



**HAL**  
open science

# Impact de la marge de résection dans la chirurgie pour carcinome hépatocellulaire

Ulysse Onde

► **To cite this version:**

Ulysse Onde. Impact de la marge de résection dans la chirurgie pour carcinome hépatocellulaire. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03395463

**HAL Id: dumas-03395463**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03395463v1>**

Submitted on 22 Oct 2021

**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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année: 2021

## **IMPACT DE LA MARGE DE RÉSECTION DANS LA CHIRURGIE POUR CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE**

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ : CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE

Par Mr Ulysse ONDE

*[Données à caractère personnel]*

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 19/10/2021

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

Monsieur le Professeur Mircea CHIRICA

Membres :

Monsieur le Professeur Thomas DECAENS

Monsieur le Docteur Julio ABBA

Monsieur le Docteur Edouard GIRARD, directeur de thèse



Année: 2021

## **IMPACT DE LA MARGE DE RÉSECTION DANS LA CHIRURGIE POUR CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE**

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ : CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE

Par Mr Ulysse ONDE

*[Données à caractère personnel]*

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 19/10/2021

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

Monsieur le Professeur Mircea CHIRICA

Membres :

Monsieur le Professeur Thomas DECAENS

Monsieur le Docteur Julio ABBA

Monsieur le Docteur Edouard GIRARD, directeur de thèse

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2020-2021

**ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE**

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

Mis à jour le 4 septembre 2020

Page 1 sur 4

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers  
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers  
 PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale  
 MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale  
 PR Ass. Méd. : Professeur des Universités Associé de Médecine  
 PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale  
 MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

## REMERCIEMENTS

### Remerciements professionnels :

**Monsieur le Docteur Édouard GIRARD** , merci pour ton encadrement, ta rigueur et ta générosité. Tu as déjà les épaules d'un professeur et l'envie de nous rendre meilleurs, j'espère que nous te le rendons et que les générations futures te le rendront. Je me souviendrai toujours, externe de 4ème année et toi interne, un samedi matin, quand tu m'as parlé d'hyponatremie et de myelinolyse centropontine, résultat, chirurgie. "T'inquiètes papa est là".

**Monsieur le Professeur Mircea CHIRICA**, tu as fait et continueras de faire pâlir un grand nombre d'internes en staff mais c'est sans compter tout ce que tu nous apportes. Derrière l'ours se cache une grande personne que nous admirons tous, ton abnégation est un modèle pour nous.

"Nulysse, je suis sûr que tu me veux du mal".

**Monsieur le Docteur Julio ABBA**, tu es comme un père pour nous, toujours disponible au moindre pépin, prêt à nous aider dans n'importe quelle situation, ton amour pour la chirurgie fait de toi cette personne admirable. Tu es le premier chirurgien de mon externat qui m'a donné envie de faire ce métier alors merci. Une chose de plus Julio, une fois, j'ai pas lu tout le Gulper mais je te promets que j'avais vu le malade.

**Monsieur le Professeur Thomas DECAENS**, vous avez répondu présent à l'invitation de participation au jury de thèse autour d'un sujet que nous traitons conjointement entre hépatologues et chirurgiens digestifs, merci de votre disponibilité. Je connais votre investissement auprès de vos internes, je vous remercie de le partager avec les internes de chirurgie digestive.

**CHUGA, service de chirurgie digestive :**

**Monsieur le Professeur Jean-Luc FAUCHERON**, merci pour votre engagement dans le service, votre dévouement envers les internes et la qualité de vos enseignements. Égaler votre maîtrise gestuelle au bloc opératoire est un objectif pour moi, je tâcherai, si ce n'est de l'égaliser, au moins de m'en approcher.

"Vous avez de l'huile ?"

**Pierre-Yves**, ta voix résonnera en moi à chaque moment délicat de dissection tant chez le patient maigre qu'obèse. Ton expertise diagnostique et thérapeutique sont des modèles pour moi. Je compte profiter de ces mois supplémentaires au CHU pour en apprendre toujours plus à tes côtés. "Pu\*\*\*\* de g\*\*\* de m\*\*\*\*!!"

**Bertrand**, merci pour ta bonne humeur constante, ta disponibilité et tes petits tacles toujours bien placés. Ta maîtrise chirurgicale est bien plus qu'enviable. Et d'ailleurs, "mec, au Canada..."

**Monsieur le Docteur Olivier RISSE**, merci pour ces soirées de garde à parler vélo, Ardèche et garde d'enfants. La cure de hernie inguinale à vos côtés reste une épreuve de stress non négligeable mais l'espace de Bogros restera ancré dans ma mémoire à jamais. "T'as pas d'enfant, tu lis pas l'EMC le soir ? Bon alors qu'est-ce tu fais ?"

**Monsieur le Docteur Fabian RECHE**, merci pour ta disponibilité quand une question sur la chirurgie bariatrique nous taraude, si d'aventure je fais un jour de la chirurgie bariatrique, je ne cacherai pas mon plaisir à faire reculer le tube de Faucher de 2 cm en 2 cm. "Encore 2 centimètres".

**Madame le Professeur Catherine ARVIEUX**, je suis conscient de votre engagement au niveau national pour les internes et vous en remercie, bon courage pour Paris.

**Mathieu**, merci pour ton aide et ton soutien au cours de mon premier semestre au CHU, ta gentillesse reste inégalée au 12ème. Merci aussi de m'avoir fait croire en la cicatrisation grâce au baume Jolivet. "La peur n'éloigne pas le danger".

**Nico**, merci à toi aussi pour l'encadrement au premier semestre quand j'étais jeune et perdu... Je retiendrai aussi que même en étant très bon chirurgien, on a toujours besoin d'un interne pour nous aider à changer ses pneus de voiture !

**Sandrine**, je me souviens de blocs de l'enfer, en garde, le samedi, où l'un et l'autre pestait et tout ça finissait autour d'un bon burger le soir venu. Merci pour ces bons moments !

Merci aux équipes du 12ème, les anciens Pauline, Jerem, Léa, Laet, Marjo, Laurie, Anne Laure, Anais, Corinne, Greg, les nouvelles et nouveaux, les cadres mais néanmoins sympa Jonathan et Marine, et celles parties avec qui on a bien rigolé quand même Ficelle, Lolo, Momo, Magalie. J'ai le regret de vous dire que l'on va encore devoir travailler ensemble !

Merci à l'équipe du bloc dig vous êtes formidables, j'ai hâte de continuer à vous embêter, Lulu, Fanny, Laura, Iuliana et tout le monde. Lulu je te souhaite plein de bonheur quand tu seras de retour en terre natale auprès de ta famille.

Merci à l'équipe du BU, les incisions d'abcès continueront de se faire à 3 heures du matin, promis.

A l'équipe de secrétariat du 12<sup>ème</sup> ; Meriem, Elo, je continuerai de venir vous embêter dans votre bureau.

La bess ??

#### **CH Chambéry, service de chirurgie digestive :**

Merci pour votre accueil dans un stage pas forcément facile pour moi avec mes co internes. Merci Pierre Alex pour mon premier Hartmann. Merci Régis, Mattia et Jean Rémi pour vos enseignements.

## **CH Annecy Genevois, service de chirurgie digestive :**

**Damien**, merci pour ton accueil dans un service qui me tient à cœur, dans lequel j'ai rencontré une magnifique équipe et que j'espère rejoindre un jour. Malgré 6 mois en service et 6 mois de gardes supplémentaires, je crois que je ne tiens toujours pas comme il faut ma lame pour une excision de KSC. J'ai hâte d'être parmi vous.

**Jean-Phillippe**, merci pour ces moments au bloc agrémentés de petites blagues qui détendent l'atmosphère. Toujours une remarque sympathique à notre rencontre et désagréable à l'encontre de Guillaume, il le méritait. Merci également pour mes ateliers de découpage de compresses pour les patients de moins de 12 ans...

**Pierre**, merci de m'avoir fait découvrir l'école de chirurgie bisontine tout ça dans une humeur toujours joyeuse et détendue. Je me souviens de mon premier nœud sur la gastroduodénale au cours d'une DPC, excitant. L'histoire de Monsieur C\*\*\*\*\*BAL qui vient pour un abcès du trou de balle restera gravée.

**Olivier**, ohlalalala, la salle 4, merci pour tous ces moments au bloc opératoire ou en salle de pause à manger de mauvais plateaux hospitaliers mais à discuter des magnifiques randonnées à ski et tours de vélo que notre région nous offre. J'espère partager la route ou la neige avec toi les prochaines saisons.

## **CH Annecy Genevois, service de chirurgie vasculaire et thoracique :**

**Caro**, tu es à la tête d'un trio formidable, vous travaillez en parfaite harmonie, avec la même dynamique, rien de plus agréable au travail. Merci pour tes enseignements, ta patience pendant mes anastomoses et ta bonne humeur, j'espère qu'un jour tu pourras m'emmener faire un tour d'ULM !?

**Manu**, merci infiniment pour tout ce que tu m'as appris et fait faire au bloc. Ta précision chirurgicale donne l'impression à celui que tu laisses opérer que rien ne peut lui arriver, y compris bloquer un fil de lin... Travailler aux-cotés de quelqu'un de si exigeant ne rend que meilleur.

**Seb**, les plus grands scuds que j'ai pu recevoir mais toujours avec considération. Merci à toi aussi pour l'accueil dans cette incroyable équipe, la rigueur et les exigences que tu imposes. Laisse à désirer, ton niveau à la pétanque...

L'équipe d'urologie d'Annecy, merci pour votre tolérance tout au long de vos astreintes, Dr Skowron, Dr Valignat, Stan, Valentin.

Au personnel du bloc d'Annecy, merci pour votre accueil et votre aide, Maëlle, Rachel, Seb, Tiphaine, Dominique, et tous les autres.

Enfin, merci à l'équipe de chir dig du CHANGE, vous êtes la première équipe avec qui l'entente s'est aussi bien passée, Laurence, Florie, Camille, Maman, Clarisse, Florine, Elodie, Bribri, Régine, Marlène, Noeunoeil, Mymy, Vaness, Virginie et toutes celles que j'oublie, cette équipe doit garder son dynamisme et sa qualité de soin.

**Hôpital Couple-Enfant CHUGA, chirurgie pédiatrique :**

**Monsieur le Professeur Christian PIOLAT**, merci pour vos enseignements, votre patience et gentillesse, pas un mot plus haut que l'autre, pas un jugement. Votre sagesse et votre excellence font de vous cette personne tant respectée au CHU.

**Yo**, tu fais partie de ces personnes que l'on ne rencontre qu'une fois dans sa vie, intéressé par ce monde qui nous entoure et part en couilles, on pourrait passer des heures à dissenter sur la société. Se lie à tout ça un désir de perfection chirurgicale qui fait de toi ce chirurgien tant apprécié. "C'est légal !"

**PY**, merci pour ces moments indescriptibles au bloc, ces cafés partagés dans votre immense bureau, ces dessins d'anatomie qui finissent toujours par une représentation phallique réalisée à la perfection, ces

plans de tomates si prolifiques et ce sourire que tu ne quittes jamais. Vous faites avec Yo la plus belle paire de l'hôpital !

**Romain**, ta gentillesse, ta disponibilité et ta rigueur font de toi ce chirurgien d'une si grande qualité. Merci pour tout, merci à toi et Virginie de m'avoir nourri à de multiples reprises pendant mes longues gardes de chirurgie pédiatrique.

**Soizic**, rien ne peut décrire ta douceur, travailler avec toi n'était que plaisir, merci pour la délicate attention en fin de stage. J'espère par ailleurs qu'Ulysse, mon homonyme équin, se porte à merveille.

**Catherine**, nous étions un petit peu tes enfants, Kash, Sylvain et moi. Tu nous as choyés et reçus chez toi pour fêter la fin de stage, merci pour toutes ces attentions. Pas merci en revanche pour le visage poupon, ahah !

**Youssef**, merci pour ces dissections d'hypospades et ces pansements marguerite comme plus jamais je n'en verrai.

#### **Groupe Hospitalier Mutualiste, service de chirurgie digestive :**

**Meriem**, tu sais tout le regret que j'ai que tu ne puisses pas faire partie de mon jury mais tu sais aussi tout le respect que j'ai pour toi. Ta bienveillance à notre égard avec Elia a rendu ce stage fantastique. Merci pour toutes ces vésicules, mes premières métastasesectomies hépatiques comme des KSC et tout ce que tu as fait pour nous. J'espère avoir le plaisir de te recroiser.

**Nico M**, ta réputation te précédait, Venkiki ne tarissait pas d'éloges à ton égard et ne se trompait pas. Merci pour la rigueur et la méthodologie que tu as essayé de m'inculquer. A jamais je me souviendrai de mes premières appendicites tout seul, de mon premier décollement colo-épiploïque coelio, de ma première gouttière pariéto-colique gauche et....de mes fistules...Continue à si bien t'occuper des internes qui passeront à la mut.

**Nico C**, tu as su m'intéresser à la chirurgie bariatrique et ces subtilités. Tes traits caricaturaux révèlent en fait une méthodologie parfaitement travaillée qui est nécessaire et indispensable dans cette chirurgie. J'espère pouvoir partager de nouveaux blocs avec toi, des tours en montagne ou des tours de vélo.

**JB**, une certitude, c'est que l'on opère pas le ventre vide après 12h. Merci pour ces failles spatio-temporelles de 12h-14h si communes à tous les blocs opératoires.

**David**, votre emploi du temps chargé avec ces nouvelles obligations nous a empêché de trop nous côtoyer au bloc opératoire mais j'ai tout de même su apprécier les étapes de dissection qui vous sont si chères.

**À mes très chers co-internes devenus mes chefs :**

**Aline** on sait que tu râles beaucoup mais c'est ton souci du détail et de la perfection qui feront de toi une grande chirurgienne, bon courage à Panam.

**Adrian**, bien qu'un peu bordélique, tu sais rendre service, aider tes collègues et s'est installée une vraie amitié, reste tel quel.

**À mes co-internes passés, du 12ème et par ordre d'apparition (pas d'ordre de préférence, je vous ai tous appréciés, sauf un) :**

Eve merci pour les paillettes apportées au 12ème pendant 6 mois, Antonio Santangelo amooooore tu nous manques, Janet salouuuuu et bonne continuation, Elias toujours perché, Jean Pable, Ziun j'espère que le régime chinois n'a pas fait de toi un prisonnier après t'avoir attrapé sur le P\*r\*Hub, Fawaz ou kiwi ?, Blach le collant pipette et ton sourire MY-THIQUE j'ai hâte de travailler de nouveau avec toi, sergent Julien tu as trouvé une famille de cœur à Grenoble, sache que nous serons toujours là.

**À mes co-internes actuels du 12ème (pas par ordre de préférence Guti t'emballer pas) :**

**Guti** je t'ai vue arriver en premier semestre, nous avons essayé de t'inculquer tout ce que nous avons de bon et de mauvais, tant bien que mal, tu as su rester telle que tu es vraiment, admirable.

**Antoine**, nos cursus se sont suivis, du lycée à l'internat, sans se croiser jusqu'à maintenant, j'ai hâte de finaliser ma formation à tes côtés.

**Alex**, j'ai découvert en toi une personne passionnée, intéressée et attentive. Garde ce souci du détail tant professionnel qu'artistique.

**Camille**, la nomade de Tours, une très belle personne, une très belle rencontre, j'espère que nous aurons su t'accueillir à ta juste valeur.

**Joeï**, un immense bravo pour la décision que tu as su prendre, tu ne seras jamais jugé pour ça, je te souhaite un épanouissement professionnel et personnel significatif avec une p-value inférieure à 0,05.

**Kim**, tu es rentrée dans un monde de brutes, garde confiance en toi, reste motivée, continue de viser toujours plus haut, le travail paye toujours.

**Antonio**, un autre italien au 12ème, toujours autant de plaisir, ton français est excellent et ton travail tout autant, le beatboxing semble être plus accessible que la chirurgie.

**Santi**, arrête de mettre du sucre dans ton café, mec.

**À mes co-internes d'Annecy et d'ailleurs :**

**Guillaume**, tu es le meilleur co interne pour faire des sales coups, j'aurais aimé t'en faire autant, merci pour ces très bons moments et surtout pour la taille des arbres du CHANGE.

**François**, ton amour pour la chirurgie n'a d'équivalent que ton amour pour la cuisine, tâche de continuer de briller dans ces deux éléments ainsi que dans l'imitation de nos seniors respectifs.

**Dédé**, ce carafon, une immense bonté se cache derrière tout ça, merci pour tous ces moments dans notre placard commun et ces parties de tarot ou de coinche. Une question, "cé où la cardiologie ?"

**Max**, j'espère qu'un jour ton niveau de chirurgie égalera ton niveau de références musicales et cinématographiques, longue vie au taureau de Metz-Tessy.

**Garnier**, merci pour ces tranches de fou rires, toi, défait et en retard en stage, garde ta joie !

**Kash**, difficile de rivaliser avec toi, ta gentillesse, ton professionnalisme, ton empathie, toutes ces qualités font de toi l'incontournable Docteur Alao, j'ai particulièrement aimé travailler avec toi, j'ai hâte de poursuivre.

**Elia**, ma co-interne préférée de la mutualiste, félicitations de m'avoir supporté pendant 6 mois, travailler avec ses amis n'est jamais facile, avec toi, tout s'est passé à la perfection, ta gentillesse se reflète autant au travail qu'au quotidien, plein de bonheur.

**A Monsieur le Docteur Joris GIAI**, merci de ton aide et patience pour la réalisation des statistiques, outil que je ne maîtrisais que trop peu avant la rédaction de ce travail.

## Remerciements personnels :

### À ma famille :

**Papa**, merci pour tout ce que tu as fait pour que j'arrive là où j'en suis aujourd'hui, tout ce travail que tu as accompli pour me permettre de réussir ces longues études, tout ce que je suis, je vous le dois. Merci.

**Maman**, je ne suis pas toujours tendre avec toi, mais au même titre que papa, merci pour tout, je ne vous le dis pas assez mais je vous aime. J'espère que vous pourrez rapidement profiter, tous les deux, de votre retraite plus que méritée.

**César**, tu nous en as tous fait baver mais le plus important pour moi reste ton épanouissement que tu sembles progressivement atteindre. Continue ainsi, nous sommes tous fiers de toi. J'aurais aimé lâcher notre insulte favorite mais elle passerait pas de ouf la...

A ma grand-mère, **mamie Doudou**, le dernier Jedi, j'ai toujours rêvé que tu me vois docteur un jour, c'est chose faite. Notre amour pour toi est immense, tu nous le rends au centuple, garde la pêche mamie ! Et à mes grands parents partis un peu trop tôt, Papi Robert, Papounet, Mamounette vous n'avez pas voulu attendre avant de vous en aller mais vous avez bien raison, ça doit être vachement mieux là où vous êtes, je pense fort à vous.

Et à toute la famille que je ne vois pas assez et que j'aime tant, Michou, Micky, Domy, Serge, Jo et toutes les progénitures qui en déclinent Sophie, Julie, Laurent, Seb, Tom et toutes les progénitures qui en déclinent... La famille de Cavaillon, le pays du melon, je vous embrasse.

A Marie, Joséphine et Pauline, vous m'avez accompagné et supporté le long de ces pénibles études. Merci pour tout.

### **À mes amis que je ne pouvais pas mettre dans les remerciements professionnels :**

**Vincent**, je ne pouvais te citer dans les remerciements professionnels. Au travers de toutes ces années, nous sommes progressivement passés d'externe-interne à co-internes à interne-chef à peut-être un jour co-chefs. Je te dois beaucoup, tu m'as pris sous ton aile à mon premier semestre et m'a inculqué des valeurs au travail que je n'abandonnerai jamais. Tu m'as forgé, peut-être trop car je me suis retrouvé à t'engueuler, toi le vieux semestre, de ne pas avoir fait les papiers de sortie... Merci pour tout, je tâcherai d'être à la hauteur à tes côtés."Ooohhh j'ai été abjecte".

**Manu**, co-internes puis interne-chef, l'aïoli a tout de suite pris. Tant au travail que sur un vélo, les moments passés ensemble sont tous aussi agréables les uns que les autres. Cette joie de vivre qui te caractérise tant et que tu transmets à ton entourage fait de toi cette personne tant appréciée. Je te souhaite plein de bonheur accompagné de Marie et Baz. "Un remplissage et du furo, ça me rassure".

### **À mes amis les Narissons :**

**Alix**, mi hermano, tu as pris à jamais une place dans mon cœur, ta bienveillance envers ton entourage est palpable à chaque instant et permet d'apaiser notre groupe. J'aimerais partager plus de temps avec toi en montagne ou sur nos vélos dans cette complicité que nous avons. J'espère que les années à venir nous offrirons beaucoup de neige, beaucoup de dérailleurs et beaucoup de F.U.N. Si d'aventure je dois me mettre à la danse indienne, merci de me prévenir en avance.

**Reynier**, tu es un peu la batterie inépuisable du groupe, toujours disponible, toujours enchanté pour aller à droite ou à gauche. L'énergie que tu nous transmets fait de toi le Reynier que nous aimons. Ne change pas, continue de nous faire rire et d'être si généreux.

**Jerem**, GereM, toi qui reste si discret par moments et si expressif par d'autres, nous avons partagé tant d'innombrables heureux moments ensemble. Deux voyages inoubliables en Amérique du Sud qui sont venus ponctuer ces années de médecine, des stages d'externat un peu trop arrosés, des soirées

(i)mémorables. Merci pour tous ces moments, merci d'avoir été là quand j'en avais besoin, merci de rester tel quel, comme on t'a toujours connu.

**Vienot**, tu te doutes bien que je ne t'ai pas oublié dans les remerciements professionnels bien que nous ayons passé une grande partie de notre internat ensemble. Que de bons et beaux moments partagés ensemble, avec l'équipe. Quand tu entreprends quelque chose, ton investissement est remarquable, impossible à suivre, ton refus de l'échec en est l'explication, cette mentalité qui te caractérise et qui te permet d'arriver toujours à tes fins. Bravo pour tout ce que tu as accompli Yvain.

**Étienne**, tous tes principes sont tirés de l'immense richesse d'esprit que tu as. Ton parcours en témoigne, un Erasmus, un internat toujours plus au service de l'autre et un projet professionnel qui en découle. Merci d'apporter le regard critique qui nous évite de nous enfermer dans ce monde absurde qui nous entoure.

**Alex**, tu es l'un des moteurs de ce beau groupe d'amis, celui qui entraîne tout le monde. Toujours à fond, toujours plein de ressources. Ton départ à Marseille nous a éloignés mais chaque séjour où l'on se retrouve c'est comme si tu n'étais jamais parti, la même énergie, le même entrain. Je ne doute pas une seule seconde que les prochaines vacances au ski ou à la montagne se passeront de la même manière, toujours aussi bien.

**Rom**, le pilier, celui qui sera toujours là, toujours disponible. Nous t'avons vu changer au cours des années et je ne te cache pas le plaisir immense que j'ai à te voir tel que tu es maintenant. Le Rom heureux, joyeux, bien dans sa peau que nous aimons. T'es beau gamin !

**Fab**, tu as beau être devenu un niçois tu restes sympa, mon cotut de toujours. Ta gentillesse et le don pour le mot juste font de toi le Fab qui nous manque. Sache que nous devons toujours faire notre première représentation du duo de siffleuses...

**Danny**, quand on parle de ceux partis loin...même si tu as pris quelques kilomètres de distance pour ton internat, sache que nous serons toujours là pour toi. Tu restes le Danny la mèche indétrônable des FAP.

**Lulu**, notre maman, comment résumer en quelques lignes tout ce que tu nous as apporté ? Ton cœur si précieux et si grand, je crois que tu pourrais y loger 20 groupes de Narissons dedans. Mais garde un peu de

place pour toi, pense à te préserver quand tu nous donnes tant. Merci pour tout cet amour que tu nous as donné et que tu continues de nous offrir.

**Juju**, je me souviens de toi au premier tuto de PACES à me dire "mais quelle casse couilles celle là". Résultat, 10 ans plus tard tu es toujours à « Casse Couilles Juliette Perchet » dans mon répertoire. Mais quel bonheur de te voir à chaque occasion qui se présente, ton retour sur Grenoble est un réel plaisir. Merci pour le voyage en Amérique du Sud, l'hébergement entre la P2 et la D1 et tous ces petits pics que l'on se lance en permanence !

**Mathou**, douceur, gentillesse, écoute, attention, la liste est longue. Personne ne t'apprendra à quel point tu es appréciée. Toutes ces qualités incarnées dans la merveilleuse femme que tu es. Au même titre que Lulu, pense toujours à te préserver avant de donner tant de bonté. Nous avons besoin de toi. Bravo pour ton titre de docteur, tu as quelques jours d'avance sur moi.

**Ori**, toi qui nous a fait si peur, toi qui aurait pu faire arrêter notre petit monde, nous tâcherons de te préserver, te protéger. Tu es entourée et j'aime à croire que tu t'en es rendue compte. Heureux que tout aille mieux dorénavant.

**Maude**, désolé d'avoir fait une faute de frappe, le document est déjà parti à l'impression...merci pour ta motivation et l'engouement que tu apportes au groupe dans l'organisation des nos divers événements. Ton immense sourire transmet joie et bonne humeur.

**Jess**, tu sais transmettre ton bonheur d'une multitude de façon, la plus belle étant par ta voix et le chant. Garde cette énergie en toi qui a pu s'échapper à un moment donné.

**Fouli**, tes valeurs et tes engagements quotidien sont exemplaires, notre futur a besoin de gens comme toi. Merci d'apporter cette bonne humeur quotidienne à la coloc et merci pour les pots à vrac.

## **Aux amis rencontrés au cours des collocations :**

**Kévin de ses morts**, ton seul défaut serait d'être toujours le dernier à aller te coucher et toujours le premier à te lever pour aller faire une rando. Ton amour pour le style fait de toi l'homme le plus classe du monde.

**Victor**, quelle personne tu es, cette motivation sans limite. Merci pour les 5kg de sucre, les 237 riz au lait (pour finir le sucre), les fruits envoyés de l'autre bout du monde par la maman, symphonie d'automne et son caca mou dans la dalle. Tu es plein de ressources, à l'image de ta splendide île, et parviens toujours à nous surprendre.

**Marine!** Bravo d'avoir survécu aux 6 mois au milieu de nous tous, sans même nous connaître au début! Ton ouverture d'esprit y est pour quelque chose. Merci pour ces fous rires offerts tout au long du semestre. On se voit à Barcelone ?

**Rayan**, le numéro sept de la coloc, toujours là pour plier les genoux sur de la musique latina. Merci pour ces moments de bonheur.

**Shakti**, la petite Shakti, l'art de recevoir et de prendre soin de l'autre. Je suis heureux de te savoir aux côtés d'Alix, vous formez tous les deux un magnifique couple, votre bonheur se transmet à votre entourage.

**Célio**, ta candeur peut faire de toi une cible facile à Corenc, sache que nous ne sommes comme ça qu'avec les gens que nous apprécions, ton sourire à la maison restera toujours le bienvenu.

**MC**, toujours le sourire et toujours la bouteille de Porto.

## **Aux amis du CHU :**

**Jess Morel**, je me souviens, à peu près, de cet apéro de stage au cours duquel je devais vous mettre au tapis, résultat, c'est moi qui ai fini sur le mien, dans la salle de bain...

**Martin**, belle rencontre de cette année, nous partageons la même passion pour le pied nu. Quand tu veux pour aller se fumer sur le vélo.

**Clément**, tu es arrivé de Lille avec cette générosité si propre aux gens du Nord, nous sommes allés boire ta première bière après 3 ou 4 semaines de stage. Nous nous sommes tout de suite entendus et avons pu partager un bien beau moment à vélo dans ma campagne. J'espère avoir un peu plus de temps pour partager de nouveau ces moments.

Les plus vieux qui m'ont appris la médecine et m'ont fait aimer ce métier, je pense à Diego, Rodo, Sam, Éloïse, Laure, Anne merci pour ce stage de gériatrie. Et tous les autres que j'oublie.

#### **À mes amis d'enfance :**

**Coco**, chui trop dead.

**Quenelle**, toujours un plaisir de repenser à ces sorties ski-snow à Flaine ou dans les champs à Viuz, garde la forme.

**Drudru**, toute notre scolarité, de la maternelle aux bancs de la fac, nous nous sommes suivis, merci pour toutes ces belles années et la colocation. Plein de bonheur dans ce métier que tu aimes tant.

**Balfi**, depuis la seconde à Saint Mich jusqu'à aujourd'hui nous gardons cette entente, cette amitié qui ne faiblit pas. Les seules choses qui faiblissent se sont mes jambes dans la montée de la Colombière.

**Sim**, mon bon Simon, plus de deux ans que tu es parti t'exiler loin de nos montagnes mais tes histoires continuent d'alimenter mes discussions (le pain en guise de chaussures de hand, l'appareil photo oublié, etc.). Reviens rider bordel !

**A mon oncle, Docteur Henri BARRACAN**, mon modèle, tonton Henri. Je t'ai promis le jour de tes obsèques en première année de médecine, quelques jours avant le premier concours, qu'un jour je serais médecin comme toi, m'y voilà. Je me souviens aussi t'avoir dit que peut-être ton cœur s'était-il arrêté car tu avais trop donné, je comprends mieux maintenant qu'il est impossible de ne pas tant donner dans ce métier. J'espère que tu es fier de moi Henri, sache que je continuerai d'exercer ce métier en visant l'excellence que tu représentes à mes yeux. Tu me manques terriblement.

# Table des matières

Enseignants de l'UFR de médecine.....	2
REMERCIEMENTS .....	8
RÉSUMÉ EN FRANÇAIS.....	25
ABSTRACT .....	26
LISTE DES FIGURES .....	27
LISTE DES TABLEAUX .....	27
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	28
Généralités .....	29
Surveillance et diagnostic.....	30
Stadification.....	31
Prise en charge selon stadification tumorale .....	32
Modalités de prise en charge multimodale.....	32
Chirurgie de résection .....	32
Destruction focalisée .....	35
Chimioembolisation et radiothérapie interne .....	36
Traitement systémique .....	36
Ouverture .....	37
I. Introduction.....	38
II. Methods .....	39
A. Surgical type.....	40
B. Post-operative management .....	40
C. Follow-up .....	40
D. Statistical analysis .....	41
III. Results .....	41
A. Preoperative and surgical characteristics .....	41
B. Postoperative data.....	43
C. Anatomopathological data .....	45
D. Margin impact.....	46
E. Co-variable associated with survival.....	48
F. Follow-up .....	49
IV. Discussion.....	51
V. Conclusion.....	53
Serment d'Hippocrate.....	57

## RÉSUMÉ EN FRANÇAIS

**Contexte :** La prise en charge chirurgicale du carcinome hépatocellulaire (CHC) représente un enjeu majeur dans la prise en charge multimodale d'un patient atteint d'un CHC. Les modalités de chirurgie restent très controversées en particulier concernant la marge chirurgicale minimale nécessaire.

**Objectif :** Evaluer l'impact d'une marge chirurgicale péri-tumorale en tissu sain  $< 10\text{mm}$  ou  $\geq 10\text{mm}$  sur la **survie sans maladie** et la **survie globale**.

**Matériel et Méthodes :** Étude observationnelle rétrospective monocentrique au sein du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble Alpes, entre 2004 et 2019 incluant tous les patients ayant bénéficié d'une première chirurgie de résection hépatique pour CHC avéré. Une résection anatomique ou non anatomique était réalisée en fonction de la localisation de la ou des tumeurs ainsi que du terrain sous-jacent. Les données préopératoires, peropératoires et postopératoires ont été extraites d'une base de données locale.

**Résultats :** 189 patients ont été opérés entre 2004 et 2019. La survie sans maladie à 1, 3 et 5 ans était de 70%, 44% et 31%. La survie globale à 1, 3 et 5 ans était de 93%, 78% et 59% respectivement. 123 patients ont bénéficié d'une chirurgie avec des marges  $< 10\text{mm}$  et 66 patients ont bénéficié d'une chirurgie avec des marges  $\geq 10\text{mm}$  à l'examen anatomopathologique. Il n'existe pas de différence statistique sur la survie globale ( $p = 0.110$ ) et sans maladie ( $p = 0.710$ ) entre les deux groupes. Les analyses univariées et multivariées ne retiennent pas la marge chirurgicale comme facteur de risque de récurrence ou de décès. La résection anatomique n'est pas non plus retenue comme facteur protecteur. La présence d'une capsule tumorale est protectrice de récurrence [HR 0.49,  $p = 0.003$ ]. La présence d'embolies tumorales microvasculaires est un facteur de risque de récurrence [HR 2.14,  $p < 0.001$ ] et de décès [HR 1.81,  $p = 0.01$ ].

**Conclusion :** La prévalence du CHC est en constante augmentation, avec une évolution de la prise en charge transversale multimodale. La résection chirurgicale, chez les patients éligibles, garde une place importante dans la prise en charge, notamment en traitement à visée curative. La résection idéale, anatomique avec des marges minimales idéales comprises entre 1 et 2cm peut-être délicate voire impossible. Le principal risque à court et moyen terme étant la récurrence tumorale dans le parenchyme hépatique restant. Nous avons démontré que, à l'heure de la prise en charge multimodale du CHC, les résultats oncologiques (survie globale ou sans récurrence) sont équivalents en cas de résection sans marge saine ( $< 10\text{mm}$ ) par rapport à une résection « idéale » avec une marge  $\geq 10\text{mm}$ . L'intérêt du respect d'une marge d'au moins 10mm semble donc plus pronostique que thérapeutique.

**Mots clés :** Carcinome hépatocellulaire, CHC, marges, chirurgie, survie sans maladie, survie globale.

## ABSTRACT

**Context:** Surgical management of hepatocellular carcinoma (HCC) represents a major challenge in the multimodal management of patients affected by HCC. Surgical modalities remain controversial, specifically concerning the minimum surgical margin.

**Objective:** To assess the impact of a <10mm or  $\geq$ 10mm peri-tumor surgical margin in healthy tissue on **disease-free survival** and **overall survival**.

**Material and Methods:** Single-center retrospective observational study at the Grenoble Alpes University Hospital Center, between 2004 and 2019 including all patient who underwent a first liver resection surgery for known HCC. Anatomical or non-anatomical resection was performed depending the location of tumor(s) as well as the underlying liver disease. Preoperative, intraoperative and postoperative data were extracted from a local database.

**Results:** One hundred and eighty-nine patients were operated between 2004 and 2019. Disease-free survival at 1, 3 and 5 years was 70%, 44% and 31%. The overall survival at 1, 3 and 5 years was 93%, 78% and 59% respectively. One hundred and twenty-three patients underwent surgery with margin <10mm and 66 patients underwent surgery with margin  $\geq$  10mm on pathological examination. There was no statistically difference on overall ( $p = 0.110$ ) and disease-free survival ( $p = 0.710$ ) between the 2 groups. The univariate and multivariate analyzes did not retain the surgical margin as a risk factor for recurrence or death. Anatomical resection was also not retained as a protective factor. Peritumoral capsula was retain as a protective factor of recurrence [HR 0.49,  $p = 0.003$ ]. Microvascular tumoral embolism increased recurrence [HR 2.14,  $p < 0.001$ ] and death [HR 1.81,  $p = 0.01$ ].

**Conclusion:** The prevalence of HCC is constantly increasing, with an evolution of multimodal management. Surgical resection, in eligible patients, remains an important place in management, particularly in curative treatment. The ideal, anatomical resection with ideal minimum margins between 10 and 20mm can be tricky or even impossible. The main short and medium term risk is tumor recurrence in the remaining liver parenchyma. We have shown that, at the time of multimodal management of HCC, the oncological results (overall survival or without recurrence) are equivalent in the case of resection without a healthy margin (<10mm) compared to an "ideal" resection with a margin  $\geq$  10mm. The benefit of a margin  $\geq$ 10mm seems more prognostic than therapeutic.

**Key words :** Hepatocellular carcinoma, HCC, margin, surgery, disease free survival, recurrence, overall survival.

## LISTE DES FIGURES

Figure 1- Flowchart .....	42
Figure 2 – Kaplan-Meier curve showing overall survival of hepatocellular carcinoma.....	45
Figure 3 - Kaplan-Meier curve showing disease free survival of hepatocellular carcinoma.....	45

## LISTE DES TABLEAUX

### **Introduction sur le carcinome hépatocellulaire :**

Tableau 1- Stades BCLC.....	29
Tableau 2 – Comparaison des études selon la marge chirurgicale de 10mm.....	32

### **Article**

Table 1 – Patients demographics.....	41
Table 2 – Peroperative and postoperative outcomes.....	42
Table 3 – Anatomopathological outcomes.....	43
Table 4 – Margins thresholds associated with overall survival in 189 consecutive HCC patients.....	47
Table 5 - Margins thresholds associated with disease free survival in 189 consecutive HCC patients.....	48
Table 6 – Follow-up.....	48

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

**AFP:** Alpha-foetoprotein

**ASA:** American Society of Anesthesiologists

**BCLC:** Barcelona Clinic Liver Cancer

**BMI:** Body Mass Index

**CE:** Chimioembolisation

**CHC:** Carcinome hépatocellulaire

**DFS:** Disease free survival

**ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group

**HCC:** Hepatocellular carcinoma

**HR:** Hazard Ratio

**IQR:** Interquartile ranges

**INR:** International Normalized Ratio

**ISGLS:** International Study Group of Liver Surgery

**MELD:** Model for End-Stage Liver Disease

**OMS:** Organisation Mondiale de la Santé

**OS:** Overall survival

**OR:** Odds Ratio

**RM:** Resection margin

**SD:** Standard deviation

**SIRT:** Radiothérapie sélective interne

**VHB:** Virus hépatite B

**VHC:** Virus hépatite C

**WHO:** World Health Organization

# Introduction sur le carcinome hépatocellulaire

## Généralités

Les cancers primitifs hépatiques représentent la 6<sup>ème</sup> cause de cancer dans le monde avec environ 900 000 cas en 2020. Il s'agit de la 3<sup>ème</sup> cause de mortalité par cancer dans le monde avec environ 830 000 décès [1]. Le carcinome hépatocellulaire (CHC) représente environ 75% des cas [2–4]. Son incidence est en constante augmentation avec, selon l'OMS, une prévision de plus d'un million de mort en 2030.

La majorité des cas de CHC survient chez des patients atteints d'une hépatopathie induite par une infection aux virus de l'hépatite B (VHB) ou C (VHC), à la consommation chronique excessive d'alcool ou de façon plus récente, suite à l'évolution d'une stéatose hépatique non alcoolique [5]. Il est estimé par l'OMS qu'en 2016, plus d'1,9 milliard d'adultes dans le monde étaient atteints de surpoids ou d'obésité, ceci entrainera à terme, une hausse croissante des cas de CHC dans cette population à risque, majoritairement occidentale [4]. L'infection à VHB représente la principale cause de CHC dans le monde avec une incidence en baisse suite à la généralisation de la vaccination. L'infection à VHC est quant à elle la première cause de CHC en occident et au Japon.

La physiopathologie du CHC est expliquée par l'inflammation hépatique chronique responsable de fibrose et de régénération hépatocytaire aberrante entraînant d'une part une cirrhose, ainsi que la formation de nodules dysplasiques secondaires à des phénomènes de mutation cellulaire. Ces nodules dysplasiques, suite à de nouvelles modifications moléculaires, acquièrent des capacités de prolifération, invasion et survie, leur permettant de devenir des nodules de carcinome hépatocellulaire. Il est à noter que ces nodules peuvent également apparaître chez des patients indemnes de cirrhose ou d'hépatopathie chronique sous-jacente. La cirrhose est le principal facteur de risque d'apparition de nodule de CHC avec un taux d'incidence annuel de 2 à 4%. En plus de la cirrhose, l'étiologie de l'hépatopathie, l'origine

ethnique, le sexe (sexe ratio = 2 : 1), le statut sérologique VIH et la consommation de tabac, représentent eux-aussi des facteurs de risque de carcinogénèse.

Hormis les traitements spécifiques des différentes hépatopathies impliquées (thérapies antivirales, arrêt de la consommation d'alcool, équilibre diabétique, etc.), aucun traitement n'est à ce jour connu pour réduire l'incidence du CHC. Le traitement se base donc sur la surveillance de son apparition chez les patients à risque et son traitement précoce est adapté en fonction du terrain sous-jacent.

## Surveillance et diagnostic

Selon les recommandations européennes [6], la surveillance de l'apparition de nodule de CHC s'applique à une population donnée, à risque. Les sous-populations sont en effet composées des patients cirrhotiques Child-Pugh A ou B, des patients cirrhotiques Child-Pugh C en attente de transplantation hépatique, des patients non cirrhotiques porteurs du VHB actif (ou avec histoire familiale de CHC) ainsi que des patients non cirrhotiques porteur d'un VHC chronique et présentant une fibrose F3. Les modalités de surveillance doivent être décidées en centre expert et il est recommandé de réaliser, chez ces patients, une échographie de dépistage tous les 6 mois. Cette technique étant bien tolérée, facilement accessible et reproductible, et avec une sensibilité de 60 à 80% associée à une spécificité de plus de 90% [7].

En cas de découverte d'un nodule < 1cm, une nouvelle imagerie est à réaliser dans les 3 à 4 mois afin de suivre l'évolution du nodule. En cas de découverte d'un nodule ≥ 1cm, une imagerie complémentaire en coupe injectée doit être réalisée.

En cas de tumeur de 1 à 2cm, le diagnostic est fait sur des critères non invasifs (imagerie en coupe, injectée) ou invasifs (biopsie en territoire tumoral). En cas de tumeur > 2cm, le diagnostic est fait sur l'imagerie en coupe injectée.

Les critères diagnostics non invasifs, ne peuvent être appliqués qu'en cas de cirrhose et sont basés sur des images radiologiques obtenues par scanner ou imagerie à résonance magnétique injectés

quadri-phasique. Le diagnostic se base donc sur l'identification de critères typiques correspondant à une prise de contraste tumorale au temps artériel suivi d'un lavage au temps portal.

## Stadification

Une fois le diagnostic posé, les modalités de la prise en charge médico-chirurgicale sont décidées en fonction de la balance bénéfico-risque, sur un terrain sous-jacent souvent altéré. Elles doivent être discutées de façon multidisciplinaire avec une équipe constituée d'hépatologues, de chirurgiens hépatobiliaires, d'anatomopathologistes, d'oncologues et de radiologues (diagnostiques et interventionnels) [2, 3, 6]. La stadification de la maladie repose alors sur trois principaux facteurs, le stade tumoral, la fonction hépatique ainsi que le statut OMS. L'algorithme BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer, 1999) [8] est le plus souvent utilisé, il permet de classer les tumeurs du stade BCLC-0 à BCLC-D (**Tableau 1**). Il reprend, sur le plan radiologique, le nombre de nodules et leur taille, la présence ou absence d'envahissement macrovasculaire ainsi que l'extension tumorale extra-hépatique. Sur le plan hépatique, la fonction hépatique est calculée selon le score de Child-Pugh [9] ou le MELD (Model for End-Stage Liver Disease) [10]. Sur le plan général, l'état général est évalué selon le score de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) [11].

**Tableau 1 - Stades BCLC**

Stade tumoral	Very-early stage (0)	Early stage (A)	Intermediate stage (B)	Advanced stage (C)	Terminal stage (D)
<b>Fonction hépatique</b>	Préservée	Préservée	Préservée	Préservée	Insuffisance hépatocellulaire terminale
<b>Performance status</b>	0	0	0	1-2	>2
<b>Caractéristiques tumorales</b>	Nodule unique ≤2cm	Nodule unique >2cm ou 2 à 3 nodules ≤3cm	Multinodulaire (>3 ou ≥2 nodules de plus de 3cm)	Envahissement macrovasculaire ou à distance	Non transplantable

## Prise en charge selon stadification tumorale

Une fois la stadification réalisée, une prise en charge multimodale et adaptée au patient est décidée en réunion de concertation pluridisciplinaire. Les patients porteurs d'un CHC au stade BCLC-0 et BCLC-A peuvent bénéficier d'une résection chirurgicale, d'une transplantation hépatique ou d'une destruction focalisée. Les patients porteurs d'un CHC BCLC-B pourront bénéficier d'une chimioembolisation. Les patients porteurs d'un CHC BCLC-C pourront bénéficier d'un traitement systémique. Enfin les patients BCLC-D, se verront proposer une prise en charge palliative pluridisciplinaire. Cette prise en charge « théorique » reste à nuancer avec ce qui peut véritablement être fait chez chaque patient, l'option la plus appropriée à chaque patient doit être déterminée.

## Modalités de prise en charge multimodale

### Chirurgie de résection

Elle s'adresse aux candidats BCLC-0 et BCLC-A, chez de patients en bon état général, avec une bonne fonction hépatique. La présence d'une cirrhose décompensée est une contre-indication formelle à la résection, une cirrhose compensée doit être finement évaluée mais ne représente pas une contre-indication. Elle est associée dans la littérature à un taux de survie globale à 5 ans de 60%, une mortalité post-opératoire < 3%. Le risque de récurrence à 5 ans est de 70% [6, 12, 13].

En Europe, la fonction hépatique est évaluée par l'étude de la pression portale ainsi que le taux de bilirubine sanguin [6]. La présence d'une hypertension portale clinique se définit par l'augmentation du gradient de pression entre la veine porte et les veines sus-hépatiques ( $= P_{\text{veine porte}} - P_{\text{veine cave}}$ ) supérieur ou égal à 10mmHg [14]. Elle se traduit cliniquement par la présence de varices œsophagiennes, d'ascite, de splénomégalie. En cas d'hypertension portale, le risque de décompensation œdémato-ascitique post-opératoire est multiplié par 3 et le taux de mortalité à 5 ans est multiplié par 2 [14, 15].

La taille tumorale ne représente pas une contre-indication à la chirurgie mais peut-être un facteur limitant avec un risque d'envahissement vasculaire ou biliaire et de dissémination majoré par le diamètre tumoral. L'envahissement vasculaire tumoral représente une contre-indication à la chirurgie.

La voie d'abord chirurgicale peut-être par laparotomie ou par laparoscopie. Les données de la littérature semblent en faveur de la laparoscopie concernant la morbidité post-opératoire sans effet sur la survie sans maladie [16–19]. La réalisation d'une résection anatomique [20, 21] selon Couinaud est recommandée avec une marge de résection de 2cm [6, 22]. Ces recommandations sont cependant à nuancer avec la fonction hépatique du patient, il est à noter que les études en faveur de résections plus larges ont été réalisées chez des patients à fonction hépatique préservée, permettant, de fait, un sacrifice de parenchyme sain plus important.

La résection anatomique, correspond à l'exérèse d'un ou de plusieurs segments hépatiques en emportant pour chaque segment son pédicule Glissonien. Elle s'oppose à la résection non anatomique, c'est-à-dire, l'exérèse de la tumeur avec une couronne de parenchyme hépatique non tumoral, pouvant intéresser un ou plusieurs segments hépatiques.

Concernant les marges de résection, une marge de 2cm est souvent difficilement atteignable et la littérature reste très discordante à ce sujet. Une marge  $\geq 10\text{mm}$  semble nécessaire selon certaines équipes alors que d'autres ne retiennent aucune marge nécessaire en prévention de la récurrence ou du décès (**Tableau 2**). Pour M. Shi & al (2007) [22], étude prospective mono-centrique randomisée comparant une marge d'exérèse  $< 10\text{mm}$  à une marge  $\geq 20\text{mm}$  chez 169 patients consécutifs porteur de CHC, le respect d'une marge  $\geq 20\text{mm}$  avait un effet bénéfique sur la survie globale à 5 ans (49.1% VS 74.9% ,  $p = 0.008$ ) sans donnée sur la survie sans maladie à 5 ans. Ces résultats sont complétés par l'étude de Zhong & al (2017) [23] , méta-analyse incluant 1932 patients, qui retient un bénéfice sur la survie globale à 5 ans d'une marge  $\geq 10\text{mm}$  avec un OR 1.76 (95% CI = 1.20-2.59,  $p = 0.004$ ) et sur la survie sans maladie à 5 ans d'une marge  $\geq 10\text{mm}$  avec un OR 1.69 (95% CI = 1.37-2.08,  $p < 0.00001$ ). Pour Poon & al (2000) [24], étude

rétrospective mono-centrique incluant 288 patients opérés d'un CHC et comparant le bénéfice d'une marge < 10mm comparée à une marge ≥ 10mm, il n'est pas retenu de bénéfice sur la survie globale à 5 ans (22% VS 25%, p = 0.495) ni la survie sans récurrence à 5 ans (22% VS 25%, p = 0.943). D'autres études rejoignent les conclusions de Poon & al. Ces études, souvent rétrospectives et mono-centriques, permettent de soulever la question de la nécessité du respect d'une marge chirurgicale. La conception et l'acceptation d'études prospectives randomisées dans de tels cas reste cependant difficile.

À l'heure actuelle, aucune thérapie adjuvante n'a montré son efficacité pour prévenir le risque de récurrence [25]. Des essais de phase III sont en cours. En cas de récurrence, la prise en charge du patient sera réévaluée selon l'algorithme BCLC.

**Tableau 2 - Comparaison des études selon marge chirurgicale de 10mm**

	Authors	Study		Population	Results			
		Methods	Place and period		Margin	Overall survival – 5 years	Disease free survival – 5 years	Others pejorative factors
In favor of 10mm margin	M. Shi & al. 2007	Prospective randomized trial	Monocentric 1999-2003	Solitary HCC 166 patients	10mm VS > 20mm	49.1% VS 74.9% (p = 0.008)		Micrometastases
	Tsilimigras & al. 2019	Retrospective	International multicentric 1998-2017	Solitary T1 HCC 404 patients	< 10mm VS ≥ 10mm		35.3% VS 60.7% (p = 0.02)	Child-Pugh B, AFP ≥ 20 ng/mL, microscopic lymphovascular invasion
	Zhong & al. 2017	Meta-analysis	7 studies	1932 patients HCC	< 10mm VS ≥ 10mm	OR 1.76 (95% CI = 1.20-2.59, p = 0.004)	OR 1.69 (95% CI = 1.37-2.08, p < 0.00001)	
	F. Shi & al. 2019	Retrospective	Monocentric 2006-2015	276 solitary or 2-3 tumors ≤ 3cm HCC	Anatomical VS Non anatomical			< 10mm
	Chen & al. 2003	Retrospective	Monocentric 1986 - 1998	254 solitary HCC tumors, noncirrhotic	≤ 10mm VS > 10mm	RR 2.562 (95% CI = 1.436-4.545)		
No margin	Lee & al. 2016	Retrospective, propensity score	Monocentric 1999-2009	1022 patients HCC	≤ 1mm VS > 1mm	60.8% VS 60.8% (p = 0.398)	36.0% VS 33.8% (p = 0.688)	
	Poon & al. 2000	Retrospective	Monocentric 1989-1997	288 patients HCC	< 10mm VS ≥ 10mm	22% VS 25% (p = 0.495)	22% VS 25% (p = 0.943)	
	Kobayashi & al. 2020	Retrospective, propensity score	Monocentric 2001-2012	454 patients HCC	< 1mm VS ≥ 1mm	73.8% VS 75.7% (p = 0.496)	25.8% VS 29.8% (p = 0.375)	

## Transplantation hépatique

La transplantation hépatique est l'intervention de choix, elle permet d'une part l'exérèse complète de la tumeur et d'autre part, permet un traitement curatif de l'hépatopathie sous-jacente. En France, en 2020, 1128 greffes hépatiques ont eu lieu pour 1838 nouveaux inscrits dans l'année avec un taux de greffe hépatique pour CHC de 32% [26]. Le nombre de nouveaux inscrits pour un greffon utilisable est de 1,4. Elle s'intéresse (dans le cadre du CHC), en accord avec les critères de Milan [27], aux patients porteurs d'un nodule unique de taille inférieure ou égale à 5cm et aux patients porteurs de 2 à 3 nodules de taille inférieure ou égale à 3cm non éligibles à la résection. L'envahissement macrovasculaire et la présence de métastase à distance représentent des contre-indications à la greffe. La mortalité péri-opératoire et la mortalité à un et 5 ans sont de 3%,  $\leq 10\%$  et  $\leq 30\%$  respectivement [6]. Face à la pénurie de greffon, une prise en charge la plus conservatrice possible semble nécessaire en cas de chirurgie de résection.

## Destruction focalisée

Autre traitement curatif, la destruction focale par injection percutanée intra-tumorale d'éthanol et la destruction par radiofréquence sont les deux modalités de destruction focale les plus utilisées. Elles sont indiquées en cas de contre-indication à la chirurgie ou de chirurgie trop complexe. D'autres modalités de destruction existent et sont encore en phase d'étude (cryoablation, micro-onde, électroporation). La radiofréquence est indiquée en cas de tumeur  $< 5\text{cm}$ , l'énergie générée induit une nécrose tumorale et de sa périphérie détruisant alors d'éventuels nodules satellites de proximité, et permettant ainsi la création d'un anneau périphérique sain. L'injection d'éthanol est recommandée en cas d'impossibilité de radiofréquence (proximité des vaisseaux, proximité avec une structure digestive). En cas de tumeur  $< 2\text{cm}$ , BCLC-0, ces deux modalités de destruction permettent un taux de réponse complète tumorale atteignant plus de 90% [28].

## Chimioembolisation et radiothérapie interne

La chimioembolisation (CE) correspond à l'administration d'une chimiothérapie intra-artérielle au sein même de la tumeur suivie d'une embolisation artérielle des vaisseaux « nourricier » de la tumeur. Son effet est donc double avec d'une part un effet cytotoxique et d'autre part un effet ischémique. La CE est le traitement recommandé en première ligne chez les patients BCLC-B avec atteinte multinodulaire sans atteinte vasculaire et extra-hépatique, avec fonction hépatique partiellement préservée (Child A ou B7). Le taux de réponse est estimé à 15-55% des patients avec par ailleurs un ralentissement de la progression tumorale permettant une médiane de survie des patients traités par CE de 26 à 40 mois [29, 30]. L'évolution naturelle de la maladie chez un patient préalablement embolisé se fait vers la récurrence tumorale, nécessitant alors une nouvelle discussion amenant souvent à une proposition de CE.

La radiothérapie sélective interne (SIRT) correspond à l'administration de microsphères radioactives intra-artérielles au sein de la tumeur, sans phase d'embolisation. Elle est retenue dans les mêmes indications et aurait le même bénéfice que la chimioembolisation. Cependant, une récente étude contrôlée randomisée n'a pas réussi à démontrer un effet bénéfique de la radioembolisation comparée au sorafenib chez les patients porteurs d'un CHC BCLC-C [31].

## Traitement systémique

Deux molécules ont prouvé leur efficacité contre le placebo dans le traitement systémique du CHC chez les patients BCLC-C ou BCLC-B en progression après traitement transartériel, le sorafenib en première ligne et le regorafenib en seconde ligne. Le sorafenib (multi-tyrosine kinase inhibiteur) permet une augmentation de la médiane de survie de 7.9 mois avec le placebo à 10.7 mois avec le sorafenib (HR groupe sorafenib, 0.69; 95% CI = 0.5 - 0.87,  $p < 0.001$ ) [32]. De nombreuses molécules sont encore en cours d'étude. La chimiothérapie, l'hormonothérapie ou l'immunothérapie n'ont pas prouvé leur efficacité dans le traitement du CHC.

## Ouverture

Le CHC, se développant dans la plus grande majorité des cas chez des patients porteurs d'une hépatopathie sous-jacente parfois compliquée de cirrhose, a une évolution naturelle, après traitement curatif, avec un fort taux de récurrence. Aucun traitement adjuvant n'ayant fait ses preuves, la prise en charge du CHC doit se faire autour de ce risque de récurrence. Les traitements curatifs recommandés en cas de CHC BCLC-0 ou A sont la résection chirurgicale, la destruction focale par radiofréquence ou alcoolisation en cas d'impossibilité de chirurgie. Une résection large permet d'emporter, en plus de la tumeur, un environnement comportant de potentiels micronodules tumoraux non visibles à l'imagerie. Cependant, la nécessité de réalisation d'une large marge en parenchyme non tumoral peut impliquer la résection de branches portales ou sus-hépatiques compromettant ainsi la vascularisation hépatique et de fait rendant nécessaire le sacrifice d'une grande quantité de parenchyme. La conséquence étant que la quantité de parenchyme restant, selon sa taille et fonction résiduelle, en cas de récurrence, ne permettra pas la réalisation de résection complémentaire.

Devant la multitude de thérapies disponibles plus ou moins invasives et le risque élevé de récurrence, il paraîtrait licite de réaliser des chirurgies *a minima* en vue d'une préservation du parenchyme sain, d'éventuelles reprises chirurgicales en cas de récurrence et de la réalisation de destruction focale. Si la marge de 20mm est recommandée, il semble qu'elle soit souvent non respectée, au profit d'une marge de 10mm comme avancé dans de nombreuses études. L'intégration de la résection dans le cadre d'une stratégie multimodale, avec l'utilisation successive de toute la palette de traitements possibles, pourrait même faire discuter la possibilité de réaliser des marges <10mm sans impacter la survie [24, 33, 34]. L'étude suivante s'intéressera donc à l'impact de la marge chirurgicale dans la prise en charge du CHC sur la survie globale et sans récurrence, un seuil de 10mm ayant été retenu devant les différentes données de la littérature.

# IMPACT OF THE RESECTION MARGIN IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA SURGERY

## I. Introduction

Liver cancer represents the 6<sup>th</sup> cause of cancer in the world with 905,677 cases around the world in 2020 and the 3<sup>rd</sup> cause of cancer mortality in 2020 with an estimated number of 830,180 deaths [1]. Hepatocellular carcinoma (HCC) is the first cause of primary liver cancer (around 75% cases of all liver cancer).

Global management of HCC seems to be clear with international recommendations frequently edited [2, 3, 6, 35]. Hepatic resection is the curative treatment of choice for HCC in selected patient without cirrhosis or with compensated cirrhosis but her modalities are still controversial, especially regarding surgical margin. A complete evaluation has to be done by a multidisciplinary HCC team before determinate if the candidate is eligible for surgery. Hepatectomy is indicated when tumor is confined to the liver and if there is three or less tumors [2, 3, 6, 35]. It is estimated that, after selection, about 5-10% patients will be eligible for surgery [2]. Tumor size is not a limiting factor but the risk of vascular invasion and dissemination increases with diameter. However, recurrence rates of HCC after curative resection intent remains high from 50% at 3 years after surgery to 70%-100% at 5 years [12, 13, 22, 36, 37]. Those high levels of recurrence involve a need to match the perfect surgery for the patient to elaborate a strategy in case of recurrence. Mechanisms of recurrence include novel hepatocarcinogenesis in the remnant parenchyma, intrahepatic metastasis by means of portal venous invasion (distant metastasis or proximal macro and micrometastasis) [38–41]. Some studies proved that anatomical resection has to be done to improve overall survival (OS) and disease free survival (DFS) [20, 21, 33, 42–46] while others have proven that there is no statistical difference between anatomical and non-anatomical surgery for OS and DFS [36, 47–49]. Studies for margin

are motley with different thresholds. Some describe different minimal surgical margin [22, 23, 40, 49–54] to improve OS and DFS whereas others do not retain any macroscopic margin in selected patients [24, 33, 34, 55–58] and others contrast depending on the type of resection performed [59]. In literature, groups are often compared as narrow margin versus wide margin with a cut-off of 10mm [22–24, 49, 54]. This cut-off is often chosen due to a lack of patients with margin over than 20mm. The need of a wide surgical margin can involve a greater resection and sacrifice healthy parenchyma while it is not necessary. The preservation of healthy parenchyma could be part of the strategy in case of recurrence. Through this hypothesis we decided to find if a minimum margin is necessary to decide the type of hepatectomy and to prevent death and recurrence. The aim of this study was to assess if a wide surgical margin less than 10mm has the same results on OS and DFS than a margin equal or more than 10mm in eligible patients with HCC. Secondary outcomes evaluated co-variable associated with death or recurrence.

## II. Methods

All patients underwent hepatectomy for HCC between March 2004 and March 2019 at the Grenoble-Alpes University Hospital were included and retrospectively analyzed. Diagnosis of HCC was based on pre-operative biopsy or on radiological criteria (dynamic contrast-enhanced abdominal computed tomography or dynamic contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging) if an underlying cirrhosis was known [6]. Data were classified by clinical findings with sex, age, hepatoviral infection status, liver function, MELD [10], preoperative tumor marker level, etc. The operative's results were reviewed including the type of resection, length of surgery, pedicle ligation, associated gesture, etc. Histopathology for resected tumors were analyzed from anatomopathologists reports (resection margin defined as the shortest measured distance from the edge of tumor to the plane of liver transection, node status, tumor size, histologic grade as well-from moderately to poorly differentiated according to the World Health Organization (WHO) classification of tumors of the digestive system [60]). Post-operative data as morbidity, recurrence, and survival were retrospectively obtained from a local database. Population was separated in two groups,

distinguished by a 10mm margin threshold, one group with margin < 10mm and one group with margin ≥ 10mm.

### A. Surgical type

Surgery was done by laparoscopy or laparotomy depending on the tumor location, extent of the resection, patient's comorbidity and surgeon preference. Resection was performed using clamp crushing or ultrasonic cavitation device and thermofusion device [61]. Anatomical resection was defined as the complete removal of at least one Couinaud segment with the corresponding Glissonian pedicle isolation and then classified according to the Brisbane 2000 terminology [62]. Non-anatomical resection was defined as the removal of the tumor with a variable width margin of non-neoplastic parenchyma. During parenchymal transection, an intermittent Pringle maneuver may be done if necessary [63].

### B. Post-operative management

Depending of ASA score [64], surgical type and per-operative management, patients were admitted to intensive care unit. All patients were then hospitalized in a surgical hepatobiliary unit and a biological follow-up was done every 2 days during 5 days (day-1, day-3, day-5). Every adverse event or death within 90 days after surgery was ranked according to Clavien-Dindo score [65]. Bile leakage and posthepatectomy liver failure were defined according to the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) [66, 67].

### C. Follow-up

Patients were followed via clinical exam, AFP measurement in case of high rate before surgery and tomography or MRI every 3 months during 2 years after surgery and every 6 months after 2 years of follow-up. Recurrence was defined as the appearance of a new lesion with radiological criteria of HCC during follow-up and after discussion by the local multidisciplinary HCC team. In case of recurrence, a new strategy was discussed following international recommendation as new surgery, liver transplantation or radiofrequency ablation for very-early and early stage tumor and transcatheter arterial chemoembolization, systemic therapies or palliative support for intermediate, advanced and terminal stage

tumors. Some patients (local prospective randomized trial from 2005 to 2009) benefited a postoperative intra-arterial injection of (131) I-labeled lipiodol but without an overall or specific survival improvement.

#### D. Statistical analysis

The data were presented as mean  $\pm$  SD, or as median and interquartile ranges (IQR. i.e., 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles) for continuous variable and numbers and percentages for categorical variables. For comparison of groups, the t test, the  $\chi^2$  test, and the Fisher exact test were used as appropriate. The overall survival rates and disease-free survival rates after surgery were evaluated by the Kaplan-Meier method and compared by the stratified logrank test. Factors that were significantly associated with OS and DFS on univariate analysis were included in multivariate analysis performed using the Cox proportional hazards model except some variables due to missing data. OS was calculated from the time of liver resection to last follow-up or death of the patient. DFS was calculated from the time of liver resection to first recurrence or death or last follow-up. A difference with a  $p < 0.05$  was considered to be statistically significant. All statistical analyses were done with software Jamovi.org and IBM SPSS Statistics 28.0.0.0.

### III. Results

#### A. Preoperative and surgical characteristics

One hundred and eighty-nine patients were selected in the initial database (**Figure 1**). Median age was 68 years old [61; 73] with a majority of male gender (82%) (**Table 1**). Median ASA score was 2 [2; 3] with an important rate of patients with arterial hypertension (62%) and chronic hepatopathy (64%) represented by HVB and HVC infections, alcohol (62%) and fatty liver disease. The median MELD was 8 [7; 9]. Twenty-five patients had a preoperative treatment (5 percutaneous radiofrequency and/or 21 chemoembolization).

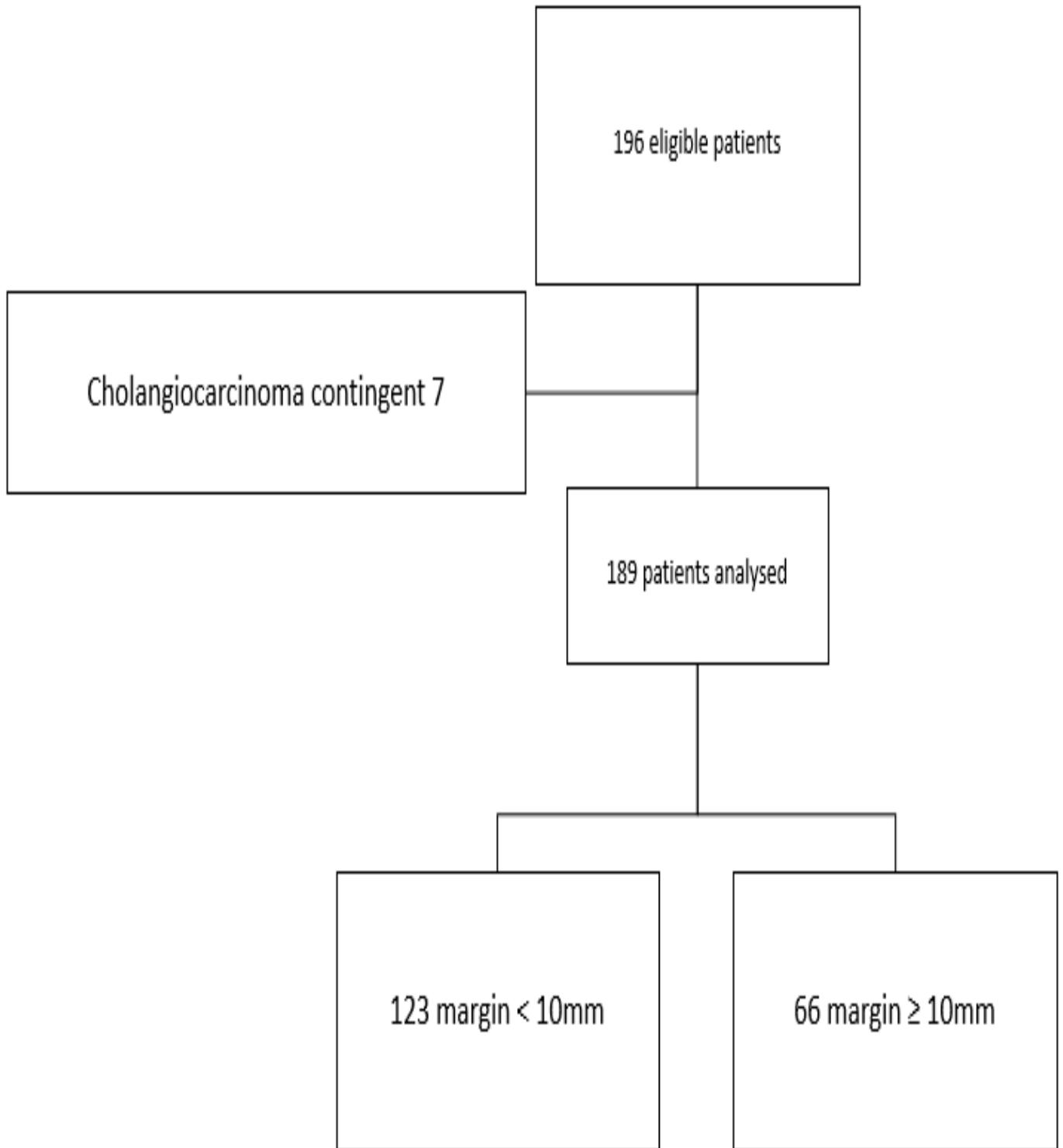


Figure 1- Flowchart

**Table 1 - Patients demographics.**

CHARACTERISTICS	Total n = 189	Margin < 10mm n=123 (65%)	Margin ≥ 10mm n=66 (35%)	P-value
Age (years), median (25 <sup>th</sup> percentile; 75 <sup>th</sup> percentile)	68 (61;73)	68 (60;73)	68 (63;71,8)	0.69
Gender – male	154 (82%)	107 (87%)	47 (71%)	<b>0.01</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) – mean (SD)	26.8 (5.4)	26.54 (4.89)	26.9 (5.89)	0.69
HTA	118 (62%)	74 (60%)	44 (67%)	0.31
ASA score median (25 <sup>th</sup> percentile, 75 <sup>th</sup> percentile)	2 (2;3)	2 (2;3)	2 (2;3)	0.85
Alcohol	117 (62%)	81 (66%)	36 (55%)	0.13
Dysmetabolic syndrome	62 (33%)	41 (33%)	21 (32%)	0.86
Hepatitis	55 (30%)	38 (31%)	17 (26%)	0.46
HVB carrier	26 (14%)	19 (15%)	7 (11%)	0.36
HVC carrier	37 (20%)	24 (20%)	13 (20%)	0.99
Chronic hepatopathy	121 (64%)	82 (67%)	39 (59%)	0.34
Preoperative treatment (RF, CEL)	25 (13%)	23 (19%)	2 (3%)	<b>0.002</b>
Elevated AFP (>10ug/l)	59 (31%)	36 (30%)	23 (35%)	0.60
AFP ug/L– mean (SD)	806 (4992)	1248 (6294)	79 (220)	0.19
INR – mean (SD)	1.1 (0.14)	1.1 (0.12)	1.1 (0.17)	0.64
Bilirubinemia umol/L – mean (SD)	14 (15)	15 (18)	12 (7)	0.15
Creatinemia level umol/L – mean (SD)	79 (32)	78 (18)	82 (49)	0,39
MELD - median (25 <sup>th</sup> percentile; 75 <sup>th</sup> percentile)	8 (7;9)	8 (7;9)	7 (7;9)	0.48
TP% – mean (SD)	88 (11)	88 (11)	89 (11)	0.53
Platelet level g/L – mean (SD)	192 (97)	184 (84)	205 (115)	0.20

One-hundred and ten patients had an anatomic resection and 79 had a non-anatomic resection (**Table 2**). The anatomical resections included, segmentectomy ( $n = 18$ ), bi-segmentectomy (VI-VII excluded) ( $n = 10$ ), left lateral sectionectomy ( $n = 26$ ), right trisectionectomy ( $n = 5$ ), right hepatectomy ( $n = 25$ ), right hepatectomy partially extended to IV ( $n = 11$ ), left hepatectomy ( $n = 9$ ), right posterior sectionectomy ( $n = 5$ ) and right anterior sectionectomy ( $n = 1$ ). The average length of surgery was 228 minutes (SD ± 88) and Pringle maneuver was used in 89 patients (47%) for a mean time of 30 minutes (SD ± 21). Total hepatic vascular exclusion was performed 6 times (3%). The ultrasonic cavitation device was used 113 times (60%).

## B. Postoperative data

One-hundred and one patients (53%) went to postoperative intensive care unit with a median length of stay of 1 day (1; 3) (**Table 2**). Surgical morbidity (as pleural effusion, abscess, biliary leakage, etc.) occurred in 40% patients with rates of biliary leakage at 5% and bleeding at 3%, while medical morbidity (as

pneumonia, pulmonary embolism, renal failure, etc.) occurred in 48% cases with rate of liver insufficiency at 1%. Global morbidity at 90 days was 57%. Seventy-three patients (39%) had Dindo-Clavien score I or II and 34 patients (18%) had Dindo-Clavien score III or IV. Median length of hospital stay was 10 days (7; 14). Five deaths (3%) occurred during the first 90 postoperative days.

**Table 2 - Perioperative and postoperative outcomes.**

CHARACTERISTICS	Total n = 189	Margin < 10mm n=123 (65%)	Margin ≥ 10mm n=66 (35%)	p-value
<b>PEROPEATIVE OUTCOMES</b>				
Length of surgery min – mean (SD)	228 (88)	241 (94)	203 (71)	<b>0.02</b>
Laparoscopy	44 (23%)	33 (27%)	11 (17%)	0.12
Conversion	22 (12%)	9 (7%)	13 (20%)	<b>0.01</b>
Laparotomy	123 (65%)	81(66%)	42 (64%)	0.76
Number of resected segment - median (25 <sup>th</sup> percentile; 75 <sup>th</sup> percentile)	2 (1;4)	2 (1;4)	2 (1;2)	<b>0.04</b>
Anatomical resection	110 (58%)	70 (57%)	40 (61%)	0.63
Multiple resections	6 (3%)	6 (5%)	0 (0%)	0.07
Pringle’s manevre	89 (47%)	62 (50%)	27 (41%)	0.20
Length of Pringle’s manevre – mean (SD)	30 (21)	29 (21)	32 (20)	
Total hepatic vascular exclusion	6 (3%)	4 (3%)	2 (3%)	0.93
Ultrasonic cavitation device	113 (60%)	77 (63%)	36 (55%)	0.58
Vascular resection	10 (5%)	7 (6%)	3 (5%)	0.74
Diaphragmatic resection	7 (4%)	5 (4%)	2 (3%)	0.72
<b>POSTOPERATIVE OUTCOMES</b>				
Post-op intensive care	101 (53%)	68 (55%)	33 (50%)	0.49
Length of stay intensive care – median (25 <sup>th</sup> percentile; 75 <sup>th</sup> percentile)	1 (1;3)	1 (1;3)	1 (1;3)	0.38
Surgical morbidity	75 (40%)	50 (41%)	25 (38%)	0.68
Biliary leakage	10 (5%)	9 (7%)	1 (2%)	0.09
Bleeding	5 (3%)	1 (1%)	4 (6%)	<b>0.03</b>
Medical morbidity	90 (48%)	53 (43%)	37 (56%)	0.10
Liver insufficiency	2 (1%)	2 (2%)	0 (0%)	0.30
Clavien Dindo - median (25 <sup>th</sup> percentile, 75 <sup>th</sup> percentile)	1 (0;2)	1 (0;2)	1 (0;2)	0.85
Clavien Dindo I or II	73 (39%)	45 (37%)	28 (42%)	0.43
Clavien Dindo III or IV	34 (18%)	24 (20%)	10 (15%)	0.46
Length of hospital stay days – median (25 <sup>th</sup> percentile; 75 <sup>th</sup> percentile)	10 (7;14)	9 (7;15)	10 (7;14)	0.46
Postop mortality	5 (3%)	4 (3%)	1 (2%)	0.48

### C. Anatomopathological data

The median tumoral size was 45.5mm (32; 75) with a total of 144 (76%) tumors over 3cm (**Table 3**). There was 16 (8.5%) cases with 2 or more HCC. The average margin was 7.01mm (SD  $\pm$  7.05) with respectively 23 pieces with margin from 0 to 1mm (13%), 166 pieces with margin  $\geq$  1mm (88%), 111 pieces with margin  $\geq$  5mm (59%), 66 pieces with margin  $\geq$  10mm (35%), 22 pieces with margin  $\geq$  15mm (12%) and 13 pieces with margin  $\geq$  20mm (7%). Peritumoral capsule was present in 79% cases, microvascular tumoral embolism was present in 43% cases, vascular invasion in 4% cases and positive peripherals satellites nodes status in 46% cases. The median number of nodes was 2 [1; 4].

**Table 3 - Anatomopathological outcomes.**

CHARACTERISTICS	Total n = 189	Margin < 10mm n=123 (65%)	Margin $\geq$ 10mm n=66 (35%)	p-value
Normal liver (A0, F0)	31 (16%)	19 (15%)	12 (18%)	0.63
Tumoral grade				0.70
poorly differentiated	29 (17%)	19 (17%)	10 (16%)	
moderately differentiated	121(69%)	75 (68%)	46 (73%)	
well differentiated	24 (14%)	17 (15%)	7 (11%)	
Tumoral size mm – median (25 <sup>th</sup> Percentile; 75 <sup>th</sup> percentile)	45.5 (32; 75)	50 (31,5; 80)	45 (35; 60)	0.22
Tumor > 3cm	144 (76%)	93 (76%)	51 (77%)	0.66
>1 tumor	16 (9%)	11 (9%)	5 (8%)	0.75
Positive resection margin	16 (9%)	16 (13%)	0	<b>0.002</b>
Margin mm – mean (SD)	7.01 (7.05)	3.2 (2.7)	14.2 (7.1)	<b>&lt;0.001</b>
Tumoral capsula	149 (79%)	98 (80%)	51 (77%)	0.89
Invasion of tumoral capsula	60 (32%)	38 (31%)	22 (33%)	0.89
Microvascular tumoral embolism	82 (43%)	56 (45%)	26 (39%)	0.39
Vascular invasion	8 (4%)	6 (5%)	2 (3%)	0.55
Nodes	86 (45%)	57 (46%)	29 (44%)	0.77
Number of nodes - median (25 <sup>th</sup> percentile; 75 <sup>th</sup> percentile)	2 (1;4)	2 (1;5)	2 (1;4)	0.31

#### D. Margin impact

One hundred and twenty patients had a margin < 10mm and 66 had a margin  $\geq$  10mm. All characteristics previously cited were comparable between those two populations except for sex ( $p = 0.01$ ), preoperative treatment ( $p = 0.002$ ), length of surgery ( $p = 0.02$ ), conversion ( $p = 0.04$ ) and bleeding ( $p = 0.03$ ) (**Table 1, Table 2, Table 3, Table 6**). Those results are due to sampling fluctuations.

The 1, 3 and 5-year overall survival rates were 92%, 74% and 59% respectively for the group with margin < 10mm; and 95%, 85% and 59% for the group with margin  $\geq$  10mm ( $p = 0.11$ ) (**Figure 2**). The 1, 3 and 5-year disease free survival rates were 68%, 43% and 30% respectively for the group with margin < 10mm; and 74%, 47% and 34% for the group with margin  $\geq$  10mm ( $p = 0.71$ ) (**Figure 3**).

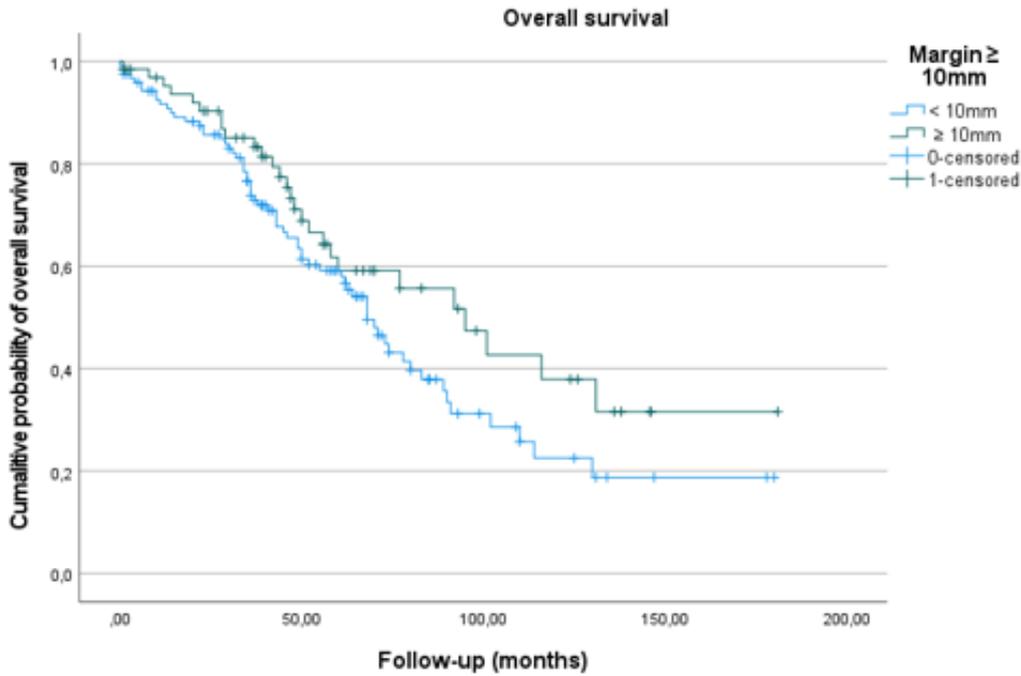


Figure 2 - Kaplan-Meier curve showing overall survival of hepatocellular carcinoma patients underwent surgery according to wide surgical margin ( $p = 0.11$ )

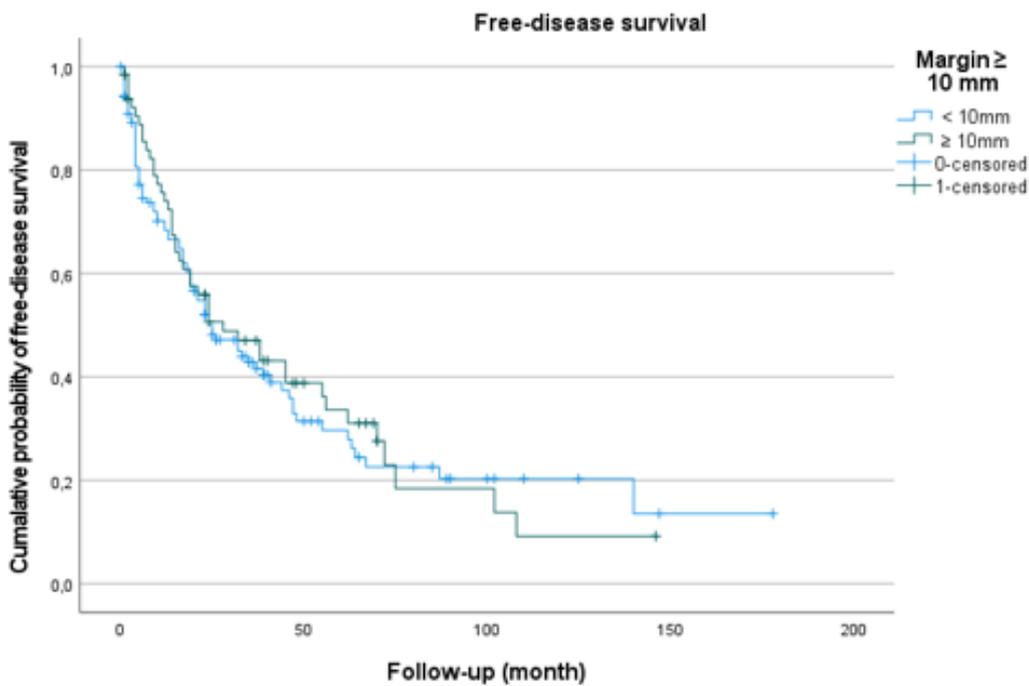


Figure 3 - Kaplan-Meier curve showing disease free survival of hepatocellular carcinoma patient underwent surgery according to wide surgical margin ( $p = 0.71$ ).

## E. Co-variable associated with survival

On univariate analysis, presence of nodes was associated with a risk of death [HR 1.59 CI 95% (1.04; 2.44),  $p = 0.03$ ] with a higher risk depending the number of nodes [HR 1.03 CI 95% (1.01; 1.04),  $p = 0.01$ ]. Presence of microvascular tumoral embolism was also associated with a risk of death [HR 1.58 CI 95% (1.05; 2.39),  $p = 0.03$ ]. At the opposite, presence of tumoral capsula was a protective factor of death [HR 0.61 CI 95% (0.37; 1.00),  $p = 0.05$ ]. Regarding the risk of recurrence, presence of nodes was also associated with a higher risk [HR 1.96 CI 95% (1.35; 2.84),  $p < 0.001$ ], as the number of nodes [HR 1.03 CI 95% (1.01; 1.04),  $p = 0.002$ ] and microvascular tumoral embolism [HR 1.75 CI 95% (1.22; 2.51),  $p = 0.002$ ]. Sub-groups analysis for margin  $\geq 1\text{mm}$ ,  $\geq 5\text{mm}$ ,  $\geq 10\text{mm}$ ,  $\geq 15\text{mm}$  and  $\geq 20\text{mm}$  did not find any increased risk of death or recurrence depending on the width of the margin (**Table 4, Table 5**). Performing an anatomic resection was not associated with an increased or decreased risk of death [HR 0.79 CI 95% (0.52; 1.19),  $p = 0.25$ ] and recurrence [HR 1.06 CI 95% (0.74; 1.52),  $p = 0.74$ ].

Data associated with a significant associated risk of death or recurrence on univariate analysis were analyzed on a multivariate analysis. Anatomic resection, in accordance to previous studies, was also analyzed. The only significant risk factor of death and recurrence was presence of microvascular tumoral embolism [HR 1.81 CI 95% (1.18; 2.76),  $p = 0.01$ ] and [HR 2.14 CI 95% (1.15; 3.16),  $p < 0.001$ ] respectively. Performing anatomic resection was not associated with an increased or decreased risk of death [HR 0.66 CI 95% (0.43; 1.02),  $p = 0.06$ ]. Presence of tumor capsula was a protective factor of recurrence [HR 0.49 CI 95% (0.31; 0.78),  $p = 0.003$ ]. Sub-groups analysis for different range of margin did not find any increased risk of death or recurrence too.

**Table 4 - Margins thresholds associated with overall survival in 189 consecutive HCC patients.**

	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	HR	<i>p</i>	HR	<i>p</i>
<b>Continuous margin</b>				
Continuous margin	0.99 (0.96, 1.02)	0.63	0.98 (0.94, 1.01)	0.15
Continuous margin ≥ 1mm	0.73 (0.47, 1.14)	0.17		
Continuous margin ≥ 5mm	1.01 (0.67, 1.53)	0.96		
Continuous margin ≥ 10mm	0.70 (0.44, 1.08)	0.11		
Continuous margin ≥ 15mm	0.83 (0.44, 1.58)	0.58		
Continuous margin ≥ 20mm	1.09 (0.48, 2.50)	0.84		
<b>Classed margin</b>				
Margin ≥ 1mm	0.72 (0.37, 1.42)	0.35	1.01 (0.50, 2.06)	0.97
Margin ≥ 5mm	1.18 (0.61, 2.31)	0.62	1.12 (0.55, 2.28)	0.76
Margin ≥ 10mm	0.66 (0.32, 1.38)	0.27	0.64 (0.30, 1.38)	0.25
Margin ≥ 15mm	0.57 (0.20, 1.59)	0.28	0.77 (0.25, 2.31)	0.64
Margin ≥ 20mm	0.91 (0.34, 2.39)	0.84	0.72 (0.25, 2.04)	0.53

## F. Follow-up

Median follow-up was 45 months [26; 68] with an overall rate of recurrence at 65%, median time before recurrence was 22 months [IQ 5; 26] (**Table 6**). Disease free survival at 1, 3 and 5 years was 70%, 44% and 31% respectively. Hepatic recurrence occurred in 57% cases. A total of 92 patients (49%) were dead at last news with an OS at 1, 3 and 5 years was 93%, 78% and 59% respectively.

**Table 5 - Margins thresholds associated with disease free survival in 189 consecutive HCC patients.**

	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	HR	<i>p</i>	HR	<i>p</i>
<b>Continuous margin</b>				
Continuous margin	0.98 (0.96, 1.01)	0.19	0.98 (0.95, 1.01)	0.12
Continuous margin ≥ 1mm	0.95 (0.63, 1.45)	0.82		
Continuous margin ≥ 5mm	0.80 (0.56, 1.14)	0.22		
Continuous margin ≥ 10mm	0.93 (0.64, 1.35)	0.71		
Continuous margin ≥ 15mm	0.67 (0.38, 1.19)	0.17		
Continuous margin ≥ 20mm	0.60 (0.26, 1.36)	0.22		
<b>Classed margin</b>				
Margin ≥ 1mm	0.85 (0.47, 1.52)	0.58	1.02 (0.55, 1.88)	1.88
Margin ≥ 5mm	0.66 (0.35, 1.23)	0.19	0.79 (0.42, 1.51)	0.48
Margin ≥ 10mm	0.86 (0.47, 1.58)	0.63	1.00 (0.54, 1.85)	0.99
Margin ≥ 15mm	0.62 (0.25, 1.51)	0.29	0.96 (0.38, 2.41)	0.93
Margin ≥ 20mm	0.48 (0.19, 1.23)	0.13	0.40 (0.15, 1.00)	0.08

**Table 6 - Follow-up.**

CHARACTERISTICS	Total n = 189	Margin < 10mm n=123 (65%)	Margin ≥ 10mm n=66 (35%)	p-value
Median follow-up (25 <sup>th</sup> percentile; 75 <sup>th</sup> percentile)	45 (26;68)	43 (26;66)	46 (27;70)	0.29
Recidival	123 (65%)	79 (64%)	44 (67%)	0.74
Time before recurrence (months) – median (25 <sup>th</sup> percentile; 75 <sup>th</sup> percentile)	15 (5;26)	14.5 (4;25)	15.0 (7.5;33)	0.25
Early recidival (≤ 24 months)	88 (72%)	57 (72%)	31 (71%)	0.91
Hepatic recurrence	108 (57%)	70 (57%)	38 (58%)	0.92
Distance recurrence	55 (29%)	39 (32%)	16 (24%)	0.46
Liver transplant	15 (8%)	9 (7%)	6 (9%)	0.67
Dead at last news	92 (49%)	65 (48%)	27 (41%)	0.12
Time before death months – median (25 <sup>th</sup> percentile; 75 <sup>th</sup> percentile)	43 (23;67)	42 (23;68)	46.5 (28;60)	0.50

## IV. Discussion

This study showed that there was no difference in OS and DFS on the 189 resected HCC patient between RM < 10mm and  $\geq$  10mm groups ( $p = 0.11$  and  $p = 0.71$ , respectively). These results are in accordance with Poon & al [24], Lee & al [33] and Kobayashi & al [34]. Groups were the same except for 6 clinicopathological factors (gender [ $p = 0.01$ ], preoperative treatment [ $p = 0.002$ ], operative time [ $p = 0.02$ ], conversion [ $p = 0.01$ ], number of resected Couinaud's segment [ $p = 0.04$ ] and postoperative bleeding [ $p = 0.03$ ]). Anatomical resection was not associated with an increase overall survival or decrease recurrence. A propensity score analysis must be carried out in order to reinforce or contradict this result as describe by Ishii & al [46], he described that, after propensity score-matched pairs, anatomical resection improve overall survival but only on the univariate analysis. Those results are in favor to respect only a R0 margin if it is necessary. In case of a risk of exposure of vessels or bile duct due to a wide margin, a thinner margin can be choosen to avoid a major hepatectomy.

We tried to find if factors were associated with an increase or decrease risk of recurrence and death. One factor, presence of tumor capsula, was significantly associated with a decrease risk of recurrence [HR 0.49 CI 95% (0.31; 0.78),  $p = 0.003$ ] according to previous investigations [37, 51, 54, 68].

An increased risk of recurrence or death was associated with presence [recurrence - HR 1.96,  $p < 0.001$  / death – HR 1.59,  $p = 0.03$ ] and number of peripherals satellites nodes in the surrounding non tumoral parenchyma. These results are consistent with those reported by other investigators [21, 22, 33, 47, 53]. Lee & al [33], described an increased risk of recurrence in case of positive node (HR 3.13,  $p = 0.003$ ). Hasegawa & al [21], described a decreased risk of death and recurrence in case of absence of cancer spread (microscopic vascular invasion and/or intrahepatic metastasis) with HR 0.43 [CI 95% (0.25, 0.74),  $p = 0.002$ ].

Shi & al [40] recommended a margin of 10mm for HCCs  $\leq$  3cm, a distal (following the portal blood flow) margin of 20mm and a proximal margin of 10mm for HCCs > 3cm. The distance of spread of the tumor

satellite micronodules ranged from 0.10 to 0.80 cm while intravascular micrometastases ranged from 0.05 to 6.10 cm from the primary tumor. Zhou & al [38] reported that the minimal length of resection margin is 6mm to achieve 100% micrometastasis clearance in the surrounding liver tissue of HCC patients without macroscopic tumor thrombi or macrosatellites. Presence of microvascular tumoral embolism was also associated, in the univariate and multivariate analyses, with a higher risk of death and recurrence. Lei & al [69] proposed a nomogram for preoperative estimation of microvascular invasion (MVI) risk in Hepatitis B Virus-related HCC including 7 preoperative risk factors (serum AFP level, HBV DNA load, platelet count, and typical dynamic pattern, tumor number, tumor diameter and tumor capsula at imaging). This nomogram could be adapted and used in the western population. However, in the present study, serum AFP level was not associated with a higher risk of recurrence. By combining the nomogram previously presented and adapted to a western population and by referring to the results of this study and based on previous studies, a margin of 10mm would be adapted to the selected patients. In contrast, if the risk of major hepatectomy is present, the resection may only be attached to a resection in healthy parenchyma without significant associated margin.

Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma is a rare subtype of primary hepatic malignancies, they were excluded from the study because of a worse prognosis than HCC with an overall 1, 3 and 5- year survival rates of 53%, 26% and 12% respectively [70, 71].

This study showed an overall survival at 1, 3 and 5 years of 93%, 78% and 59% respectively and a disease free survival at 1, 3 and 5 years of 70%, 44% and 31% respectively. Those results are according to literature [12, 22, 36, 37]. Median follow-up was 45 months with a median time for recurrence of 15 months. If respecting a margin  $\geq 10$ mm during surgery involved biliary duct or vessels which could lead to the sacrifice of a large amount of healthy parenchyma, focusing on the surgical margin should not be the surgeon's main priority. The priority is to evaluate the risk of recurrence and organize the multimodal medical care in association with radiologists, hepatologists and liver surgeons.

This study has several limits. First, analyze was based on retrospective cohort with lost of follow-up. Patients with a positive margin where included in the analysis, it can be seen as a limit or as a power because patient with a positive margin were included in the < 10mm group. Patient with multifocal but resectable tumor were included, the minimal margin was retained. Twenty-three patients (19%) in the margin < 10mm group *versus* 2 (3%) in the margin  $\geq$  group had a preoperative treatment ( $p = 0.002$ ), it can impact survival.

## V. Conclusion

The prevalence of HCC is constantly increasing, with an evolution of multimodal transversal management. Surgical resection, in eligible patients, retains an important place in management, particularly in curative treatment. The ideal, anatomical resection with ideal minimum margins between 10 and 20mm can be tricky or even impossible. The main short and medium term risk is tumor recurrence in the remaining liver parenchyma. We have demonstrated that, at the time of multimodal management of HCC, the oncological results (overall survival or without recurrence) are equivalent in the case of resection without a healthy margin (< 10mm) compared to an "ideal" resection margin  $\geq$  10mm. The benefit of a margin  $\geq$  10mm seems more prognostic than therapeutic.

THESE SOUTENUE PAR : Ulysse ONDE

TITRE :

MARGE CHIRURGICALE ET SURVIE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CARCINOME HEPATOCELLULAIRE

CONCLUSION :

La prévalence du Carcinome Hépatocellulaire (CHC) est en constante augmentation, avec une évolution de la prise en charge transversale multimodale. La résection chirurgicale, chez les patients éligibles, garde une place importante dans la prise en charge, notamment en traitement à visée curative. La résection idéale, anatomique avec des marges minimales idéales comprises entre 1 et 2 cm peut-être délicate voire impossible. Le principal risque à court et moyen terme étant la récurrence tumorale dans le parenchyme hépatique restant. Nous avons démontré que, à l'heure de la prise en charge multimodale du CHC, les résultats oncologiques sont équivalents en cas de résection sans marge saine (<10mm) par rapport à une résection « idéale » avec une marge  $\geq 10$ mm. L'intérêt du respect d'une marge d'au moins 10mm semble donc plus pronostique que thérapeutique.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 28/09/2024

LE DOYEN



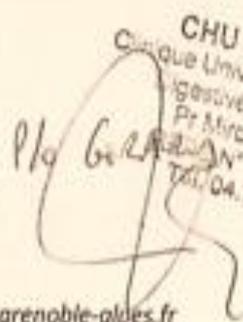
Pr. Patrice MORAND

Pour le Président  
et par délégation

Le Doyen de Médecine  
Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. Mircea CHIRICA



CHU de Grenoble  
Clinique Universitaire de Chirurgie  
Digestive et de l'Urgence  
Pr. Mircea CHIRICA  
N° 10001825143  
Tél. 04.78.76.82.79

Service des thèses : [medecine-these@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:medecine-these@univ-grenoble-alpes.fr)

## References

1. International Agency for Research on Cancer. (2021). Récupéré sur World Health Organization: <https://gco.iarc.fr/today/>
2. Forner A, Reig M, Bruix J (2018) Hepatocellular carcinoma. *The Lancet* 391:1301–1314. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30010-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-2)
3. Villanueva A (2019) Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 380:1450–1462. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1713263>
4. Dasgupta P, Henshaw C, Youlden DR, et al (2020) Global Trends in Incidence Rates of Primary Adult Liver Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol* 10:171. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00171>
5. Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, et al (2019) From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 16:411–428. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0145-7>
6. European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (2012) EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 56:908–943. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.001>
7. Singal A, Volk ML, Waljee A, et al (2009) Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 30:37–47. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04014.x>
8. Llovet J, Brú C, Bruix J (1999) Prognosis of Hepatocellular Carcinoma: The BCLC Staging Classification. *Semin Liver Dis* 19:329–338. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1007122>
9. Child CG, Turcote JG (1964) Child CG, Turcotte JG (1964) Surgery and portal hypertension. *The liver and portal hypertension*. Saunders, Philadelphia, pp 50–64. pp 50-64
10. Kamath P (2001) A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 33:464–470. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.22172>
11. Young J, Badgery-Parker T, Dobbins T, et al (2015) Comparison of ECOG/WHO Performance Status and ASA Score as a Measure of Functional Status. *Journal of Pain and Symptom Management* 49:258–264. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2014.06.006>
12. Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, et al (2015) Recurrence of Hepatocellular Cancer After Resection: Patterns, Treatments, and Prognosis. *Annals of Surgery* 261:947–955. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000710>
13. Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, et al (1993) Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol* 9:298–304. <https://doi.org/10.1002/ssu.2980090404>
14. Hackl C, Schlitt HJ, Renner P, Lang SA (2016) Liver surgery in cirrhosis and portal hypertension. *WJG* 22:2725. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i9.2725>
15. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, et al (2015) Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 61:526–536. <https://doi.org/10.1002/hep.27431>
16. Ho K-M, Cheng K-C, Chan FK-M, Yeung Y-P (2021) Laparoscopic hepatectomy versus open hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A propensity case-matched analysis of the long-term survival. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg* 25:1–7. <https://doi.org/10.14701/ahbps.2021.25.1.1>
17. Chen K, Pan Y, Zhang B, et al (2018) Laparoscopic versus Open Surgery for Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis of High-Quality Case-Matched Studies. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2018:1–15. <https://doi.org/10.1155/2018/1746895>
18. Han H-S, Shehta A, Ahn S, et al (2015) Laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma: Case-matched study with propensity score matching. *Journal of Hepatology* 63:643–650. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.005>

19. (2010) Laparoscopic vs Open Hepatic Resection for Benign and Malignant Tumors: An Updated Meta-analysis. *Arch Surg* 145:1109. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2010.227>
20. Regimbeau J-M, Kianmanesh R, Farges O, et al (2002) Extent of liver resection influences the outcome in patients with cirrhosis and small hepatocellular carcinoma. *Surgery* 131:311–317. <https://doi.org/10.1067/msy.2002.121892>
21. Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H, et al (2005) Prognostic Impact of Anatomic Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgery* 242:252–259. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000171307.37401.db>
22. Shi M, Guo R-P, Lin X-J, et al (2007) Partial Hepatectomy With Wide Versus Narrow Resection Margin for Solitary Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Randomized Trial. *Annals of Surgery* 245:36–43. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000231758.07868.71>
23. Zhong F-P, Zhang Y-J, Liu Y, Zou S-B (2017) Prognostic impact of surgical margin in patients with hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Medicine* 96:e8043. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000008043>
24. Poon RT-P, Fan S-T, Ng IO-L, Wong J (2000) Significance of Resection Margin in Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma: A Critical Reappraisal. *Annals of Surgery* 231:544–551. <https://doi.org/10.1097/00000658-200004000-00014>
25. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al (2015) Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology* 16:1344–1354. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00198-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00198-9)
26. Agence de la biomédecine Agence de la biomédecine - [https://rams.agence-biomedecine.fr/sites/default/files/pdf/2020-09/RAMS\\_Greffe\\_Hepatique\\_2019\\_DEF.pdf](https://rams.agence-biomedecine.fr/sites/default/files/pdf/2020-09/RAMS_Greffe_Hepatique_2019_DEF.pdf)
27. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al (1996) Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med* 334:693–700. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603143341104>
28. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, et al (2010) Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Journal of Hepatology* 52:380–388. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.12.004>
29. Llovet J (2003) Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 37:429–442. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50047>
30. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, et al (2016) Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data: Lencioni et al. *Hepatology* 64:106–116. <https://doi.org/10.1002/hep.28453>
31. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, et al (2017) Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 18:1624–1636. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30683-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30683-6)
32. Llovet JM, Hilgard P, de Oliveira AC, et al (2008) Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *n engl j med* 13
33. Lee J-W, Lee Y-J, Park K-M, et al (2016) Anatomical Resection But Not Surgical Margin Width Influence Survival Following Resection for HCC, A Propensity Score Analysis. *World J Surg* 40:1429–1439. <https://doi.org/10.1007/s00268-016-3421-5>
34. Kobayashi N, Aramaki O, Midorikawa Y, et al (2020) Impact of marginal resection for hepatocellular carcinoma. *Surg Today* 50:1471–1479. <https://doi.org/10.1007/s00595-020-02029-z>
35. Kudo M, Kawamura Y, Hasegawa K, et al (2021) Management of Hepatocellular Carcinoma in Japan: JSH Consensus Statements and Recommendations 2021 Update. *Liver Cancer* 10:181–223. <https://doi.org/10.1159/000514174>
36. Marubashi S, Gotoh K, Akita H, et al (2015) Anatomical *versus* non-anatomical resection for hepatocellular carcinoma. *British Journal of Surgery* 102:776–784. <https://doi.org/10.1002/bjs.9815>
37. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, et al (2003) Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma on Cirrhosis: Univariate and Multivariate Analysis of Risk Factors for Intrahepatic Recurrence. *Annals of Surgery* 237:536–543. <https://doi.org/10.1097/01.SLA.0000059988.22416.F2>

38. Zhou X-P (2007) Micrometastasis in surrounding liver and the minimal length of resection margin of primary liver cancer. *WJG* 13:4498. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i33.4498>
39. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, et al (2003) Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Journal of Hepatology* 38:200–207. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(02\)00360-4](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(02)00360-4)
40. Shi M, Zhang C-Q, Zhang Y-Q, et al (2004) Micrometastases of Solitary Hepatocellular Carcinoma and Appropriate Resection Margin. *World Journal of Surgery* 28:376–381. <https://doi.org/10.1007/s00268-003-7308-x>
41. Park JH, Koh KC, Choi MS, et al (2006) Analysis of risk factors associated with early multinodular recurrences after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *The American Journal of Surgery* 192:29–33. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2005.11.010>
42. Imamura H, Matsuyama Y, Miyagawa Y, et al (2002) Prognostic significance of anatomical resection and des- $\gamma$ -carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma. *British Journal of Surgery* 86:1032–1038. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1999.01185.x>
43. Moris D, Tsilimigras DI, Kostakis ID, et al (2018) Anatomic versus non-anatomic resection for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology* 44:927–938. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.04.018>
44. Wang C, Zhang BH, Zhang BX, Chen XP (2018) Anatomical resection versus limited non-anatomical resection for solitary hepatocellular carcinoma (HCC): A retrospective study of 1515 cases. *HPB* 20:S405–S406. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.06.2731>
45. Tan Y, Zhang W, Jiang L, et al (2017) Efficacy and safety of anatomic resection versus nonanatomic resection in patients with hepatocellular carcinoma: A systemic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 12:e0186930. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186930>
46. Ishii M (2014) Propensity score analysis demonstrated the prognostic advantage of anatomical liver resection in hepatocellular carcinoma. *WJG* 20:3335. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i12.3335>
47. Tomimaru Y, Eguchi H, Marubashi S, et al (2012) Equivalent Outcomes After Anatomical and Non-anatomical Resection of Small Hepatocellular Carcinoma in Patients with Preserved Liver Function. *Dig Dis Sci* 57:1942–1948. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2114-7>
48. Feng X, Su Y, Zheng S, et al (2017) A double blinded prospective randomized trial comparing the effect of anatomic versus non-anatomic resection on hepatocellular carcinoma recurrence. *HPB* 19:667–674. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.04.010>
49. Tsilimigras DI, Sahara K, Moris D, et al (2020) Effect of Surgical Margin Width on Patterns of Recurrence among Patients Undergoing R0 Hepatectomy for T1 Hepatocellular Carcinoma: An International Multi-Institutional Analysis. *J Gastrointest Surg* 24:1552–1560. <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04275-0>
50. Nara S, Shimada K, Sakamoto Y, et al (2012) Prognostic impact of marginal resection for patients with solitary hepatocellular carcinoma: Evidence from 570 hepatectomies. *Surgery* 151:526–536. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2011.12.002>
51. Nitta H, Allard M-A, Sebahg M, et al (2021) Ideal Surgical Margin to Prevent Early Recurrence After Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma. *World J Surg* 45:1159–1167. <https://doi.org/10.1007/s00268-020-05881-9>
52. Shi F, Zhou Z, Huang X, et al (2019) Is anatomical resection necessary for early hepatocellular carcinoma? A single institution retrospective experience. *Future Oncology* 15:2041–2051. <https://doi.org/10.2217/fon-2019-0117>
53. Lai ECS, Choi TK, Wong J (1991) Hepatectomy for large hepatocellular carcinoma: The optimal resection margin. *hepatocellular carcinoma* 15:5
54. Chen M-F, Tsai H-P, Jeng L-B, et al (2003) Prognostic Factors after Resection for Hepatocellular Carcinoma in Noncirrhotic Livers: Univariate and Multivariate Analysis. *World Journal of Surgery* 27:443–447. <https://doi.org/10.1007/s00268-002-6708-7>

55. Jeng K-S, Jeng W-J, Sheen I-S, et al (2013) Is less than 5 mm as the narrowest surgical margin width in central resections of hepatocellular carcinoma justified? *The American Journal of Surgery* 206:64–71. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2012.06.010>
56. Yoshida Y, Kanematsu T, Matsumata T, et al (1989) Surgical Margin and Recurrence After Resection of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis: Further Evaluation of Limited Hepatic Resection. *Annals of Surgery* 209:297–301. <https://doi.org/10.1097/00000658-198903000-00008>
57. Sasaki K, Matsuda M, Ohkura Y, et al (2013) Minimum resection margin should be based on tumor size in hepatectomy for hepatocellular carcinoma in hepatoviral infection patients: Base resection margin on tumor size. *Hepatol Res* 43:1295–1303. <https://doi.org/10.1111/hepr.12079>
58. Lee K-T, Wang S-N, Su R-W, et al (2012) Is wider surgical margin justified for better clinical outcomes in patients with resectable hepatocellular carcinoma? *Journal of the Formosan Medical Association* 111:160–170. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2011.02.002>
59. Aoki T, Kubota K, Hasegawa K, et al (2019) Significance of the surgical hepatic resection margin in patients with a single hepatocellular carcinoma. *British Journal of Surgery* 107:113–120. <https://doi.org/10.1002/bjs.11329>
60. Jabbour TE, Lagana SM, Lee H (2019) Update on hepatocellular carcinoma: Pathologists' review. *WJG* 25:1653–1665. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i14.1653>
61. Poon RTP (2007) Current techniques of liver transection. *HPB* 9:166–173. <https://doi.org/10.1080/13651820701216182>
62. Strasberg SM (2005) Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 12:351–355. <https://doi.org/10.1007/s00534-005-0999-7>
63. Belghiti J, Noun R, Malafosse R, et al (1999) Continuous Versus Intermittent Portal Triad Clamping for Liver Resection: A Controlled Study. *Annals of Surgery* 229:369–375. <https://doi.org/10.1097/00000658-199903000-00010>
64. Magi E (1997) ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *British Journal of Anaesthesia* 78:228. <https://doi.org/10.1093/bja/78.2.228>
65. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A (2004) Classification of Surgical Complications: A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Annals of Surgery* 240:205–213. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>
66. Koch M, Garden OJ, Padbury R, et al (2011) Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: A definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery* 149:680–688. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.12.002>
67. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, et al (2011) Posthepatectomy liver failure: A definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery* 149:713–724. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.10.001>
68. Laurent C, Blanc JF, Nobili S, et al (2005) Prognostic Factors and Longterm Survival after Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma Originating from Noncirrhotic Liver. *Journal of the American College of Surgeons* 201:656–662. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2005.05.027>
69. Lei Z, Li J, Wu D, et al (2016) Nomogram for Preoperative Estimation of Microvascular Invasion Risk in Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma Within the Milan Criteria. *JAMA Surg* 151:356. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2015.4257>
70. Wang A-Q (2016) Combined hepatocellular cholangiocarcinoma: Controversies to be addressed. *WJG* 22:4459. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i18.4459>
71. Schizas D, Mastoraki A, Routsis E, et al (2020) Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: An update on epidemiology, classification, diagnosis and management. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International* 19:515–523. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2020.07.004>

# Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

“ 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.

”

# IMPACT DE LA MARGE DE RESECTION DANS LA CHIRURGIE POUR CARCINOME HEPATOCELLULAIRE

**Contexte :** La prise en charge chirurgicale du carcinome hépatocellulaire (CHC) représente un enjeu majeur dans la prise en charge multimodale d'un patient atteint d'un CHC. Les modalités de chirurgie restent très controversées en particulier concernant la marge chirurgicale minimale nécessaire.

**Objectif :** Evaluer l'impact d'une marge chirurgicale péri-tumorale en tissu sain  $< 10\text{mm}$  ou  $\geq 10\text{mm}$  sur la **survie sans maladie** et la **survie globale**.

**Matériel et Méthodes :** Étude observationnelle rétrospective monocentrique au sein du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble Alpes, entre 2004 et 2019 incluant tous les patients ayant bénéficié d'une première chirurgie de résection hépatique pour CHC avéré. Une résection anatomique ou non anatomique était réalisée en fonction de la localisation de la ou des tumeurs ainsi que du terrain sous-jacent. Les données préopératoires, peropératoires et postopératoires ont été extraites d'une base de données locale.

**Résultats :** 189 patients ont été opérés entre 2004 et 2019. La survie sans maladie à 1, 3 et 5 ans était de 70%, 44% et 31%. La survie globale à 1, 3 et 5 ans était de 93%, 78% et 59% respectivement. 123 patients ont bénéficié d'une chirurgie avec des marges  $< 10\text{mm}$  et 66 patients ont bénéficié d'une chirurgie avec des marges  $\geq 10\text{mm}$  à l'examen anatomopathologique. Il n'existe pas de différence statistique sur la survie globale ( $p = 0.110$ ) et sans maladie ( $p = 0.710$ ) entre les deux groupes. Les analyses univariée et multivariée ne retiennent pas la marge chirurgicale comme facteur de risque de récurrence ou de décès. La résection anatomique n'est pas non plus retenue comme facteur protecteur. La présence d'une capsule tumorale est protectrice de récurrence [HR 0.49,  $p = 0.003$ ]. La présence d'embolus tumoraux microvasculaires est un facteur de risque de récurrence [HR 2.14,  $p < 0.001$ ] et de décès [HR 1.81,  $p = 0.01$ ].

**Conclusion :** La prévalence du CHC est en constante augmentation, avec une évolution de la prise en charge transversale multimodale. La résection chirurgicale, chez les patients éligibles, garde une place importante dans la prise en charge, notamment en traitement à visée curative. La résection idéale, anatomique avec des marges minimales idéales comprises entre 1 et 2cm peut-être délicate voire impossible. Le principal risque à court et moyen terme étant la récurrence tumorale dans le parenchyme hépatique restant. Nous avons démontré que, à l'heure de la prise en charge multimodale du CHC, les résultats oncologiques (survie globale ou sans récurrence) sont équivalents en cas de résection sans marge saine ( $< 10\text{mm}$ ) par rapport à une résection « idéale » avec une marge  $\geq 10\text{mm}$ . L'intérêt du respect d'une marge d'au moins 10mm semble donc plus pronostique que thérapeutique.

**Mots clés :** Carcinome hépatocellulaire, CHC, marges, chirurgie, survie sans maladie, survie globale.