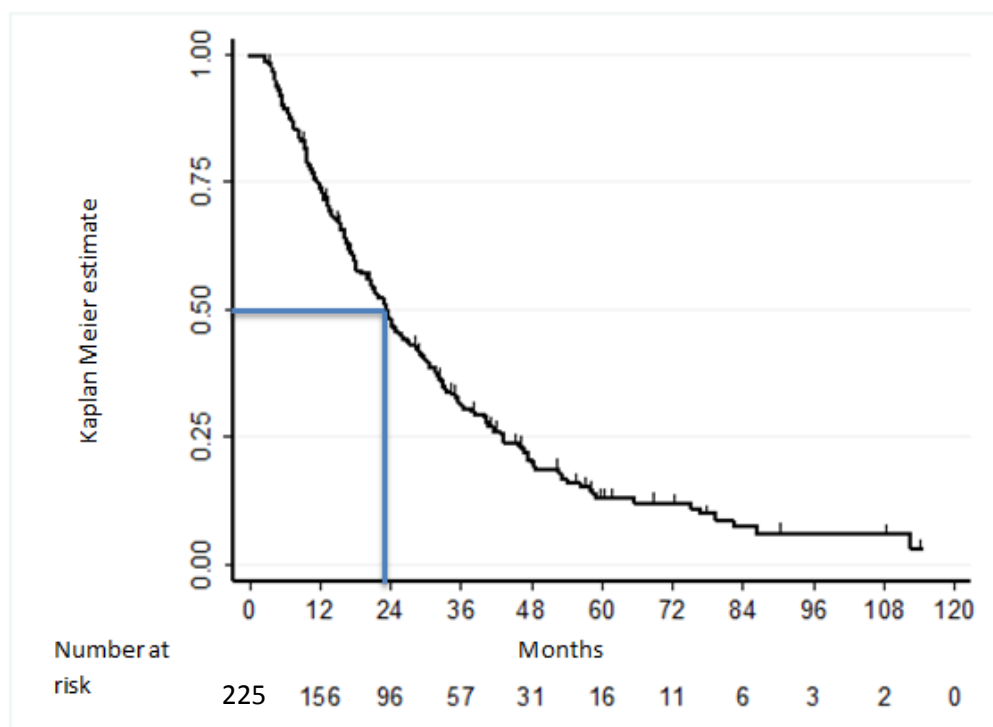
Patients' characteristics		
Age (Median [Q1-Q3]) (years)		66 [60-71]
Male patients		225 (100%)
Etiology of liver disease	Alcohol	146 (65%)
	NASH	9 (4%)
	Hepatitis C	24 (11%)
	Hepatitis B	2 (1%)
	Hemochromatosis	7 (3%)
	Other	5 (2%)
	Alcohol + NASH	29 (13%)
	Alcohol + hepatitis C	3 (1%)
Ascites	No	218 (97%)
	Moderate	6 (2.6%)
	Severe/refractory	1 (0.3%)
Hepatic encephalopathy	No	225 (100%)
	Yes	0 (0%)
CHILD PUGH score	A	198 (88%)
	B , B7, B8-B9	27 (12%), 21 (9%), 6 (3%)
	C	0 (0%)
BCLC	0	7 (3%)
	A	77 (34%)
	B	101 (45%)
	C	36 (16%)
	D	4 (2%)
MELD score (Median [Q1-Q3])		8 [7-10]
Serum albumin (Median [Q1-Q3]) (g/L)		37.4 [33-40.5]
Serum bilirubin (Median [Q1-Q3]) (µmol/L)		14 [9-19]
Creatinemia (Median [Q1-Q3]) (µmol/L)		72.6 [62-87.5]
Prothrombin's Time (Median [Q1-Q3]) (%)		80 [71-91]
Platelets (Median [Q1-Q3]) (G/L)		127 [89-192]
CRP (Median [Q1-Q3]) (mg/L)		6 [3-11]
Tumor burden		
AFP (Median [Q1-Q3]) (ng/mL)		12 [5-75]
AFP (ng/mL)	>500	35 (16%)
	≤500	185 (86%)
Number of nodules	<4	157 (70%)
	≥4	68 (30%)
Nodule size [Median (Q1-Q3)] (mm)		4 [3-6]
Nodule size	>6cm	45 (20%)
	≤6cm	180 (80%)
Tumor (%)	Nodular form	177 (79%)
	Infiltrative form	48 (21%)
Portal vein invasion (%)		21 (9%)

Treatment schedule		
TACE session (Median [Q1-Q3])		3 [2-4]
Prior treatment to TACE (%)	Total	38 (17%)
	Radiofrequency/microwaves	30 (13%)
	Surgery	13 (6%)
	Radiotherapy	1 (0.5%)
	Sorafenib	1 (0.5%)
Treatment after TACE (%)	Total	114 (51%)
	Liver transplantation	30 (13%)
	Surgery	7 (3%)
	Oral chemotherapy	60 (27%)
	Radiotherapy	13 (6%)
	Radiofrequency	18 (8%)

3.4. Survival data

Median follow-up was 25 months [IQR: 12-46]. Median OS was 23 months [IQR: 12-43] (figure 2). Of the 225 patients, 178 (79%) died and 30 (13%) were transplanted.

Figure 20: Kaplan-Meier curve of overall survival for HCC patients treated with TACE (n=225)



3.5. Univariate analysis

Statistical analyses were performed in Child Pugh A cirrhosis only (n=198) (table II). Child Pugh B patients were excluded because of their low number. No clinical parameters were associated with survival. Among biological data, initial ASAT, CRP and serum albumin were significantly associated with OS. AFP rate was significantly predictive of survival, particularly using cutoffs set at 100, 500 and 1000 ng/mL. Regarding tumor characteristics, a number of nodules over 4 was predictive of OS. The size of the largest nodule was also a statistically significant predictor of survival, especially when the diameter was over 6 cm. Macroscopic venous invasion and infiltrative HCC were also well associated with OS.

Skeletal muscle index was measured at L3 on CT scans in 48 patients and was not associated with OS (table 2). A SMI strictly inferior to $50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ was not predictive of OS (figure 21). No association was found using a cut-off set at $45 \text{ cm}^2/\text{m}^2$.

Figure 21: Kaplan-Meier curve of overall survival for HCC patients treated with TACE according to SMI (n=48)

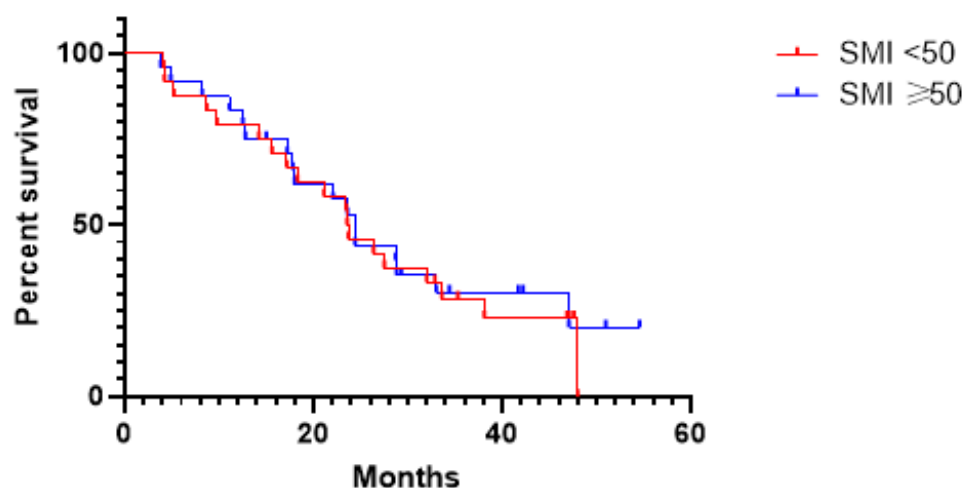


Table II: univariate analysis of factors associated with survival

Parameters	Hazard ratio	Confidence interval 95%	P-value
Clinical			
Age (years)	0.98	[0.96-1.01]	0.06
Weight (kg)	1.00	[0.99-1.01]	0.9
BMI (kg/m ²)	0.99	[0.95-1.01]	0.4
Biological			
Platelets (G/L)	1.00	[0.99-1.01]	0.2
Natremia (mmol/L)	0.95	[0.90-1.00]	0.06
Bilirubin (µmol/L)	1.01	[0.99-1.04]	0.09
Creatinin (mmol/L)	1.00	[0.99-1.01]	0.4
ASAT (mmol/L)	1.00	[1.00-1.01]	0.002
Albumin (g/L)	0.95	[0.92-0.98]	0.005
PT (%)	0.99	[0.98-1.01]	0.28
INR	1.57	[0.55-4.46]	0.4
CRP (mg/L)	1.02	[1.01-1.03]	0.0001
AFP (ng/mL)	1.01	[1.00-1.02]	0.0001
>100 ng/mL	1.59	[1.02-2.49]	0.04
>1000 ng/mL	2.72	[1.66-4.49]	0.0001
Tumor burden			
Maximal size (cm)	1.10	[1.05-1.16]	0.0001
>3 cm	1.03	[0.71-1.48]	0.9
>6 cm	1.87	[1.23-2.84]	0.004
Number of nodules	1.16	[1.06-1.27]	0.001
≥ 4	1.75	[1.24-2.47]	0.001
Infiltrative tumor	2.85	[1.96-4.16]	0.0001
Vascular invasion	6.55	[3.72-11.53]	0.0001
Nutritional status			
SMI (cm ² /m ²)	1.01	[0.98-1.05]	0.56
SMI <50cm ² /m ²	1.02	[0.52-1.98]	0.96

3.6. Multivariate analysis

We decided to exclude venous invasion and infiltrative HCC in the multivariate analysis. Our choice was justified by strong overlaps between these two parameters and the size of HCC nodules. Moreover, infiltrative nature of tumor and presence of venous invasion are often difficult to identify on imaging. Considering that these data were retrieved from the patients' charts without proofreading by an expert radiologist, they were not included in the statistical analysis. Thus, only a size of the largest nodule over 6 cm, a number of nodules equal or superior to 4 and an AFP rate above 500 ng/mL were independently predictive of death in the multivariate analysis (table III).

Table III: multivariate analysis of factors associated with survival

Parameters	Hazard ratio	Confidence interval 95%	P-value
Number of nodules >4	1.51	[1.03-2.59]	0.036
Size of the largest nodule >6 cm	1.63	[1.03-2.21]	0.037
AFP rate >500 ng/mL	2.38	[1.52-3.74]	0.0001
ASAT >37 UI/L	1.27	[0.85-1.9]	0.24
Albumin <35 g/dL	0.88	[0.59-1.32]	0.53
CRP >3 mg/L	1.5	[0.98-2.28]	0.06

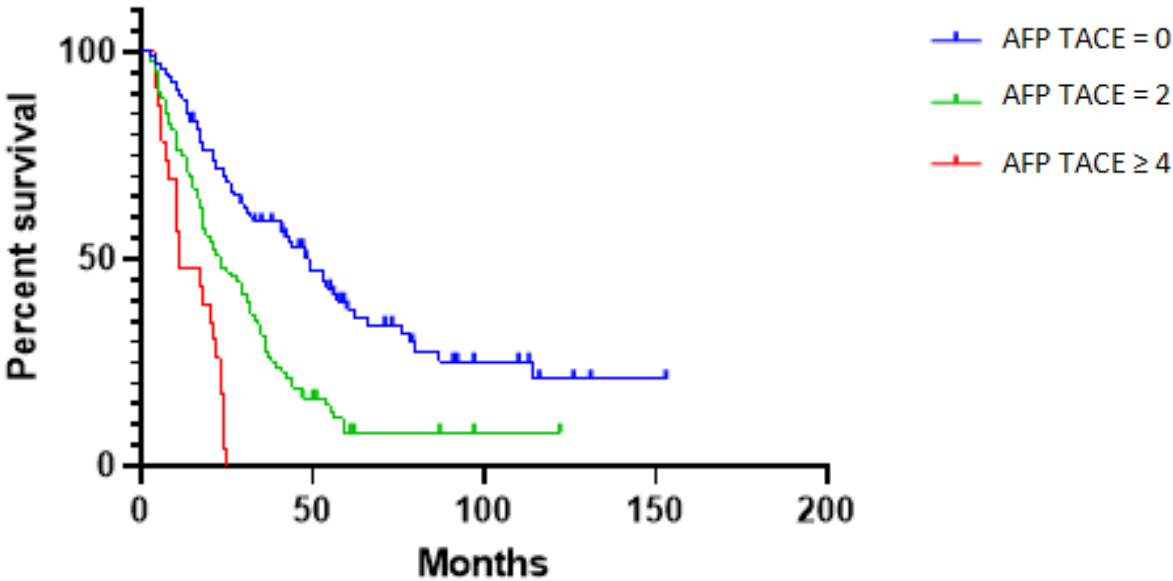
The AFP-TACE score was based on the same statistically significant predictors of OS as the AFP score for transplantation: AFP value, number of nodules and size of the largest nodule with own cutoffs respectively set at 500 ng/mL, 4 nodules and 6 cm. Patients were

Assigned two points for each of the three parameters. The AFP-TACE score was defined as the sum of points. Patients were classified into low, intermediate and high risk groups with AFP-TACE scores of 0, 2 or ≥ 4 points (table IV). The equal weighting applied to each factor was justified since the adjusted HRs for the three factors were very similar in the multivariable model. Median OS for low, intermediate and high risk were respectively 41 [IQR: 17-65], 23 [IQR: 12-36], 11 [IQR: 8-23] months (figure 22).

Table IV: calculation of the AFP-TACE score

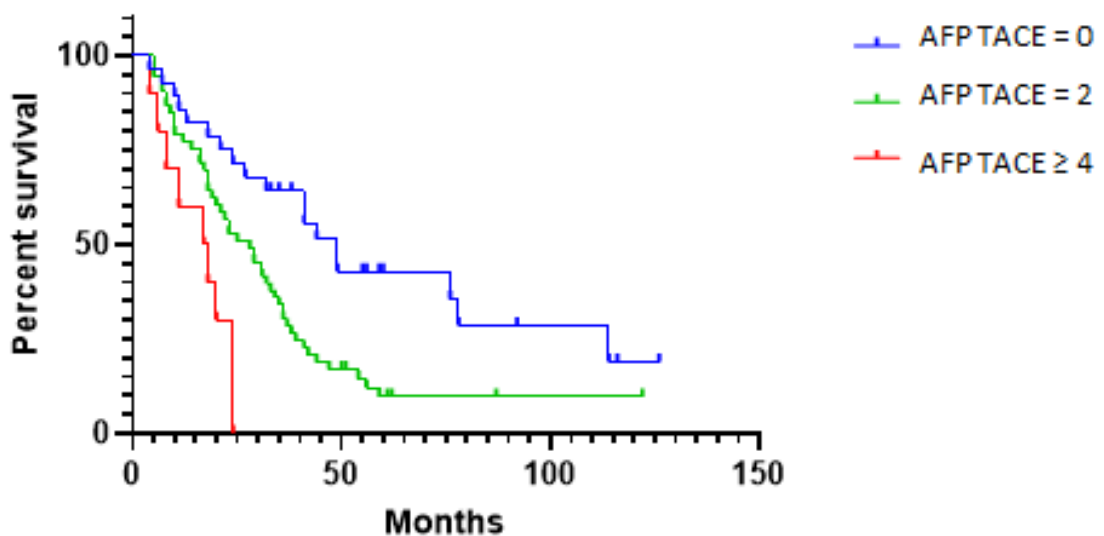
Prognosis factors	Points
AFP >500 ng/mL	2
Number of nodules >4	2
Size of the largest nodule >6 cm	2
AFP-TACE score	
Low risk patients	0
Intermediate risk patients	2
High risk patients	≥ 4

Figure 22: Kaplan-Meier curve of overall survival for HCC patients treated with TACE according to the AFP TACE score (n=198)



Among patients with HCC classified as BCLC B and Child Pugh A (n=91), AFP TACE could also significantly discriminate three groups with very different survival. Low, intermediate and high risk patients had respectively median OS of 49, 28 and 17 months. There was no patient with an AFP-TACE score of 6 among BCLC B HCC.

Figure 23: Kaplan-Meier curve of overall survival for Child Pugh A patients classified as BCLC B and treated with TACE according to the AFP TACE score (n=91)



3.7. Prognosis value of existing models

AFP score used for transplantation using a cut-off set à 2 was significantly associated with survival with median OS of respectively 41 and 19 months for patients having an AFP score inferior or equal to 2 and strictly superior to 2 (appendix 6).

Seventy nine patients were HAP A (39%), 72 were HAP B (36%), 37 were HAP C (19%) and 11 were HAP D (6%). HAP status was significantly associated with overall survival. Median OS decreased when HAP status increased: 42 months for HAP A, 24.5 for HAP B, 15.9 months for HAP C and 10.5 for HAP D (figure 24). As suggested in the original article, we decided to gather together patients having a HAP status A with HAP B and patients having a HAP status of C with HAP D. Having a HAP status C or D was significantly predictive of mortality: median survival was 33 months for patients having a HAP status A or B and 14.5 months for HAP status C or D (figure 25).

Figure 24: Kaplan-Meier curve of overall survival for Child Pugh A patients with HCC treated with TACE according to the HAP status (n=198)

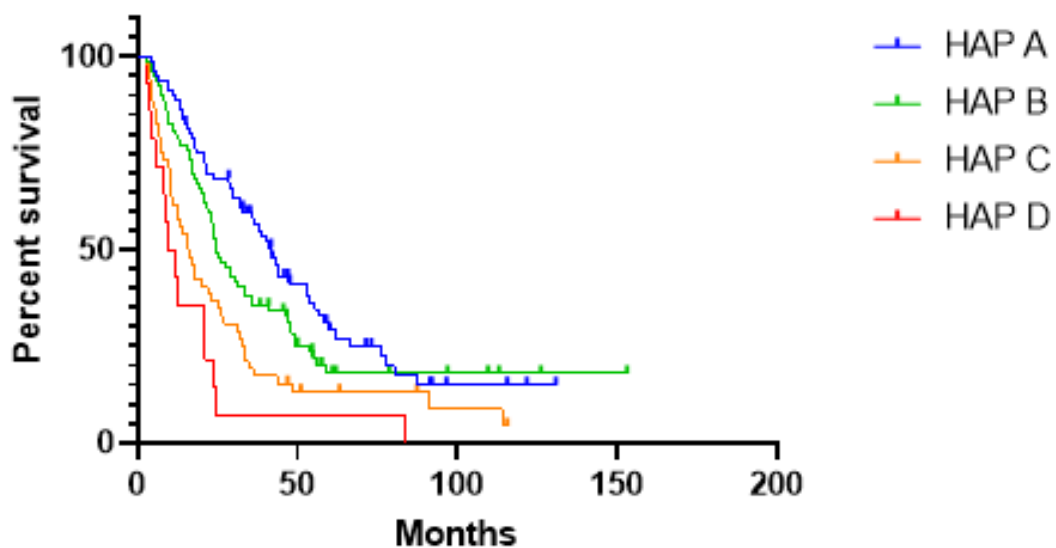
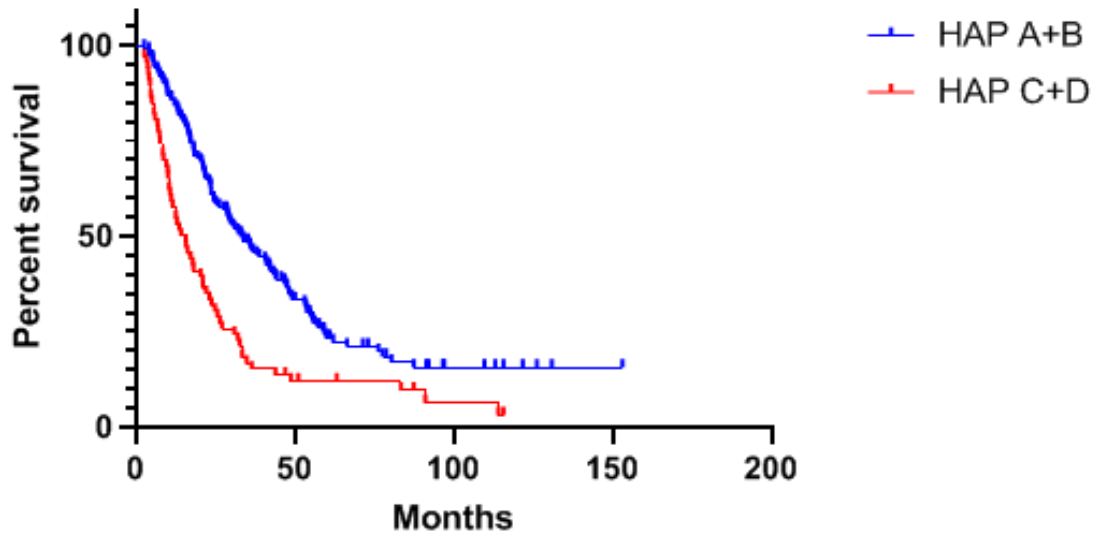


Figure 25: Kaplan-Meier curve of overall survival for Child Pugh A patients with HCC treated with TACE according to whether they are classified as HAP A+B or C+D (n=198)



NIACE score was significantly associated with OS. Patients with a NIACE score strictly over 3 were significantly at higher risk of death. Median OS were 33 and 12 months respectively (appendix 7).

BCLC status was significantly associated with OS. For statistical purpose, we decided to gather together patients with BCLC status of 0 and A due to the small number of BCLC 0 and considering that tumor burden is very close between these 2 strata. Median OS decreased when BCLC status increased: 43.3 months for BCLC 0 or A, 27 for BCLC B, 11.75 months for BCLC C and 7.1 for BCLC D (figure 26).

Using a cutoff set at 18, STATE score was significantly associated with survival, with median OS of 17.2 months for patients having a STATE score inferior to 18 and 30.9 for STATE score superior or equal to 18 (appendix 8).

Figure 26: Kaplan-Meier curve of overall survival for Child Pugh A patients with HCC treated with TACE according to the BCLC status (n=198)

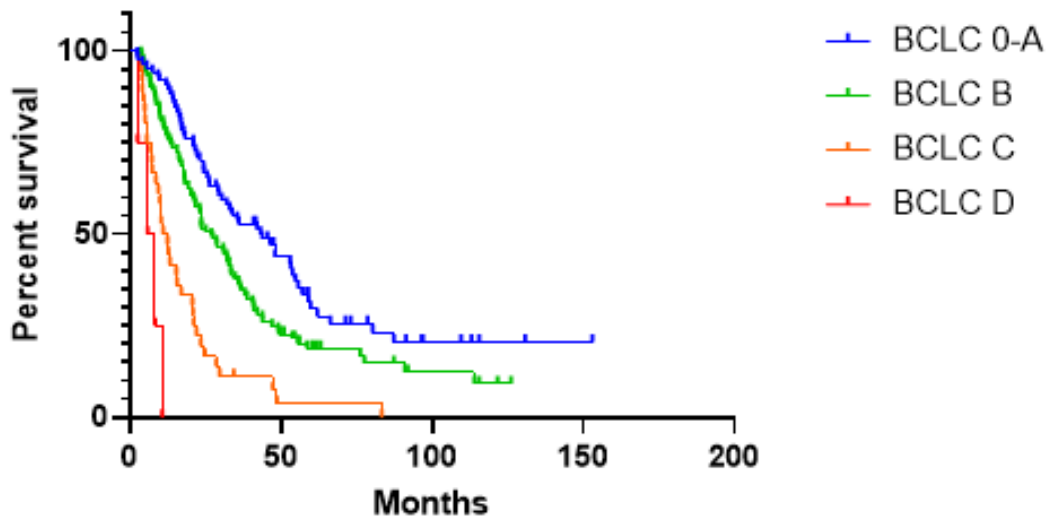


Table V: predictive value for mortality of existing prognosis models (n=198)

	Prognosis models	HZ	CI95%	P-value
AFP score	>2	1		
	≤2	2.01	[1.46-2.78]	0.0001
HAP status	HAP A	1		
	HAP B	1.31	[0.90-1.91]	0.15
	HAP C	2.02	[1.31-3.11]	0.002
	HAP D	4.59	[2.35-8.96]	0.0001
BCLC grade	BCLC 0+A	1		
	BCLC B	1.36	[0.96-1.93]	0.086
	BCLC C+D	4.76	[2.90-7.80]	0.0001
STATE score	STATE >18	1		
	STATE ≤18	1.71	[1.16-2.52]	0.007
NIACE score	NIACE ≤3	1		
	NIACE >3	2.49	[1.67-3.72]	0.0001

3.8. Comparison between the AFP-TACE score and existing prognosis models

The prognosis value of the newly developed AFP-TACE score was compared to existing prognosis models HAP and NIACE, both having been studied in patients undergoing TACE. Using Akaike information criterion (AIC), AFP-TACE showed better predictive performances (table VI). Using multivariate analysis, the predictive value of AFP-TACE grades was also better than that of HAP and NIACE models (tables VII and VIII).

Table VI: comparison between HAP, NIACE and AFP-TACE models regarding Akaike Information Criterion (AIC) and c-index

	AFP-TACE	HAP	NIACE
C-index	0.615	0.611	0.618
AIC	1283	1358	1352

Table VII: multivariate analysis comparing predictive value of AFP-TACE and HAP grades

	HR	CI 95%	P-value
AFP TACE =0	1		
AFP TACE =2	1.82	[1.25-2.67]	0.002
AFP TACE ≥4	3.40	[1.76-6.57]	0.0001
HAP A	1		
HAP B	1.04	[0.69-1.54]	0.17
HAP C	1.32	[0.81-2.17]	0.26
HAP D	2.01	[0.88-4.59]	0.098

Table VIII: multivariate analysis comparing predictive value of AFP-TACE and NIACE grades

	HR	CI 95%	P-value
AFP TACE =0	1		
AFP TACE =2	1.71	[1.17-2.50]	0.006
AFP TACE ≥4	3.24	[1.69-6.21]	0.0001
NIACE ≤3	1		
NIACE >3	1.16	[0.99-1.35]	0.052

4. Discussion

The AFP-TACE score is simple to calculate. It allows defining three prognosis strata with very different tumor burden and OS among patients undergoing first TACE session. Low, intermediate and high risk groups had respectively a median OS of 41, 23 and 11 months. It has a better predictive value than existing models like NIACE and HAP which have also been validated in patients undergoing TACE.⁽⁵⁶⁾⁽⁶¹⁾ The AFP-TACE score could also discriminate patients with different prognosis within the BCLC B grade. In our serie, HCC patients classified as BCLC B and having an AFP-TACE score ≥ 4 had a median OS of 17 months compared to patients with an AFP-TACE score of 0 or 2 who had median OS of respectively 49 and 28 months. Thus, combining BCLC grade and AFP-TACE score seems relevant in daily practice to decide the most appropriate treatment. It could also be used in future clinical trials for treatment allocation. The AFP-TACE score can be applied anywhere, not only in expert centres. Parameters of this new score are easily available and unquestionable. They are consistent with previous studies. In fact, a high AFP value reflects an aggressive phenotype.⁽³³⁾⁽³⁴⁾ In our work, an AFP value higher than 500 ng/mL was associated with a two-fold risk of death. The size of the largest nodule has been linked with a higher risk of microscopic and macroscopic vascular invasion along with satellite nodules.⁽⁹⁾ The efficiency of TACE decreases with the size of the nodule.⁽⁷³⁾ The number of nodules can also predict failure of TACE.⁽¹⁰¹⁾ They have the great advantage to be already used for the decision of liver transplantation⁽³⁵⁾ and well-established in clinical practice.

The EASL and the AASLD recommend performing TACE only in compensated patients with preserved liver function, i.e. Child Pugh A5 or A6.⁽¹⁵⁾⁽¹⁸⁾ In our cohort, almost 90% of

patients had compensated cirrhosis. To construct a new prognosis score, we decided on purpose to keep only Child Pugh A cirrhosis. The number of patients with Child B was small and we wanted to focus on unquestionable candidates for TACE like Wang et al suggested.⁽¹⁰²⁾ Indeed, previous studies have included patients with Child B7 or more. In the study by Kadalayil et al for instance, one third of patients had Child B or C cirrhosis.⁽⁵⁶⁾ It is therefore not surprising that bilirubin and albumin were independently predictive of mortality and included in the final HAP score. Patients with decompensated cirrhosis are not good candidate for TACE. It can lead to a decompensation of the liver disease due to a compromised hepatic functional reserve⁽¹⁰³⁾ and limit therapeutic opportunities afterwards. Questions remain regarding TACE in patients classified as Child B7.⁽¹⁰⁴⁾ In our serie, 19% (4/21) with Child B7 cirrhosis worsened their liver function after first TACE compared to 71% (4/7) of patients classified as Child B8. Child score may not be sufficient to determine patients with expected survival benefit associated with TACE. Thus, some authors suggested the use of the ALBI score to refine prognosis of HCC patients. Indeed, ALBI grade seemed to be more sensitive to appraise hepatic reserve.⁽¹⁰⁵⁾ In patients undergoing surgery for HCC, the ALBI grade could predict worse prognosis within Child A patients. In our serie of Child A patients, the ALBI grade was not significantly associated with OS (appendix 9). The ALBI score would be interesting to study in Child B7 patients for who TACE is more controversial. Our limited number of Child B7 patients did not allow to explore this hypothesis. All in all, the inclusion of patients with decompensated cirrhosis hides the impact of tumor burden for the decision of treatment. As summed up by Tandon et al, factors related to the tumor would be more important in compensated diseases whereas in decompensated cirrhosis, both liver and tumor-related factors would be important to consider.⁽¹⁰⁶⁾

Infiltrative HCC do not seem to be good candidates for TACE.⁽⁴⁰⁾⁽¹⁰⁷⁾ Indeed, non-nodular tumor has been associated with the presence of microvascular invasion.⁽¹⁰⁸⁾ Macroscopic venous invasion is also frequently observed and can result in bad tolerance of the procedure and decompensation of the liver disease.⁽²⁴⁾⁽¹⁰⁹⁾ In our cohort, about one third of infiltrative tumor had vascular invasion, mainly in the first or second-division branches. Infiltrative HCC is an aggressive phenotype with poor survival. In this study, median survival for infiltrative HCC was 13 months instead of 31 months for patients with a nodular nature (appendix 6). 30% of patients with infiltrative HCC were classified as BCLC B, other patients being categorized as BCLC C. Interestingly, Adhoute et al included the infiltrative nature of HCC as a new parameter in the NIACE prognosis model.⁽⁴¹⁾⁽⁶¹⁾ Infiltrative phenotype was not included as a parameter in our prognosis tool. Indeed, there are currently no recommended criteria to affirm the infiltrative nature of HCC on cross sectional imaging which limits its reliability. The LI-RADS classification recently suggested some features but despite being associated with larger size of tumor⁽⁴⁰⁾⁽¹⁰⁹⁾, the infiltrative appearance is still difficult to detect.⁽²²⁾ It needs the advice of a radiologist expert. In this cohort, infiltrative phenotype was translated into higher AFP values and more voluminous nodules which are more simple criteria.

TACE is the most widely used treatment for HCC.⁽⁵⁴⁾ However, the target population, the number of sessions, the treatment strategy and the goal of TACE itself (response or survival) are still questioned. It is recommended for BCLC B patients.⁽¹⁵⁾⁽¹⁸⁾ However, there is an important heterogeneity in this groupe.⁽⁴⁸⁾ Differences of OS can be substantial in patients undergoing TACE. Recent “real-life” studies highlighted strong deviation from guidelines due to a lack of consensus.⁽⁵⁵⁾ On one hand, some authors suggested using chemotherapy instead

of TACE among BCLC B patients having the worst prognosis, i.e., less than 15 months of OS.⁽¹⁰⁰⁾ In fact, median OS was 14.5 months in BCLC B patients treated with Sorafenib in the SHARP study.⁽¹¹⁰⁾ On the other hand, some physicians also consider TACE for BCLC C patients.⁽¹¹¹⁾⁽¹¹²⁾ Thus, the BCLC system has been challenged repeatedly. Several scores have been created in the last ten years to improve patient's selection and clinical outcomes. Most of them have a categorized presentation with validated cut-offs. They are based on both severity of underlying liver disease (Child Pugh score, albumin, bilirubin) and tumor burden (number of nodules, size of the largest nodule). The next step would be to use these prognosis models for treatment allocation in clinical trials. For instance, BCLC B patients having poor expected survival with TACE could be randomized to receive either TACE or Sorafenib. For this purpose, this AFP-TACE score could be useful by refining individual prognosis.

Few studies evaluated the impact of muscle depletion in HCC patients. Most of works focused on patients with cirrhosis waiting for liver transplantation. Fujiwara et al showed that low SMI was also associated with mortality and HCC recurrence, independently of cancer stage or Child Pugh score.⁽⁹⁵⁾ In our work, skeletal muscle index was not associated with OS. Our result can of course be explained by the limited number of patients for which SMI was measured. However, sarcopenia now requires both functional and quantitative evaluations.⁽⁸⁴⁾ These measures sometimes do not correlate.⁽¹¹³⁾ Ideally, a functional measure would have been relevant but impossible considering the retrospective aspect of our study. Moreover, median SMI was $50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ [45-60] which is quite high considering that current cut-offs are set at $50 \text{ cm}^2/2$ for men with cirrhosis.

There are some limitations to our study. The retrospective aspect exposes to the risk of missing data. In fact, we had to exclude 23 patients for incomplete data at the beginning of our work. We also did not include women because of their quite limited number. Radiological data were also retrieved from the patient's chart and not obtained from a blinded radiologist expert. Lastly, the prognosis value of the AFP-TACE model needs to be tested in a validation cohort from another expert centre.

5. Conclusion

We created a simple and reliable prognosis model for patients undergoing first TACE session. The AFP TACE score includes three parameters easily available in daily practice and consistent with previous studies: AFP value, number of nodules and size of the largest nodule. Its predictive value is higher than existing scores. It is one of the first prognostic tools specifically focusing on compensated cirrhosis. Therefore, it overcomes the impact of the underlying liver disease. The infiltrative nature of HCC was not included in this model as this parameter is still difficult to identify on imaging and needs the advice of a radiologist expert. Thus, we demonstrated that tumor burden alone can be used for outcome prediction. Use of the AFP TACE score in addition to the BCLC system may be useful to guide the therapeutic strategy.

Clermont-Ferrand, le 18.12.19

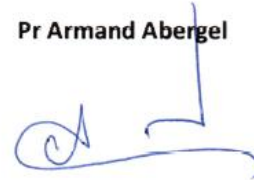
Pierre CLAVELOU

Doyen - Directeur



Vu, le Président du Jury de Thèse

Pr Armand Abergel



BIBLIOGRAPHIE

1. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018;391(3):1301-14
2. Rosa I, Denis J, Renard P, Lesgourgues B, Dobrin AS, Becker C, et al. 585 A French multicentric longitudinal descriptive study of hepatocellular carcinoma management (the Changh cohort): preliminary results. *Journal of Hepatology*. 2010;52(4):S231-32
3. Keng VW, Largaespada DA, Villanueva A. Why men are at higher risk for hepatocellular carcinoma? *J Hepatol*. 2012;57(2):453-54
4. Chang M-H, You S-L, Chen C-J, et al. Long-term effects of hepatitis B immunization of infants in preventing liver cancer. *Gastroenterology*. 2016;151(3):472-80
5. Singal AK, Singh A, Jaganmohan S, et al. Antiviral therapy reduces risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(2):192-99
6. Ioannou GN, Beste LA, Green PK, Singal AG, Tapper EB, Waljee AK, et al. Increased Risk for Hepatocellular Carcinoma Persists Up to 10 Years After HCV Eradication in Patients With Baseline Cirrhosis or High FIB-4 Scores. *Gastroenterology*. 2019;157(5):1264-78
7. International Consensus Group for Hepatocellular, Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology*. 2009;49(2):658-64
8. Borzio M, Fargion S, Borzio F, Fracanzani AL, Croce AM, Stroffolini T, et al. Impact of large regenerative, low grade and high grade dysplastic nodules in hepatocellular carcinoma development. *Journal of Hepatology*. 2003;39(2):208-14
9. Pawlik TM, Delman KA, Vauthey J-N, Nagorney DM, Ng IO-L, Ikai I, et al. Tumor size predicts vascular invasion and histologic grade: Implications for selection of surgical treatment for hepatocellular carcinoma. *Liver Transplantation*. 2005;11(9):1086-92
10. Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)*. 2005;7(1):26-34
11. Bruix J, Castells A, Calvet X, Feu F, Bru C, Solé M, et al. Diarrhea as a presenting symptom of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci*. juin 1990;35(6):681-85
12. Schwarz L, Bubenheim M, Zemour J, Herrero A, Muscari F, Ayav A, et al. Bleeding Recurrence and Mortality Following Interventional Management of Spontaneous HCC Rupture: Results of a Multicenter European Study. *World J Surg*. 2018;42(1):225-32
13. Luo J-C, Hwang S-J, Wu J-C, Lai C-R, Li C-P, Chang F-Y, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients with paraneoplastic syndromes. *Hepatogastroenterology*. 2002;49(47):1315-19
14. Si M-S, Amersi F, Golish SR, Ortiz JA, Zaky J, Finklestein D, et al. Prevalence of metastases in hepatocellular carcinoma: risk factors and impact on survival. *Am Surg*. 2003;69(10):879-85
15. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236
16. Aubé C, Oberti F, Lonjon J, Pageaux G, Seror O, N’Kontchou G, et al. EASL and AASLD recommendations for the diagnosis of HCC to the test of daily practice. *Liver Int*. 2017;37(10):1515-25
17. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Sole M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47(1):97-104
18. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68(2):723-50
19. Lee YJ, Lee JM, Lee JS, Lee HY, Park BH, Kim YH, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging—a systematic review and meta-analysis. *Radiology*;2015;275(1):97-109
20. Guo J, Seo Y, Ren S, Hong S, Lee D, Kim S, et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced multidetector computed tomography and gadoteric acid disodium enhanced magnetic resonance imaging in detecting hepatocellular carcinoma: direct comparison and a meta-analysis. *Abdom Radiol* 2016;41(1):1960-72
21. Luciani A. Séquences de diffusion et produits de contraste hépatobiliaires en IRM du foie : les évolutions en cours. *Post-U* 2017

22. Mitchell DG, Bruix J, Sherman M, Sirlin CB. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System): summary, discussion, and consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions. *Hepatology*. 2015;61(3):1056-65
23. Reynolds AR, Furlan A, Fetzer DT, Sasatomi E, Borhani AA, Heller MT, et al. Infiltrative Hepatocellular Carcinoma: What Radiologists Need to Know. *RadioGraphics*. 2015;35(2):371-86
24. Kanematsu M, Semelka RC, Leonardou P, Mastropasqua M, Lee JK. Hepatocellular carcinoma of diffuse type: MR imaging findings and clinical manifestations. *J Magn Reson Imaging*. 2003;18(2):189–95
25. Schölmerich J, Schacherer D. Diagnostic biopsy for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: useful, necessary, dangerous, or academic sport? *Gut*. 2004;53(9):1224-26
26. Leoni S, Piscaglia F, Golfieri R, Camaggi V, Vidili G, Pini P, et al. The impact of vascular and non vascular findings on the noninvasive diagnosis of small hepatocarcinoma based on the EASL and AASLD criteria. *AM J Gastroenterol*. 2010 ;105(3) :599-609
27. Caturelli E, Biasini E, Bartolucci F, Facciorusso D, Decembrino F, Attino V, et al. Diagnosis of hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis: utility of repeat ultrasound-guided biopsy after unsuccessful first sampling. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2002;25(4):295-9
28. Tremosini S, Forner A, Boix L, et al. Prospective validation of an immunohistochemical panel (glypican 3, heat shock protein 70 and glutamine synthetase) in liver biopsies for diagnosis of very early hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2012;61(10):1481–87
29. Adhoute X, Penaranda G, Castellani P, Perrier H, Bourliere M. Recommendations for the use of chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: Usefulness of scoring system? *World J Hepatol*. 2015;7(3):521-31
30. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329-38
31. Crandall BF. Alpha-fetoprotein: a review. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1981;15(2):127-85
32. Abbasi A, Bhutto AR, Butt N, Munir SM. Correlation of serum alpha fetoprotein and tumor size in hepatocellular carcinoma. *J Pak Med Assoc*. 2012;62(1):33-36
33. McHugh PP, Gilbert J, Vera S, Koch A, Ranjan D, Gedaly R. Alpha-fetoprotein and tumour size are associated with microvascular invasion in explanted livers of patients undergoing transplantation with hepatocellular carcinoma. *HPB*. 2010;12(1):56-61
34. Okusaka T, Okada S, Ueno H, Ikeda M, Shimada K, Yamamoto J, et al. Satellite lesions in patients with small hepatocellular carcinoma with reference to clinicopathologic features. *Cancer*. 2002;95(9):1931-37
35. Duvoux C et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology*. 2012;143(4):986-94
36. Savastano S, Miotto D, Casarrubea G et al. Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with Child's grade A or B cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors. *J Clin Gastroenterol*. 1999;28(4): 334–40
37. Liu G, Ouyang Q, Xia F, Fan G, Yu J, Zhang C, et al. Alpha-fetoprotein response following transarterial chemoembolization indicates improved survival for intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)*. 2019;21(1):107-13
38. Wang et al, Prognostic significance of alpha-fetoprotein status in the outcome of hepatocellular carcinoma after treatment of transarterial chemoembolization. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(11):3540-6
39. Han G, Berhane S, Toyoda H, Bettinger D, Elshaarawy O, Chan AWH, et al. Prediction of Survival Among Patients Receiving Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: A Response-Based Approach. *Hepatology*. 2019
40. Mehta N, Fidelman N, Sarkar M, Yao FY. Factors Associated With Outcomes and Response to Therapy in Patients With Infiltrative Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11(5):572-78
41. Adhoute X, Pénaranda G, Raoul JL, Blanc JF, Edeline J, Conroy G, et al. Prognosis of advanced hepatocellular carcinoma: a new stratification of Barcelona Clinic Liver Cancer stage C: results from a French multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(4):433-40
42. Yau T, Tang VYF, Yao T-J, Fan S-T, Lo C-M, Poon RTP. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1691-1700

43. Lencioni R, Petruzzi P, Crocetti L. Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma. *Semin Intervent Radiol.* 2013;30(1):3-11
44. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind J-FH. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology.* 2016;64(1):106-16
45. Bouvier et al, Transarterial chemoembolisation: effect of selectivity on tolerance, tumour response and survival. *Eur Radiol.* 2011;21(8):1719-26
46. Ahrar K, Gupta S. Hepatic artery embolization for hepatocellular carcinoma: technique, patient selection, and outcomes. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12(1):105-26
47. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer.* 2014;111(2):255-64
48. Bolondi L, Burroughs A, Dufour J-F, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis.* 2012;32(4):348-59
49. Waked I, Berhane S, Toyoda H, Chan SL, Stern N, Palmer D, et al. Transarterial chemo-embolisation of hepatocellular carcinoma: impact of liver function and vascular invasion. *Br J Cancer.* 2017;116(4):448-54
50. Moriguchi M, Furuta M, Itoh Y. A Review of Non-operative Treatments for Hepatocellular Carcinoma with Advanced Portal Vein Tumor Thrombus. *Journal of Clinical and Translational Hepatology.* 2017;5(2):177-83
51. Millionig 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 Transplantation.* 2007;13(2):272-79
52. Luna WD, Sze DY, Ahmed A, Ha BY, Ayoub W, Keeffe EB, et al. Transarterial Chemoinfusion for Hepatocellular Carcinoma as Downstaging Therapy and a Bridge toward Liver Transplantation. *American Journal of Transplantation.* 2009;9(5):1158-68
53. Millionig 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 Transplantation.* 2007;13(2):272-79
54. 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 International.* 2015;35(9):2155-66
55. Peck-Radosavljevic M, Kudo M, Raoul J-L, Lee HC, Decaens T, Heo J, et al. Outcomes of patients (pts) with hepatocellular carcinoma (HCC) treated with transarterial chemoembolization (TACE): Global OPTIMIS final analysis. *JCO.* 2018;36(15_suppl):4018
56. Kadalayil L, Benini R, Pallan L, O'Beirne J, Marelli L, Yu D, et al. A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer. *Ann Oncol.* 2013;24(10):2565-70
57. Pinato DJ, Arizumi T, Allara E, Jang JW, Smirne C, Kim YW, et al. Validation of the hepatoma arterial embolization prognostic score in European and Asian populations and proposed modification. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(6):1204-08
58. Park Y, Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Addition of tumor multiplicity improves the prognostic performance of the hepatoma arterial-embolization prognostic score. *Liver Int* 2016;36(1):100-07
59. Cappelli A, Cucchetti A, Cabibbo G et al. Refining prognosis after trans-arterial chemo-embolization for hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2016;36(5):729–36
60. Hansmann J, Evers MJ, Bui JT, Lokken RP, Lipnik AJ, Gaba RC, et al. Albumin-Bilirubin and Platelet-Albumin-Bilirubin Grades Accurately Predict Overall Survival in High-Risk Patients Undergoing Conventional Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28(9):1224-31
61. Adhoute X, Pénaranda G, Raoul JL, Bollon E, Pol B, Letreut YP, et al. NIACE score for hepatocellular carcinoma patients treated by surgery or transarterial chemoembolization. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(6):706-15

62. Su T-H, Liao S-H, Hong C-M, Liu C-J, Tseng T-C, Liu C-H, et al. NIACE score refines the overall survival of hepatocellular carcinoma by Barcelona clinic liver cancer staging. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019
63. Hucke F, Pinter M, Graziadei I, Bota S, Vogel W, Müller C, et al. How to STATE suitability and START transarterial chemoembolization in patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2014;61(6):1287-96
64. 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;10(1):35-43
65. Georgiades C, Geschwind JF, Harrison N, Hines-Peralta A, Liapi E, Hong K, Wu Z, Kamel I, Frangakis C. Lack of Response after Initial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Does It Predict Failure of Subsequent Treatment? *Radiology*. 2012;265(1):115-23
66. Sieghart W, Hucke F, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Müller C, et al. The ART of decision making: retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2013;57(6):2261-73
67. Hucke F, Sieghart W, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Müller C, et al. The ART-strategy: sequential assessment of the ART score predicts outcome of patients with hepatocellular carcinoma re-treated with TACE. *J Hepatol*. 2014;60(1):118-26
68. Terzi E, Terenzi L, Venerandi L, Croci L, Renzulli M, Mosconi C, et al. The ART Score Is Not Effective to Select Patients for Transarterial Chemoembolization Retreatment in an Italian Series. *Dig Dis*. 2014;32(6):711-16
69. Tseng C-L, Lai W-J, Huang C-J, Huang Y-H, Su C-W, Lee I-C, et al. The Effectiveness of ART Score in Selecting Patients for Transarterial Chemoembolization Retreatment. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(47): e1659
70. Adhoute X, Penaranda G, Naude S, Raoul JL, Perrier H, Bayle O, et al. Retreatment with TACE: The ABCR SCORE, an aid to the decision-making process. *Journal of Hepatology*. 2015;62(4):855-62
71. Kloeckner R, Pitton MB, Dueber C, Schmidtman I, Galle PR, Koch S, et al. Validation of Clinical Scoring Systems ART and ABCR after Transarterial Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. janv 2017;28(1):94-102
72. Adhoute et al, utilité des scores pronostiques dans le carcinome hépatocellulaire, Hepato-gastro et oncologie digestive. 2016. Vol 23
73. Golfieri R, Renzulli M, Mosconi C, Forlani L, Giampalma E, Piscaglia F, et al. Hepatocellular carcinoma responding to superselective transarterial chemoembolization: an issue of nodule dimension? *J Vasc Interv Radiol*. avr 2013;24(4):509-17
74. Forner A, Ayuso C, Varela M, Rimola J, Hessheimer AJ, de Lope CR, et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer*. 2009;115(3):616-23
75. Bargellini I, Bozzi E, Campani D, Carrai P, De Simone P, Pollina L, et al. Modified RECIST to assess tumor response after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: CT-pathologic correlation in 178 liver explants. *Eur J Radiol*. 2013;82(5):212-18
76. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35(3):421-30
77. Jung ES, Kim JH, Yoon EL, Lee HJ, Lee SJ, Suh SJ, et al. Comparison of the methods for tumor response assessment in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *J Hepatol*. 2013;58(6):1181-87
78. Gillmore R, Stuart S, Kirkwood A, Hameeduddin A, Woodward N, Burroughs AK, et al. EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization. *J Hepatol*. 2011;55(6):1309-16
79. Cederholm et al, ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clinical Nutrition* 2018;36(1):49-64
80. Merli et al, Does malnutrition affect survival in cirrhosis? *PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi)*. *Hepatology*. 1996 May;23(5):1041-46
81. Maharshi et al, Malnutrition in cirrhosis increases morbidity and mortality. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(10):1507-13
82. Piquet et al, Nutritional indices in cirrhotic patients. *Nutrition*. 2006;22(2):216-17

83. Plauth et al, ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clinical Nutrition* 2019;38(2):485-521
84. Cruz Jentoft et al, Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis, *Age and Ageing* 2018;48(1):16-31
85. Tandon et al, Severe muscle depletion in patients on the liver transplantation wait list: its prevalence and independent prognosis value, *Liver Transplantation*. 2012;18(10):1209-16
86. Carey et al, A multicenter study to define sarcopenia in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2017 May;23(5):625-33
87. Cederholm et al, GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition : A consensus report from the global clinical nutrition community, *Clin Nutr* 2018;38(1):1-9
88. Daphnee et al, Hand grip strength: A reliable, reproducible, cost-effective tool to assess the nutritional status and outcomes of cirrhotics awaiting liver transplant. *Clin Nutr* 2017(6);19:49-53
89. Sinclair et al, Handgrip Strength adds more prognostic value to the Model for End-Stage Liver Disease score than imaging-based measures of muscle mass in men with cirrhosis. *Liver Transplant* 2019;25(10):1480-87
90. Mourtzakis et al, A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008;33:997–1006
91. Merli M, Berzigotti A, Zelber-Sagi S, Dasarathy S, Montagnese S, Genton L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *Journal of Hepatology*. 2019;70(1):172-93
92. Carey EJ, Lai JC, Sonnenday C, Tapper EB, Tandon P, Duarte-Rojo A, et al. A North American Expert Opinion Statement on Sarcopenia in Liver Transplantation. *Hepatology*. 2019;70(5):1816-29
93. Begini P, Gigante E, Antonelli G, Carbonetti F, Iannicelli E, Anania G, et al. Sarcopenia Predicts Reduced Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma at First Diagnosis. *Ann Hepatol*. 2017;16(1):107-14
94. Imai K, Takai K, Hanai T, Ideta T, Miyazaki T, Kochi T, et al. Skeletal Muscle Depletion Predicts the Prognosis of Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Sorafenib. *Int J Mol Sci*. 28 avr 2015;16(5):9612-24
95. Fujiwara et al. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2015;63(1):131-40
96. Dodson RM, Firoozmand A, Hyder O, Tacher V, Cosgrove DP, Bhagat N, et al. Impact of sarcopenia on outcomes following intra-arterial therapy of hepatic malignancies. *J Gastrointest Surg*. 2013;17(12):2123–32
97. Durand et al, Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. *J Hepatol*. 2014;60(6):1151-57
98. Ebadi et al. Poor performance of psoas muscle index for identification of patients with higher waitlist mortality risk in cirrhosis. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2018; 9: 1053–62
99. Ciria R, López-Cillero P, Gallardo A-B, Cabrera J, Pleguezuelo M, Ayllón M-D, et al. Optimizing the management of patients with BCLC stage-B hepatocellular carcinoma: Modern surgical resection as a feasible alternative to transarterial chemoembolization. *European Journal of Surgical Oncology*. 2015;41(9):1153-61
100. Raoul J-L, Gilibert M, Adhoute X. To TACE or not to TACE? Lessons from a negative trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2017;2(8):541-43
101. Katayama K, Imai T, Abe Y et al. Number of nodules but not size of hepatocellular carcinoma can predict refractoriness to transarterial chemoembolization and poor prognosis. *J Clin Med Res*. 2018; 10(1): 765-71
102. Wang Q, Xia D, Bai W, Wang E, Sun J, Huang M, et al. Development of a prognostic score for recommended TACE candidates with hepatocellular carcinoma: A multicentre observational study. *J Hepatol*. 2019;70(5):893-903
103. Chung JW, Park JH, Han JK, et al. Hepatic tumors: predisposing factors for complications of transcatheter oily chemoembolization. *Radiology* 1996;198(1):33–40
104. Piscaglia F, Terzi E, Cucchetti A, Trimarchi C, Granito A, Leoni S, Marinelli S, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma in Child-Pugh B patients. *Dig Liver Dis*. 2013;45(10):852-58
105. Pinato DJ, Sharma R, Allara E, Yen C, Arizumi T, Kubota K, et al. The ALBI grade provides objective hepatic reserve estimation across each BCLC stage of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2017;66(2):338-46.

106. Tandon P, Garcia-Tsao G. Prognostic indicators in hepatocellular carcinoma: a systematic review of 72 studies. *Liver Int.* 2008;29(4):502–10
107. Hashimoto T, Nakamura H, Hori S, Tomoda K, Nakanishi K, Murakami T, et al. Hepatocellular carcinoma: efficacy of transcatheter oily chemoembolization in relation to macroscopic and microscopic patterns of tumor growth among 100 patients with partial hepatectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol.* avr 1995;18(2):82-6
108. Renzulli M, Brocchi S, Cucchetti A, Mazzotti F, Mosconi C, Sportoletti C, et al. Can Current Preoperative Imaging Be Used to Detect Microvascular Invasion of Hepatocellular Carcinoma? *Radiology.* 10 déc 2015;279(2):432-42
109. Jang ES, Yoon J-H, Chung JW, Cho EJ, Yu SJ, Lee J-H, et al. Survival of infiltrative hepatocellular carcinoma patients with preserved hepatic function after treatment with transarterial chemoembolization. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013;139(4):635-43
110. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378-90
111. Pinter M, Hucke F, Graziadei I, Vogel W, Maieron A, Königsberg R, et al. Advanced-stage hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization versus sorafenib. *Radiology.* 2012;263(2):590-99
112. Yoo D-J, Kim KM, Jin Y-J, Shim JH, Ko G-Y, Yoon H-K, et al. Clinical outcome of 251 patients with extrahepatic metastasis at initial diagnosis of hepatocellular carcinoma: does transarterial chemoembolization improve survival in these patients? *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(1):145-54
113. Wang et al, A Comparison of Muscle Function, Mass, and Quality in Liver Transplant Candidates. *Transplantation.* 2016,100(8),1692–98
114. Child, C.G. and Turcotte, J.G. (1964) Surgery and Portal Hypertension. In: Child, C.G., Ed., *The Liver and Portal Hypertension*, Saunders, Philadelphia, pp 50-64

APPENDICES

Appendice 1 : score Child Pugh d'après Child et al⁽¹¹⁴⁾

Paramètres		Points
TP (%)	>50%	1
	40-50%	2
	<40%	3
Albuminémie (g/L)	>35	1
	28-35	2
	<35	3
Bilirubinémie (µmol/L)	<35	1
	35-50	2
	>50	3
Ascite	Absente	1
	Abondance modérée	2
	Grande abondance ou réfractaire	3
Encéphalopathie hépatique	Absente	1
	Grade I/II selon West Haven	2
	Grade III/IV selon West Haven	3
		TOTAL

Cirrhose compensée	Child A5-A6
Cirrhose décompensée	Child B7 à B9
	Child C10 à C15

Appendice 2 : score AFP pour la décision de greffe hépatique d'après Duvoux et al⁽³⁵⁾

Paramètres		Points
Diamètre du plus volumineux nodule (cm)	≤3cm	0
	3-6cm	1
	>6cm	4
Nombre de nodules	1-3	0
	≥4	2
Taux d'AFP (ng/mL)	≤100	0
	100-1000	2
	>1000	3
Score AFP		TOTAL
Projet de greffe considéré si score AFP ≤2		

Appendice 3 : score NIACE d'après Adhoute et al⁽⁴¹⁾

Paramètres		Points
Nombre de nodules	<3	0
	≥3	1
CHC infiltrant	Non	0
	Oui	1,5
AFP (ng/mL)	<200	0
	≥200	1,5
Score de Child Pugh	A	0
	B	1,5
Etat général (ECOG)	0	0
	≥1	1,5
		TOTAL

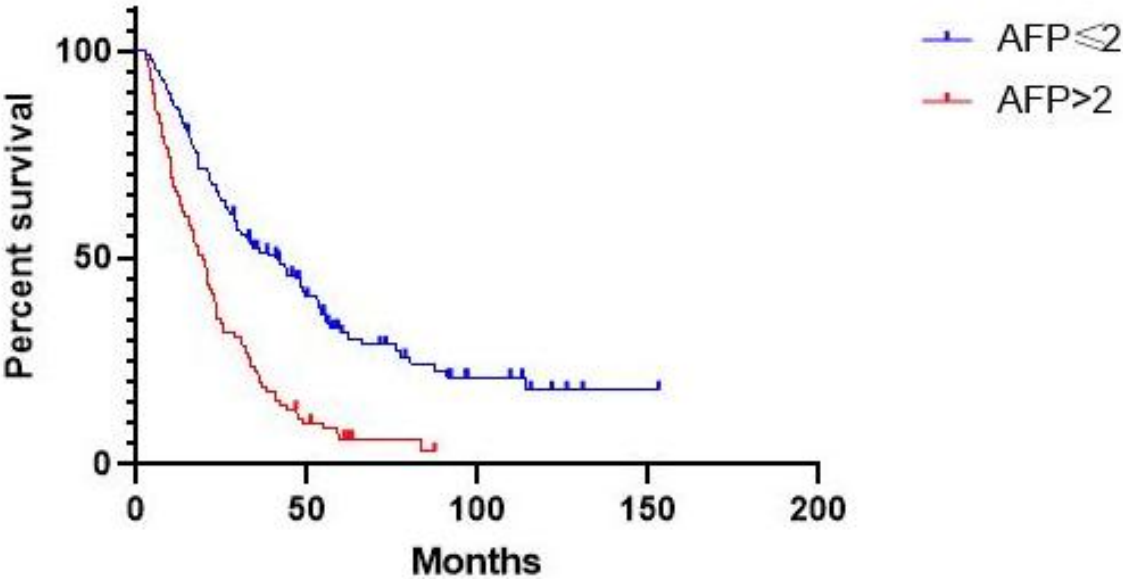
Appendice 4 : score HAP d'après Kadalayil et al⁽⁵⁶⁾

Paramètres	Points
Albumine <36 g/L	1
Bilirubinémie >17 µmol/L	1
Diamètre du plus volumineux nodule >7 cm	1
AFP >400 ng/mL	1
Classification HAP	
HAP A	0
HAP B	1
HAP C	2
HAP D	≥3

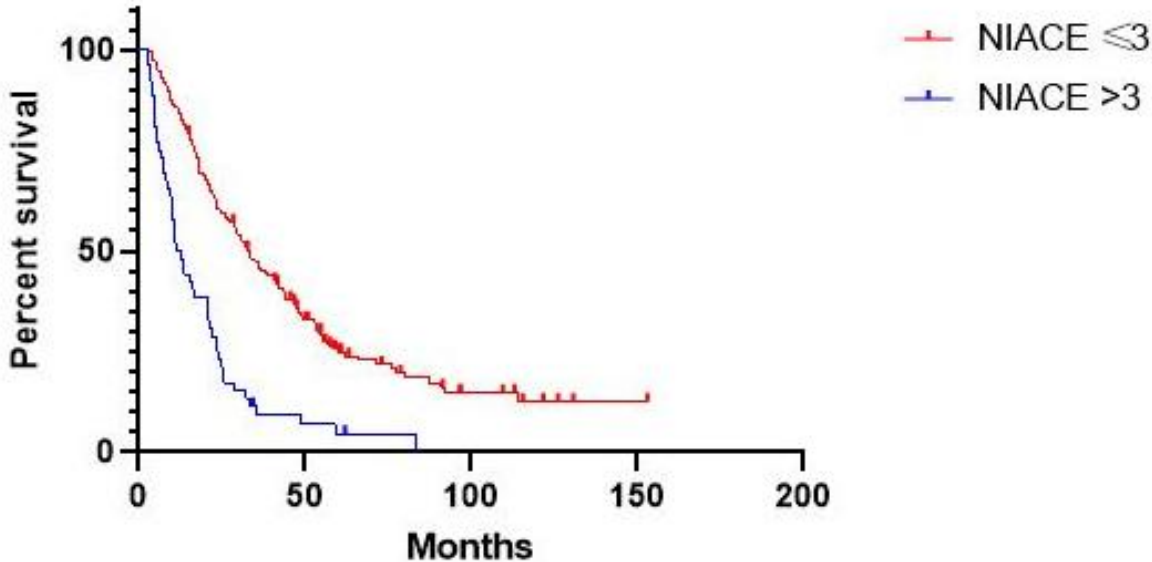
Appendice 5 : critères d'évaluation mRECIST et EASL de la réponse tumorale⁽¹⁵⁾

	mRECIST	EASL
Réponse complète	Disparition de toute prise de contraste artériel au sein de toutes les lésions cibles	Diminution de la totalité de la quantité de tissu viable au sein des lésions cibles
Réponse partielle	Au moins 30% de diminution de la somme des diamètres de la partie viable des lésions cibles en prenant comme référence la somme des diamètres de la partie viable tumorale à l'initiation du traitement	Diminution \geq 50% de la quantité de tissu viable au sein des lésions cibles
Stabilité	Toutes les situations ne correspondant pas à une réponse partielle ou à une progression	Diminution $<$ 50% de la quantité de tissu viable au sein des lésions cibles
Progression	Augmentation d'au moins 20% de la somme des diamètres de la partie viable des lésions cibles en prenant comme référence la plus petite somme enregistrée depuis le début du traitement	Augmentation $>$ 25% de la quantité de tissu viable au sein des lésions cibles ou nouveau rehaussement de lésions précédemment traitées nécessitant un nouveau traitement locorégional

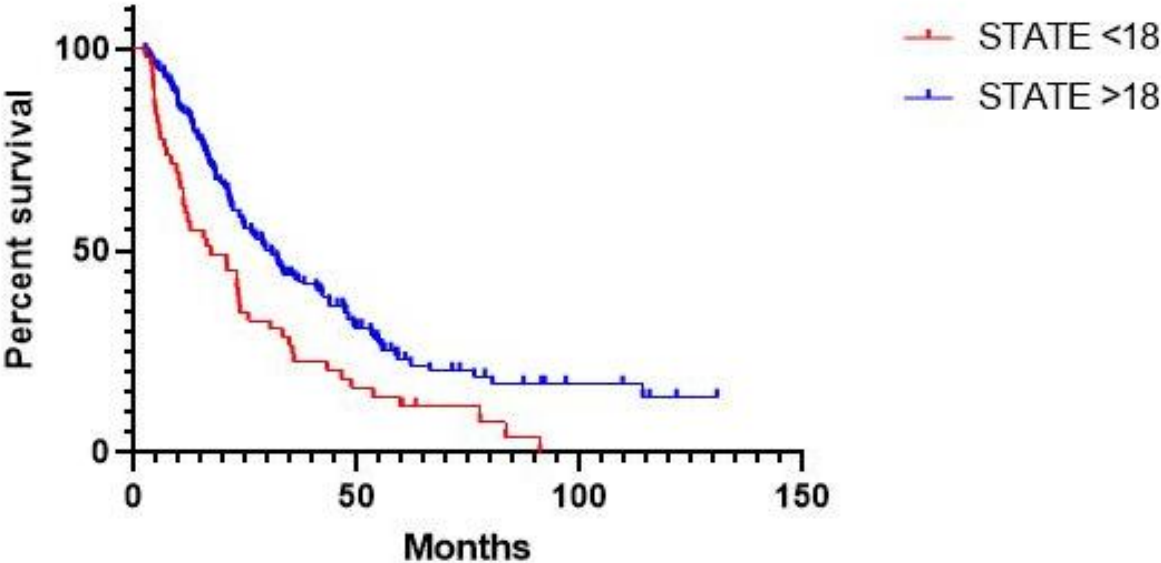
Appendice 6 : courbe de survie globale selon Kaplan Maier des patients Child Pugh A présentant un CHC traité par CEL selon le score AFP



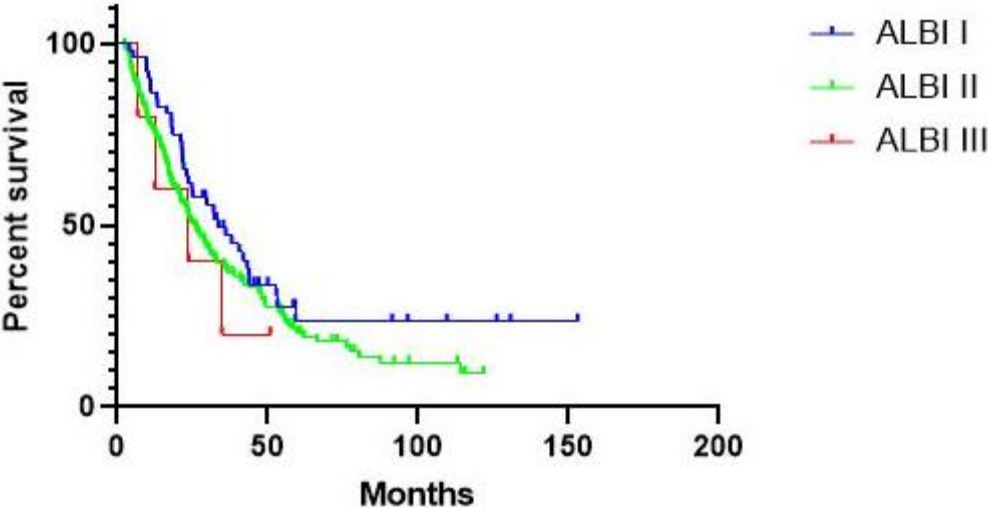
Appendice 7 : courbe de survie globale selon Kaplan Maier des patients Child Pugh A présentant un CHC traité par CEL selon le score NIACE



Appendice 8 : courbe de survie globale selon Kaplan Maier des patients Child Pugh A présentant un CHC traité par CEL selon le score STATE



Appendice 9 : courbe de survie globale selon Kaplan Maier des patients Child Pugh A présentant un CHC traité par CEL selon le score ALBI



SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISEIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Carcinome hépatocellulaire traité par chimioembolisation intraartérielle :
valeur pronostique du score alphafœtoprotéine

INTRODUCTION : La chimioembolisation lipiodolée (CEL) est le traitement recommandé en cas de carcinome hépatocellulaire (CHC) multifocal compliquant une cirrhose compensée et non éligible à un traitement curatif. Beaucoup de patients sont traités en dehors des recommandations, la classification de référence Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) étant trop peu discriminante pour les CHC intermédiaires. De nombreux scores pronostiques ont donc été développés pour affiner le profil des patients éligibles à la CEL mais restent peu utilisés en pratique quotidienne car non recommandés par les sociétés savantes. Ce travail a consisté à évaluer la survie des patients cirrhotiques traités par chimioembolisation et d'extraire les principaux facteurs pronostiques devant être considérés avant la décision thérapeutique.

Patients et Méthodes : Entre 2008 et 2017, tous les hommes traités par CEL pour CHC au CHU de Clermont-Ferrand ont été successivement inclus sans critères de sélection. L'ensemble des données cliniques, biologiques et radiologiques de chaque patient a été recueilli avant la première et la deuxième cure de CEL.

Résultats : Deux cent vingt-cinq hommes traités par CEL ont été inclus avec un âge moyen de 66 ans [60-71]. Une grande majorité des cirrhoses étaient d'origine alcoolique (79%). La médiane de survie était de 25 mois [12-46]. 178 (79%) sont décédés, 30 ont été transplantés (13%). La répartition selon le grade BCLC était la suivante : 7 BCLC 0 (3%), 77 BCLC A (34%), 101 BCLC B (45%), 36 BCLC C (16%) et 4 BCLC D (2%). En analyse univariée, les paramètres associés significativement à la survie étaient le taux d'ASAT avant la 1^{ère} cure, l'albuminémie et la CRP initiales, le taux d'AFP notamment si > 500 ng/mL, le diamètre du plus volumineux nodule en particulier si > 6 cm, un nombre de nodules ≥ 4 , le caractère infiltrant de la tumeur et l'invasion vasculaire. En analyse multivariée, la survie était significativement associée à un nombre de nodules ≥ 4 , à un diamètre du plus volumineux nodule > 6 cm, à un taux d'AFP > 500 ng/mL. Les principaux scores pronostiques préexistants étaient associés significativement à la survie. Le score AFP-TACE (TransArterial ChemoEmbolization) développé dans ce travail combine 3 paramètres : un taux d'AFP > 500 ng/mL, un nombre de nodules ≥ 4 et un diamètre du plus volumineux nodule > 6 cm. Il permet de classer les patients en 3 groupes pronostiques. Les médianes de survie globale des patients appartenant au groupes à risque faible, modérée et élevé de décès étaient respectivement de 41, 23 et 11 mois. Le score AFP-TACE conservait sa valeur pronostique au sein du sous-groupe BCLC B. Sa valeur prédictive était supérieure à celle des scores existants HAP et NIACE.

Conclusion : Un nouveau modèle pronostique simple et fiable pour les patients bénéficiant d'une première session de chimioembolisation a été développé. Sa valeur prédictive était supérieure aux scores existants. Il s'agit de l'un des premiers outils pronostiques développés chez les patients ayant une cirrhose compensée. Ainsi, nous avons démontré que la charge tumorale seule peut être utilisée pour la prédiction des résultats. L'utilisation du score AFP-TACE associé au système BCLC peut être utile pour guider la stratégie thérapeutique en pratique clinique.

Mots-clés : chimioembolisation lipiodolée ; carcinome hépatocellulaire ; alphafœtoprotéine ; pronostic