



**HAL**  
open science

# Facteurs pronostiques cliniques, biologiques et radiologiques chez les patients présentant un carcinome hépatocellulaire traités par chimio-embolisation intra-artérielle

Estelle Rebillard

► **To cite this version:**

Estelle Rebillard. Facteurs pronostiques cliniques, biologiques et radiologiques chez les patients présentant un carcinome hépatocellulaire traités par chimio-embolisation intra-artérielle. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03586895

**HAL Id: dumas-03586895**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03586895v1>**

Submitted on 24 Feb 2022

**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.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Par

REBILLARD Estelle

Présentée et soutenue publiquement le 20 octobre 2021

FACTEURS PRONOSTIQUES CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES  
CHEZ LES PATIENTS PRESENTANT UN CARCINOME HEPATOCELLULAIRE  
TRAITES PAR CHIMIO-EMBOLISATION INTRA-ARTERIELLE

Directeur de thèse : Monsieur BUCHARD Benjamin, Praticien hospitalier contractuel, Hépatogastro-entérologie, CHU Clermont-Ferrand

Président du jury : Monsieur ABERGEL Armand, Professeur, Hépatogastro-entérologie, CHU Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur CHABROT Pascal, Professeur, Radiologie et imagerie médicale, CHU Clermont-Ferrand

Monsieur MAGNIN Benoit, Praticien Hospitalier Universitaire, Radiologie et imagerie médicale, CHU Clermont-Ferrand



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Par

REBILLARD Estelle

Présentée et soutenue publiquement le 20 octobre 2021

FACTEURS PRONOSTIQUES CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES  
CHEZ LES PATIENTS PRESENTANT UN CARCINOME HEPATOCELLULAIRE  
TRAITES PAR CHIMIO-EMBOLISATION INTRA-ARTERIELLE

Directeur de thèse : Monsieur BUCHARD Benjamin, Praticien hospitalier contractuel, Hépto-gastro-entérologie, CHU Clermont-Ferrand

Président du jury : Monsieur ABERGEL Armand, Professeur, Hépto-gastro-entérologie, CHU Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur CHABROT Pascal, Professeur, Radiologie et imagerie médicale, CHU Clermont-Ferrand

Monsieur MAGNIN Benoit, Praticien Hospitalier Universitaire, Radiologie et imagerie médicale, CHU Clermont-Ferrand



PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE D'AUVERGNE

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

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

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

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

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



**UFR DE MEDECINE  
ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES**

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice  
: **HAZAL** Jean

DOYEN  
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

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

**LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT**

**PROFESSEURS HONORAIRES :**

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques – HAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques – DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges -Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude -

GLANDDIER Gérard - Mme GLANDDIER Phyllis – M. JACQUETIN Bernard – Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

### PROFESSEURS EMERITES :

MM. AUMAITRE Olivier - BOITEUX Jean-Paul - CHAMOIX Alain - DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - KEMENY Jean-Louis – LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

#### CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et
Technologies de Communication	
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAUULT-LORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. GILAIN Laurent	O.R.L.
M. LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M. CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M. LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M. PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M. SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M. BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme DUCLOS Martine	Physiologie
M. SCHMIDT Jeannot	Médecine d'Urgence
M. BERGER Marc	Hématologie
M. GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M. ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M. SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M. ABERGEL Armando	Hépatologie
Mlle BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M. RUIVARD Marc	Médecine Interne

#### 1ère CLASSE

M. CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M. VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M. D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes

GERBAUD Laurent  
Prévention  
M. TAUVERON Igor  
M. MOM Thierry  
M. RICHARD Ruddy  
M. SAPIN-DEFOUR Vincent  
M. BAY Jacques-Olivier  
M. COUDEYRE Emmanuel  
Mme GODFRAIND Catherine  
M. LAURICHESSE Henri  
M. TOURNILHAC Olivier  
M. CHIAMBARETTA Frédéric  
FILAIRE Marc  
Cardio-Vasculaire  
M. GALLOT Denis  
M. GUY Laurent  
M. TRAORE Ousmane  
M. ANDRE Marc  
M. BONNET Richard  
M. CACHIN Florent  
M. COSTES Frédéric  
M. FUTIER Emmanuel  
Mme HENG Anne-Elisabeth  
M. MOTREFF Pascal  
Mme PICKERING Gisèle  
M. RABISCHONG Benoît  
M. CHABROT Pascal  
M. DESCAMPS Stéphane  
Mme HENQUELL Cécile  
M. POMEL Christophe

Epidémiologie, Economie de la Santé  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Physiologie  
Biochimie et Biologie Moléculaire  
Cancérologie  
Médecine Physique et de Réadaptation  
Anatomie et Cytologie Pathologiques  
Maladies Infectieuses et Tropicales  
Hématologie  
Ophtalmologie  
Anatomie – Chirurgie Thoracique et  
  
Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Hygiène Hospitalière  
Médecine Interne  
Bactériologie, Virologie  
Biophysique et Médecine Nucléaire  
Physiologie  
Anesthésiologie-Réanimation  
Néphrologie  
Cardiologie  
Pharmacologie Clinique  
Gynécologie Obstétrique  
Radiologie et Imagerie Médicale  
Chirurgie Orthopédique et Traumatologique  
Bactériologie Virologie  
Cancérologie – Chirurgie Générale

### 2ème CLASSE

Mme CREVEAUX Isabelle  
M. FAICT Thierry  
LASTAWIECKA Justyna  
M. TCHIRKOV Andréï  
M. CORNELIS François  
M. LESENS Olivier  
M. AUTHIER Nicolas  
M. BROUSSE Georges  
M. BUC Emmanuel  
M. LAUTRETTE Alexandre  
Mme BRUGNON Florence  
Reproduction  
M. ESCHALIER Romain  
M. MERLIN Etienne  
Mme TOURNADRE Anne  
M. DURANDO Xavier  
M. DUTHEIL Frédéric  
Mme FANTINI Maria Livia  
M. SAKKA Laurent  
M. BOURDEL Nicolas  
M. GUIEZE Romain  
M. POINCLOUX Laurent  
M. SOUTEYRAND Géraud  
M. EVRARD Bertrand  
M. POIRIER Philippe  
Mme PHAM DANG Nathalie

Biochimie et Biologie Moléculaire  
Médecine Légale et Droit de la Santé Mme KANOLD  
Pédiatrie  
Cytologie et Histologie  
Génétique  
Maladies Infectieuses et Tropicales  
Pharmacologie Médicale  
Psychiatrie Adultes/Addictologie  
Chirurgie Digestive  
Néphrologie Réanimation Médicale  
Biologie et Médecine du Développement et de la  
  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Cancérologie  
Médecine et Santé au Travail  
Neurologie  
Anatomie – Neurochirurgie  
Gynécologie-Obstétrique  
Hématologie  
Gastroentérologie  
Cardiologie  
Immunologie  
Parasitologie et Mycologie  
Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie

Mme SARRET Catherine  
M. BUISSON Anthony

Pédiatrie  
Gastroentérologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

**1ère CLASSE**

M. CLEMENT Gilles  
M. VORILHON Philippe

Médecine Générale  
Médecine Générale

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

**2ème CLASSE**

Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne

Nutrition Humaine

**PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES**

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

Médecine Générale  
Médecine Générale  
Médecine Générale

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

**HORS CLASSE**

Mme CHAMBON Martine  
Mme BOUTELOUP Corinne  
Mme FOGLI Anne  
Mle GOUAS Laetitia

Bactériologie Virologie  
Nutrition  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Cytologie et Histologie, Cytogénétique

**1ère CLASSE**

M. MORVAN Daniel  
Mle GOUMY Carole  
M. MARCEAU Geoffroy  
Mme MINET-QUINARD Régine  
M. ROBIN Frédéric  
Mle VERONESE Lauren  
M. DELMAS Julien  
Mle MIRAND Audrey  
M. OUCHCHANE Lemlih

Biophysique et Traitement de l'Image  
Cytologie et Histologie, Cytogénétique  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Bactériologie  
Cytologie et Histologie, Cytogénétique  
Bactériologie  
Bactériologie Virologie  
Biostatistiques, Informatique Médicale  
et Technologies de Communication

M. LIBERT Frédéric  
Mle COSTE Karen  
Mle AUMERAN Claire  
Mme CASSAGNES Lucie  
M. LEBRETON Aurélien  
M. BOUVIER Damien  
M. MAQDASY Salwan

Pharmacologie Médicale  
Pédiatrie  
Hygiène Hospitalière  
Radiologie et Imagerie Médicale  
Hématologie  
Biochimie et Biologie Moléculaire  
Endocrinologie, Diabète et Maladies  
Métaboliques

Mme NOURRISSON Céline  
Mme PONS Hanaë

Parasitologie - Mycologie  
Biologie et Médecine du Développement  
et de la Reproduction

**2ème CLASSE**

M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
M. GODET Thomas	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M. LACHAL Jonathan	Pédopsychiatrie
M. MOUSTAFA Farès	Médecine d'Urgence

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE****1ère CLASSE**

Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
-----------------------------	-------------------

**2ème CLASSE**

Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
-----------------------	-------------------

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES****HORS CLASSE**

M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire

**CLASSE NORMALE**

M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
Mle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDEY Yannick	Oncogénétique
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. PIZON Frank	Santé Publique
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES**

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

*A NOTRE PRESIDENT DE THESE*

*À Monsieur le Professeur ABERGEL Armand,*

Cher Professeur, cher Maître, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury.

Vous m'avez offert l'opportunité d'exercer un travail captivant. Je vous remercie de votre bienveillance et de votre enseignement au cours de ces dernières années.

Votre passion pour notre discipline devrait être un modèle pour nous tous.

Recevez par ce travail, le témoignage de mon profond respect.

## A NOTRE JURY DE THESE

### À Monsieur le Professeur CHABROT Pascal,

Cher Professeur, cher Maître, je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail.

Recevez par ce travail, le témoignage de mon sincère respect.

### À Monsieur le Docteur MAGNIN Benoit,

Je te suis très sincèrement reconnaissante d'avoir accepté de participer et de juger ce travail. Merci de m'avoir accueilli en radiologie pendant 6 mois afin de m'enseigner une petite partie de votre spécialité passionnante.

Ta gentillesse, ton humanité et ton implication au travail devraient être un exemple pour nous tous. Je te souhaite pleins de réussite professionnelle.

J'espère pouvoir par ce travail te témoigner ma profonde reconnaissance et mon sincère respect.

### À Monsieur le Docteur BUCHARD Benjamin, mon directeur de thèse,

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

Merci pour ta disponibilité et ton aide précieuse.

Ta détermination, ton envie d'apprendre et de transmettre est remarquable.

Je te souhaite sincèrement de t'épanouir dans ta vie professionnelle et personnelle.

J'espère pouvoir par ce travail te témoigner de ma profonde admiration.

## TABLE DES MATIERES

### Partie I : Rappels sur le carcinome hépatocellulaire et sa prise en charge

<b>1. Généralités</b> .....	<b>15</b>
1.1. Epidémiologie.....	15
1.2. Terrain – facteurs de risques.....	17
1.3. Définition – anatomopathologie.....	17
1.4. Physiopathologie et histoire naturelle.....	19
1.5. Dépistage.....	21
<b>2. Diagnostic</b> .....	<b>22</b>
2.1. Tableau clinique.....	22
2.2. Biologie.....	23
2.3. Imagerie .....	24
2.3.1. Diagnostic non invasif.....	24
2.3.2. Examens d'imagerie.....	27
2.3.3. LI-RADS.....	27
2.4. Histologie .....	29
2.4.1. Modalité de réalisation de la biopsie.....	29
2.4.2. Complications.....	30
2.4.3. Risque de faux négatifs.....	30
2.5. Bilan pré-thérapeutique.....	31
2.5.1 Bilan d'extension .....	31
2.5.2 Evaluation de la fonction hépatocellulaire .....	31
2.5.3 Etat général.....	32
<b>3. Pronostic et classifications</b> .....	<b>33</b>
<b>4. Prise en charge thérapeutique</b> .....	<b>35</b>
4.1. Classification BCLC .....	35
4.2. Différentes prises en charge thérapeutiques .....	37
<b>5. Evaluation radiologique de la réponse au traitement</b> .....	<b>38</b>
5.1. RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).....	38
5.2. Critères EASL .....	39
5.3. mRECIST (critères RECIST-modifiés).....	41
5.4. Surveillance.....	43
<b>6. La chimioembolisation lipiodolée intra-artérielle</b> .....	<b>43</b>
6.1. Historique .....	43
6.2. Principe .....	44
6.3. Intérêt clinique de la chimioembolisation lipiodolée .....	45
6.4. Indication.....	47
6.5. Contre-indications.....	47
6.6. Effets secondaires – complications.....	48
6.7. Evaluation de la réponse radiologique après CEL.....	49
6.8. Limites concernant la stratégie thérapeutique.....	52
6.8.1. Délai entre les cures et nombre de cures à réaliser .....	52
6.8.2. Définition de la réponse à la CEL.....	54
6.8.3. Algorithme de prise en charge .....	55
6.9. Scores pronostiques.....	55
6.9.1. Avant CEL.....	57
6.9.2. Après une première cure de CEL.....	61
6.9.3. Algorithme de prise en charge .....	64

## Partie II : Article scientifique

<b>1. Introduction .....</b>	<b>65</b>
<b>2. Patients and methods.....</b>	<b>68</b>
2.1. Inclusion criteria .....	68
2.2. Data collection.....	68
2.3. TACE procedures.....	69
2.4. Statistical analysis .....	70
<b>3. Results .....</b>	<b>72</b>
3.1. General data.....	72
3.2. Characteristics of the population .....	72
3.2.1. Generality.....	72
3.2.2. Underlying liver assessment.....	74
3.2.3. Tumour characteristics .....	74
3.2.4. Tolerance.....	75
3.2.5. Radiological response .....	75
3.3. Survival data .....	78
3.4. Univariate analysis.....	78
3.5. Multivariate analysis .....	79
3.6. AFP-sum of diameters score construction .....	80
3.7. External validation .....	83
3.7.1. Characteristics of the population .....	83
3.7.2. AFP-sum of diameters score application .....	83
3.8. Prognosis performance of existing scores .....	84
3.8.1. HAP score .....	84
3.8.2. NIACE score.....	85
3.8.3. BCLC system.....	85
3.8.4. SATE score.....	85
3.8.5. Albi score.....	86
3.9. Comparison between the AFP-sum of diameters score and existing prognosis models.....	86
3.10. Radiological response .....	87
3.10.1. Correlation of EASL and mRECIST .....	87
3.10.2. Overall survival of the 185 patients included.....	88
3.10.3. Overall survival of the 136 patients with a good prognosis .....	90
<b>4. Discussion .....</b>	<b>91</b>
<b>5. Conclusion .....</b>	<b>97</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>99</b>
<b>APPENDICES.....</b>	<b>108</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE.....</b>	<b>112</b>

## LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

### Figures

Figure 1 : Epidémiologie du cancer primitif hépatique selon l'OMS. a- mortalité ; b- incidence (p16)

Figure 2 Coupe histologique d'un carcinome hépatocellulaire visualisé en microscopie. (p18)

Figure 3 Classification du CHC en fonction de critères cliniques, histologiques et génétiques, d'après Calderaro, J Hepatol, 2017 (p21)

Figure 4 Aspect typique d'un CHC en tomодensitométrie avec injection de produit de contraste : hypervascularisation précoce au temps artériel (A) et lavage (« washout ») au temps portal (B), d'après Trinchet, post'U 2012 (p25)

Figure 5 Algorithme de prise en charge des lésions hépatiques sur foie de cirrhose, EASL2018 (p26)

Figure 6 Classification LI-RADS, d'après Santillan et al, Abdom Radiol. 2018 (p28)

Figure 7 Critères diagnostiques LI-RADS en IRM ou au TDM, d'après Santillan et al, Abdom Radiol, 2018 (p29)

Figure 8 Coupe histologique après coloration HES et rouge Sirius d'un CHC bien différencié et d'un foie non tumoral (POST'U 2012, Ziol) (p30)

Figure 9 Score de Child-Pugh, d'après Pugh RN et al, 1973 (p32)

Figure 10 Index de performans status, d'après l'OMS (p33)

Figure 11 Paramètres commun entre les différentes classifications et score du CHC, d'après Adhoute et aln World J Hepatol 2016 (p34)

Figure 12 Scores pronostique de CHC et leurs différents paramètres, d'après Adhoute et al, World J Heptaol 2016 (p34)

Figure 13 Classification BCLC, d'après l'EASL, 2018 (p36)

Figure 14 Définitions et catégories de réponse pour chaque type de lésion selon RECIST1.1, d'après Fournier et al, Journal de radiologie diagnostique et interventionnelle 2014 (p37)

Figure 15 Mesure des critères EASL par deux méthodes différentes, d'après Guiu, Cancero Dig 2010 (p40)

Figure 16 Catégories de réponse pour les lésions de CHC selon mRECIST, d'après Fournier et al, Journal de radiologie diagnostique et interventionnelle, 2014 (p41)

Figure 17 : A : Scanner injecté montrant un CHC hypervascularisé. B : angiographie hépatique mettant en évidence un CHC. C : angiographie sélective par la branche artérielle antéro-inférieure. D : angiographie après CEL ; d'après Satake et al, Cardiovasc Intervent Radiol, 2008

Figure 18 Courbe de Kaplan-Meier distinguant la survie globale des patients traités par TACE en fonction de la présence ou non d'un envahissement vasculaire macroscopique, d'après Waked et al, Br J cancer, 2017 (p47)

Figure 19 : Concordance entre les critères EASL et mRECIST, d'après Vicenzi et al, PLoS One, 2015 (p49)

Figure 20 : Réponse radiologique après CEL évaluée par mRECIST et EASL, quasi identique, d'après Beom Kyung et al, European Journal of Cancer, 2013. (p49)

Figure 21 : La réponse radiologique selon EASL et mRECIST est corrélée à la survie globale de manière indépendante, d'après Gillmore, Journal of hepatology, 2011 (p50)

Figure 22 : Survie globale des patients répondeurs et non répondeurs selon EASL (A : réponse globale / B : réponse des lésions cibles), d'après Gillmore, Journal of hepatology, 2011 (p50)

Figure 23 : Survie globale des patients répondeurs et non répondeurs selon mRECIST (E : réponse globale / F : réponse des lésions cibles), d'après Gillmore, Journal of hepatology, 2011 (p51)

Figure 24 : Courbe de survie de Kaplan-Meier en fonction de la réponse radiologique évaluée par les critères EASL (R1 : réponse après la 1<sup>ère</sup> CEL ; N1 : pas de réponse ; N1R1 : réponse après la 2<sup>ème</sup> CEL ; N1R2 : pas de réponse), selon Georgiades et al. Radiology, 2012 (p52)

Figure 25 : Proposition d'algorithme de répétition des CEL dans le CHC intermédiaire, d'après Raoul et al, Cancer treatment Reviews, 2011 (p 54)

Figure 26 : Type de traitement en fonction du stade BCLC, d'après Park et al, Liver international, 2015 (p55)

Figure 27 : Courbes de Kaplan-Meier de survie des patients traités par CEL en fonction du grade HAP, selon Kadalayil et al, Ann Oncol, 2013 (p56)

Figure 28 : Courbe de survie de Kaplan-Meier des patients BCLC B traités par CEL en fonction du score NIAACE, d'après Adhoute et al, Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017 (p57)

Figure 29 : Courbe de survie de Kaplan-Meier des patients traités par CEL en fonction du score STATE, d'après Hucke et al, J Hepatol, 2014 (p58)

Figure 30 : Courbe de survie de Kaplan-Meier en fonction du grade ALBI 2 et 3, d'après Hansmann et al, J Vasc Interv Radiol, 2015 (p59)

Figure 31 : Courbe de survie de Kaplan-Meier des patients traités par CEL en fonction du score ART, selon Sieghart et al, Hepatology, 2013 (p60)

Figure 32 : Courbe de survie de Kaplan-Meier en fonction du score ABCR, d'après Adhoute et al, Journal of Hepatology, 2015 (p61)

Figure 33 : Proposition d'algorithme de prise en charge en s'appuyant sur les différents scores pronostiques chez les patients traités par CEL , d'après Adhoute et al., World Journal of Hepatology, 2016 (p62)

Figure 34 : flowchart 1 (p69)

Figure 35 : Distribution of different etiologies of cirrhosis (n=191) (p70)

Figure 36 : Distribution of BCLC grade (n=191) (p71)

Figure 37 : distribution of radiologic response according to mRECIST after 2 TACE (ITT, n=191) (p72)

Figure 38 : Kaplan-Meier curve of overall survival for HCC patients treated with TACE (n=191) (p75)

Figure 39 : Kaplan-Meier curve of overall survival for HCC patients treated with TACE according to the AFP-sum of diameters score (n=185) (three group) (p77)

Figure 40 : Kaplan-Meier curve of overall survival for HCC patients treated with TACE according to the AFP-sum of diameters score (n=185) (two groups) (p77)

Figure 41 : Flowchart of the study (p78)

Figure 42 : Kaplan-Meier curve of overall survival for HCC patients treated with TACE according to the AFP-sum of diameters score (n=89) (p80)

Figure 43 : Kaplan-Meier curve of overall survival for HCC patients treated with TACE according to the HAP score (n=185) (p82)

Figure 44 : Kaplan-Meier curve of overall survival for HCC patients treated with TACE according to the NIACE score (n=185) (p83)

Figure 45 : Correlation between mRECSIT and EASL (p86)

Figure 46 : Kaplan-Meier curve of overall survival according to the radiological response (mRECIST) (n=185) (p87)

Figure 47 : Kaplan-Meier curve of overall survival according to the radiological response (EASL) (n=185) (p87)

Figure 48 : Kaplan-Meier curve of overall survival for the 136 patients with a good prognosis according to the radiological response (EASL) (p88)

Figure 49 : Kaplan-Meier curve of overall survival for the 136 patients with a good prognosis according to the radiological response (mRECIST) (p88)

Figure 50 : Kaplan-Meier curve of overall survival for the 136 patients with a good prognosis according to the radiological response with a threshold of – 65% (mRECIST) (p90)

## **Tableaux**

Tableaux I : Treatment schedule (n=191) (p70)

Tableaux II : Tumor burden (n=191) (p72)

Tableauxl II : Radiological response after TACE (=191) (p73)

Tableaux IV : Patient characteristics (n=191) (p74)

Tableaux V : multivariate analysis (n=191) (p76)

Tableaux VI : multivariate analysis (n=191)

Table VII : Predictive value for mortality of existing prognosis models (n=185) (p87)

Table VIII : Comparaison between AFP-sum of diameters, BCLC, STATE, NIACE, HAP and Albi models regarding Akaike Information Criterion (AIC) and c-index (p87)

Table IX : multivariate analysis comparing predictive value of AFP-sum of diameters and HAP grades (p88)

Table X : multivariate analysis comparing predictive value of AFP-sum of diameters and NIACE grades (p88)

Table XI : multivariate analysis comparing predictive value of AFP-sum of diameters and STATE grades (p88)

## LISTE DES ABBREVIATIONS

AASLD : American Association for the Study of Liver Diseases

AFP : alphafoetoprotéine/ alfafetoprotein

ART : Assessment for Retreatment with TACE

BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer

CEL : Chimioembolisation lipiodolée

CHC : Carcinome hépatocellulaire

EASL : European Association for the Study of the Liver

HAP : Hepatoma Arterial-embolization Prognostic

HCC: HepatoCellular Carcinoma

HKLC : Hong Kong Liver Cancer

INR : International Normalized Ratio

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MRI: Magnetic Resonance Imaging

MVI: Macroscopic Vascular Invasion

LI-RADS : Liver Imaging Reporting and Data System

MELD : Model for End-stage Liver Disease

mRECIST : Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

NAFLD : Hépatopathie stéatosique d'origine non alcoolique

NASH : Non Alcoholic Steato-Hepatitis

OS: Overall Survival

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

STATE : Selection for TrAnsarterial chemoembolisation TrEatment

TACE: TransArterial Embolization

TDM : Tomodensitométrie

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

# Partie I : Rappels sur le carcinome hépatocellulaire et sa prise en charge

---

## 1. Généralités

### 1.1. Epidémiologie

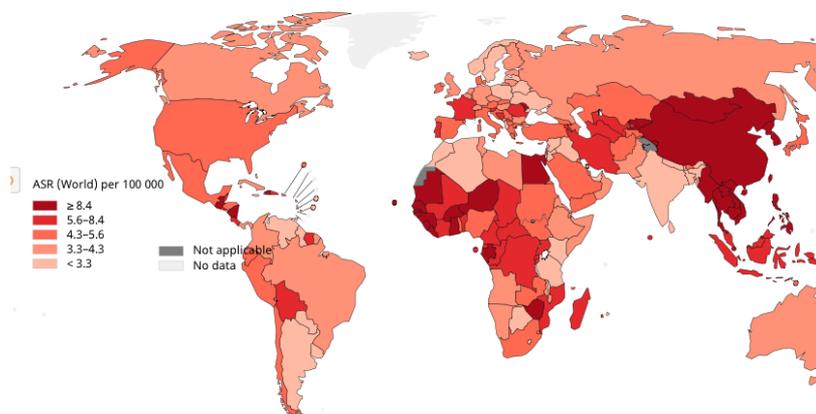
Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est une tumeur épithéliale maligne développée à partir des cellules parenchymateuses hépatiques.

Le CHC est la première cause de tumeur maligne primitive du foie (85-90%), loin devant le cholangiocarcinome qui se développe à partir de l'épithélium biliaire. Les autres tumeurs hépatiques primitives sont beaucoup plus rares (le carcinome fibrolamellaire, l'hémangioendothéliome épithélioïde, l'angiosarcome et le cystadénocarcinome).

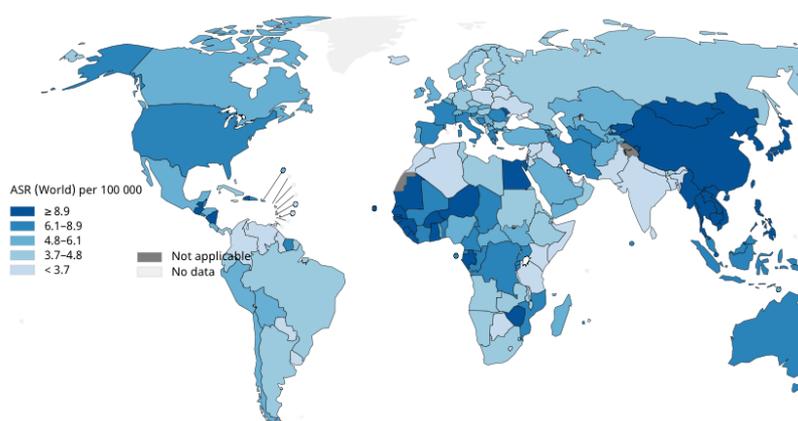
A l'échelle mondiale, le CHC est le cinquième cancer observé avec environ 854 000 nouveaux cas par an (1). En France, son incidence est d'environ 9000 nouveaux cas par an, en 2018 (2) (3). C'est la 2ème cause de mortalité par cancer dans le monde représentant environ 810000 morts par an (4). Il concerne de 2 à 7 % des patients cirrhotiques. Le CHC est donc un réel problème de santé publique.

Sa distribution géographique est très hétérogène avec pour certaines zones, des taux d'incidence beaucoup plus élevés notamment dans les pays en voie de développement comme dans le sud-est de l'Asie et le nord de l'Afrique et pour d'autres une moindre incidence comme en Europe et aux Etats-Unis (5).

Estimated age-standardized mortality rates (World) in 2020, liver, both sexes, all ages



Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, liver, both sexes, all ages



**Figure 1** Epidémiologie du cancer primitif hépatique selon l'OMS. a- mortalité ; b- incidence

Cette disparité géographique est étroitement liée aux facteurs de risque sous-jacents. En effet, le CHC survient dans plus de 90 % des cas chez des patients atteints d'une maladie hépatique chronique sous-jacente, généralement au stade de cirrhose, exceptionnellement sur foie sain. Cependant tous les patients atteints d'une maladie hépatique chronique ne vont pas développer de CHC. Il existe de nombreux facteurs de risque, influençant sa survenue, notamment, le sexe masculin, les antécédents familiaux de 1<sup>er</sup> degré, l'éthylisme chronique, l'infection par le virus de l'hépatite B et de l'hépatite C (essentiellement lorsqu'il existe une réplication virale), l'hémochromatose, le syndrome dysmétabolique avec notamment

l'obésité et le diabète (6). Ainsi, en Afrique du nord et en Asie, le CHC survient chez des sujets jeunes infectés par le VHB et parfois exposés à des carcinogènes chimiques alimentaires (l'aflatoxine B1). Contrairement aux pays occidentaux où le CHC survient chez des patients plus âgés souvent au stade de cirrhose, d'étiologie virale C, éthylique ou dysmétabolique (7). En France, l'étiologie éthylique est majoritaire, représentant plus de 75% des cas (8).

Depuis une dizaine d'années, il est observé une diminution d'incidence du CHC dans les zones en voie de développement, probablement liée aux campagnes de vaccination contre le VHB et des campagnes de lutte contre la contamination des céréales par l'aflatoxine B1. A contrario, une augmentation de l'incidence du CHC dans les pays industrialisés est observée, en partie en lien avec l'épidémie d'hépatopathie dysmétabolique (9).

### **1.2. Terrain – facteurs de risques**

Comme énoncé précédemment, le CHC va survenir dans la très grande majorité des cas, sur un foie d'hépatopathie chronique, généralement au stade de cirrhose (80-90% des cas). Le développement d'un CHC sur foie sain est exceptionnel.

L'étiologie de la maladie hépatique sous-jacente peut être virale (infection chronique aux virus de l'hépatite B ou C), toxique (alcool, aflatoxine B1), métabolique (NASH, hémochromatose) ou auto-immune (cirrhose biliaire primitive, hépatite auto-immune) mais quel que soit son origine, la cirrhose augmente chaque année le risque de développer un CHC de 2-6% (10).

### **1.3. Définition – anatomopathologie**

Le CHC est une tumeur épithéliale maligne se développant à partir de cellules du parenchyme hépatique (= de différenciation hépatocytaire).

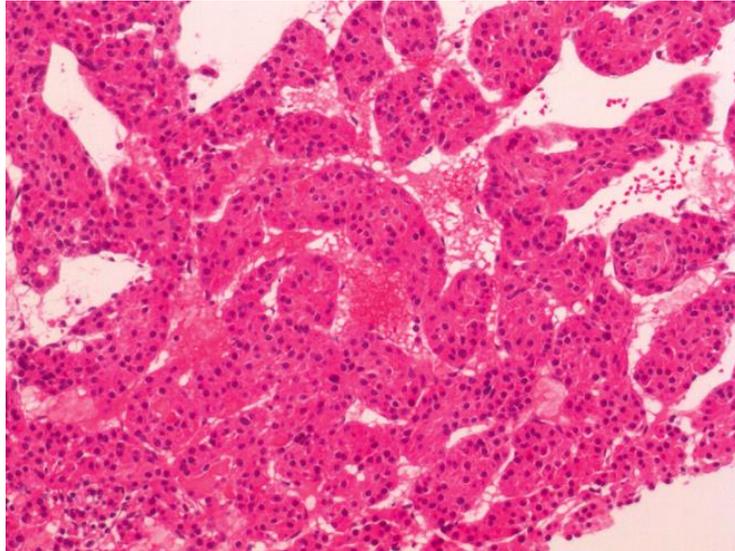


Figure 2 Coupe histologique d'un carcinome hépatocellulaire visualisé en microscopie.

En histologie, le CHC va être reconnaissable par :

- Ses caractéristiques architecturales : prolifération d'hépatocytes organisés en travées très larges, d'épaisseur supérieure à 3 cellules, avec diminution du réseau sinusoidal et une amplification de la densité cellulaire
- Ses caractéristiques cytologiques : monomorphisme, augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique, atypies nucléaires

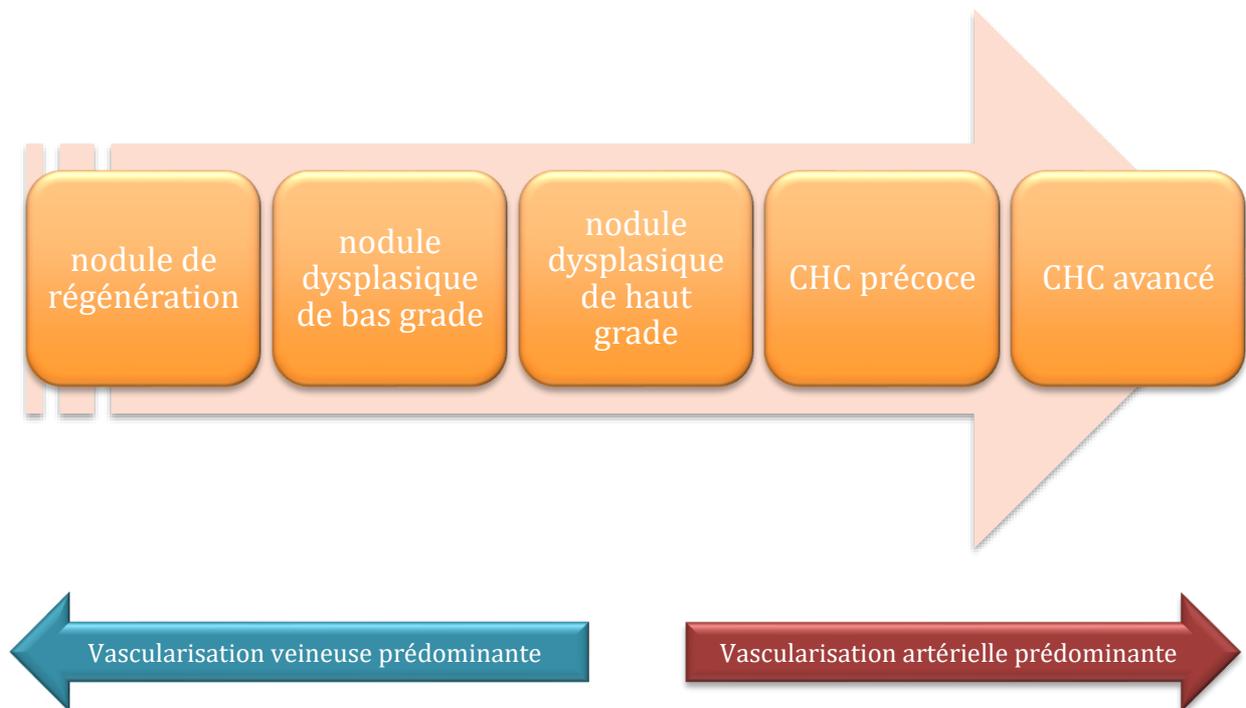
En immuno-histochimie, le diagnostic de CHC peut être permis grâce à l'utilisation de plusieurs marqueurs biologiques (glypican 3, Heat shock protein 70 et glutamine synthetase).

4 grades de différenciation sont définis en fonction de leur architecture et cytologie. L'architecture du CHC est majoritairement trabéculaire mais peut parfois se présenter sous forme pseudo-glandulaire, compact, fibrolamellaire (2-4%) ou mixte (hépatocholangiocarcinome).

#### 1.4. Physiopathologie et histoire naturelle

Le CHC survient essentiellement sur un foie d'hépatopathie chronique (90%), généralement au stade de cirrhose ou de fibrose avancée. Ces stades sont souvent considérés comme des états précancéreux.

La carcinogénèse hépatique est un processus dynamique multi-étapes. L'hépatopathie chronique sous-jacente va générer une inflammation entraînant une régénération hépatocytaire qui va contribuer à l'apparition d'altérations génétiques, moléculaires et histologiques, favorisant l'apparition de nodules dysplasiques.



Ainsi apparaissent successivement les nodules de régénération, puis les nodules dysplasiques de bas et de haut grade (11) (12). Les nodules de régénération vont avoir des caractéristiques histologiques et en imagerie identiques à celles du parenchyme avoisinant. Histologiquement, les nodules dysplasiques vont présenter des atypies cytonucléaires ainsi qu'une augmentation de l'épaisseur des travées hépatocytaires.

Bien que l'évolution vers le CHC des nodules dysplasiques de bas grade est faible voire discutée, celle des nodules dysplasiques de haut grade est fréquente (13). En pratique, la distinction entre dysplasie de haut grade et CHC représente un réel problème diagnostique, car leurs caractéristiques histologiques et radiologiques sont très similaires.

La formation progressive d'une néo-angiogénèse pathologique avec accroissement de la vascularisation artérielle et disparition de la vascularisation portale caractérise l'oncogénèse et explique le dynamisme de rehaussement typique du CHC en imagerie après injection de produit de contraste. Progressivement, le CHC augmente en taille et devient le siège d'une dédifférenciation histologique. Dans les suites, apparaît une invasion portale et le développement de foyers carcinomateux à distance. Plus la taille tumorale et le degré de différenciation sont importants, plus l'invasion veineuse est fréquente (14).

Le développement du CHC serait l'aboutissement d'accumulation de remaniements chromosomiques, d'altérations génétiques ou épigénétiques. Les mutations les plus fréquentes concernent le gène p53 (25-40%), le gène de la  $\beta$ -caténine (CTNNB1) (25% des cas) et le gène ARID1A (12-17% des cas) (15). Des amplifications (1q, 6p, 8q, 17q, 20q) et des délétions (4q, 8p, 11q, 13q, 16q, 17p) chromosomiques sont souvent décrites. De plus, l'inhibition de suppresseurs de tumeurs (comme l'E-cadhérine), la réactivation d'oncogènes (comme C-MYC), la réactivation des télomérases permettant d'éviter le raccourcissement télomérique, l'activation non contrôlée de certaines voies de signalisation (AKT/mTOR ou RAS/RAF/MAP kinase), la dérégulation des voies régulant la croissance cellulaire (HGF, IGF, EGF), la différenciation (Wnt, Notch) et l'angiogénèse (VEGF), peuvent être en cause (16). Enfin, Les miARNs peuvent influencer l'expression d'oncogènes et de suppresseurs de tumeurs en fonction de leur profil d'expression (17).

En 2017, a été proposé une classification en 6 sous-types basée sur des caractéristiques cliniques, histologiques, génétiques et moléculaires (18). Les groupes G1 et G3 auront alors les plus mauvais pronostics.

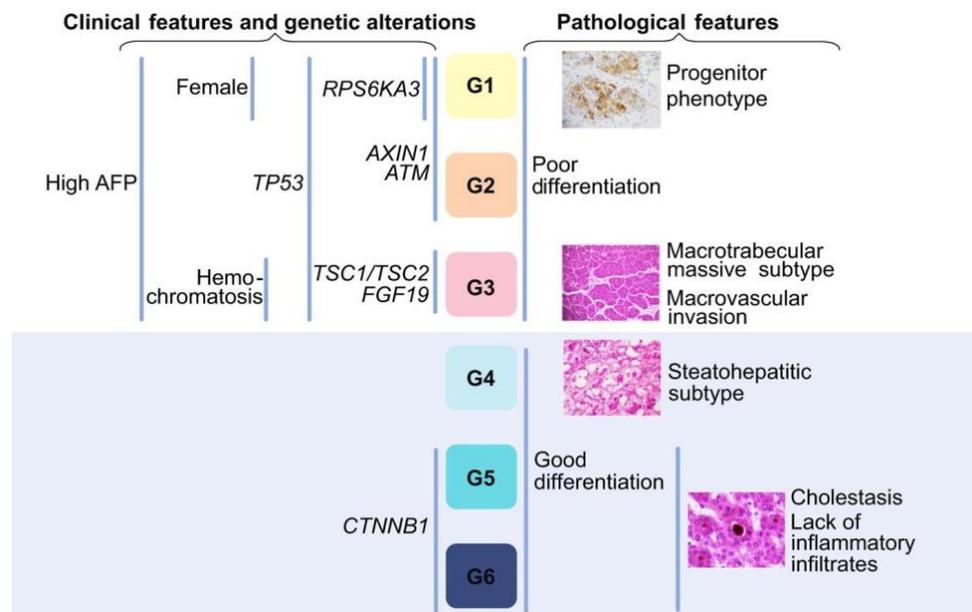


Figure 3 Classification du CHC en fonction de critères cliniques, histologiques et génétiques, d'après Calderaro, J Hepatol, 2017

Grâce à l'ensemble de ces nouvelles connaissances génétiques et moléculaires, le CHC sera, à l'avenir, mieux caractérisé. De plus, une prise en charge thérapeutique pourra être spécifique à chaque sous-groupe de patients. Les données actuelles, sont insuffisantes pour proposer une telle stratégie.

### 1.5. Dépistage

L'intérêt du dépistage est de diagnostiquer le CHC au stade curatif. Le schéma de dépistage actuel permet de diagnostiquer un CHC à un stade où un traitement curatif est envisageable dans plus de 70% des cas (19).

Actuellement, le dépistage du CHC repose sur une échographie hépatique semestrielle, qui est un examen non invasif, facile d'accès, avec une bonne acceptabilité par le patient mais

nécessitant un opérateur expérimenté (20). En effet, le diagnostic précoce du CHC lors d'un examen de dépistage améliore la survie en augmentant la probabilité d'un traitement curatif. Le dosage de l'alpha-foetoprotéine (AFP) n'est plus recommandé pour le dépistage. En effet, l'AFP n'a ni une bonne sensibilité ni une bonne spécificité pour le diagnostic de CHC. D'une part, l'AFP peut être augmentée dans plusieurs autres néoplasies comme par exemple dans le cancer de l'estomac ou du pancréas. D'autre part, environ 30% des CHC ne sont pas associés à une augmentation de l'AFP, notamment les lésions de petites taille (21).

Le dépistage s'adresse à tous les patients atteints d'une cirrhose, toutes étiologies confondues, aux patients présentant une infection chronique au virus de l'hépatite C avec fibrose hépatique au stade F3 et chez certains patients atteints d'hépatite B chronique. Par ailleurs, le dépistage n'est pas recommandé en l'absence de projet thérapeutique.

En pratique, l'adhésion au programme de dépistage semestriel du CHC est clairement déficiente. Seulement 20% des patients où le diagnostic de CHC était posé, avaient été inclus dans un programme de dépistage. Ainsi, de nombreux CHC sont diagnostiqués à un stade non curatif (8). L'absence de prescription de la surveillance échographique, la méconnaissance de la cirrhose, la non réalisation de la surveillance prescrite sont les principales causes d'absence de dépistage.

## 2. Diagnostic

### 2.1. Tableau clinique

Dans la majorité des cas, le CHC, à fortiori de petit taille, est asymptomatique, de découverte fortuite (22). Le tableau clinique de la cirrhose prime et masque le versant carcinologique. Peuvent survenir des signes aspécifiques comme une altération de l'état

général, une douleur abdominale ou même une diarrhée. Malgré tout, certains signes peuvent alerter notamment lors d'une décompensation de cirrhose sans facteur déclenchant apparent avec notamment une dégradation de la fonction hépatocellulaire (avec présence d'un ictère) ou l'apparition d'une encéphalopathie hépatique.

A un stade souvent plus avancé, peuvent survenir une ascite ou une rupture de varice œsophagienne (sur augmentation de l'hypertension portale sur invasion portale) ou même une hémorragie intra-abdominale (sur rupture du CHC intra-péritonéale).

Chez les patients non cirrhotiques, le tableau va être lentement progressif avec l'apparition potentiellement d'une asthénie, d'une perte de poids, d'une douleur de l'hypochondre droit, parfois la palpation d'une masse.

Plus rarement des signes extradiagnostifs peuvent être au premier plan, notamment des symptômes en rapport avec des métastases secondaires (douleurs osseuses...) ou en lien avec un syndrome paranéoplasique (hypercalcémie, hypoglycémie, polyglobulie...), souvent associés à un plus mauvais pronostic (23).

## 2.2. Biologie

Les anomalies biologiques vont être essentiellement en lien avec la pathologie cirrhotique (perturbations du bilan hépatique, trouble de la coagulation, thrombopénie, hypoalbuminémie...).

Néanmoins, un CHC doit être suspecté quand apparaissent des perturbations du bilan hépatique avec notamment la survenue d'un ictère chez un patient ayant habituellement une cirrhose compensée.

Comme expliqué précédemment, l'AFP n'a ni une bonne sensibilité ni une bonne spécificité dans le diagnostic du CHC.

## 2.3. Imagerie

### 2.3.1. Diagnostic non invasif

Depuis 2001, le diagnostic de CHC est possible en s'appuyant sur des critères dits « non-invasifs ». Un nodule mesurant plus de 2 cm, chez un patient connu cirrhotique, avec une prise de contraste au temps artériel (scanner, IRM, échographie ou angiographie), et une augmentation de l'alpha-foetoprotéine, suffisent pour le diagnostic (24).

En 2005, l'AFP a été exclue des critères diagnostiques par l'EASL et l'AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) et la notion de « lavage au temps portal ou tardif » est apparu dans les recommandations (25).

En 2011, les recommandations de l'AASLD ont été actualisées et proposent de poser le diagnostic de CHC si :

- Il existe une certitude concernant le diagnostic de la cirrhose.
- Le nodule est de diamètre supérieur à 1cm et présente au scanner ou à l'IRM avec injection de produit de contraste, un aspect typique de CHC (hypervascularisation à la phase artérielle avec wash-out à la phase portale ou tardive) (26).
- Le diagnostic de CHC est validé en RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire).

Les dernières recommandations européennes (20) et américaines (27) datent de 2018 et reprennent ces instructions.

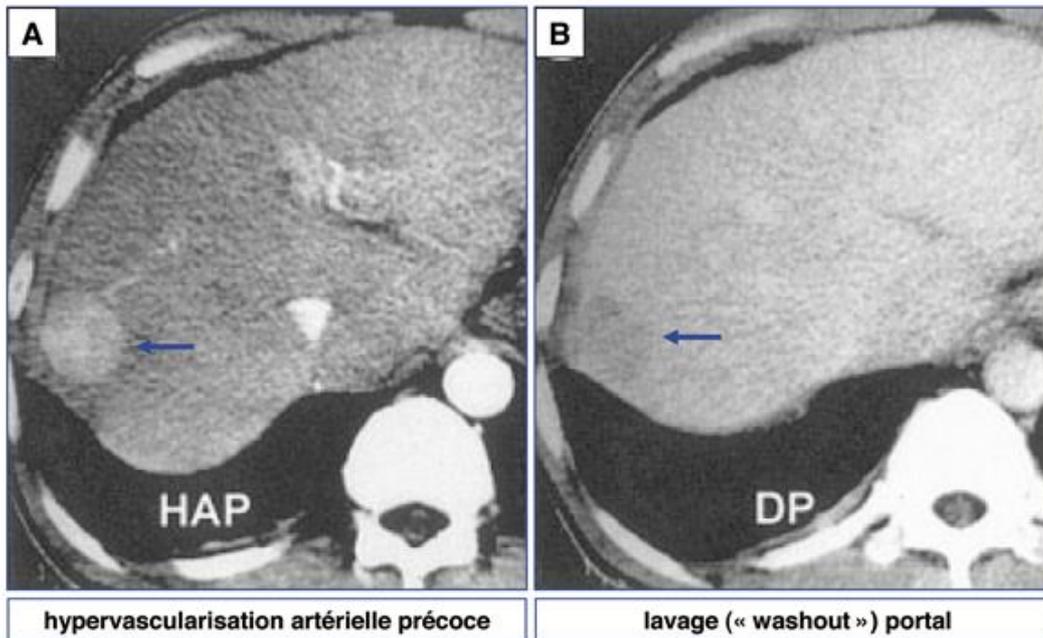
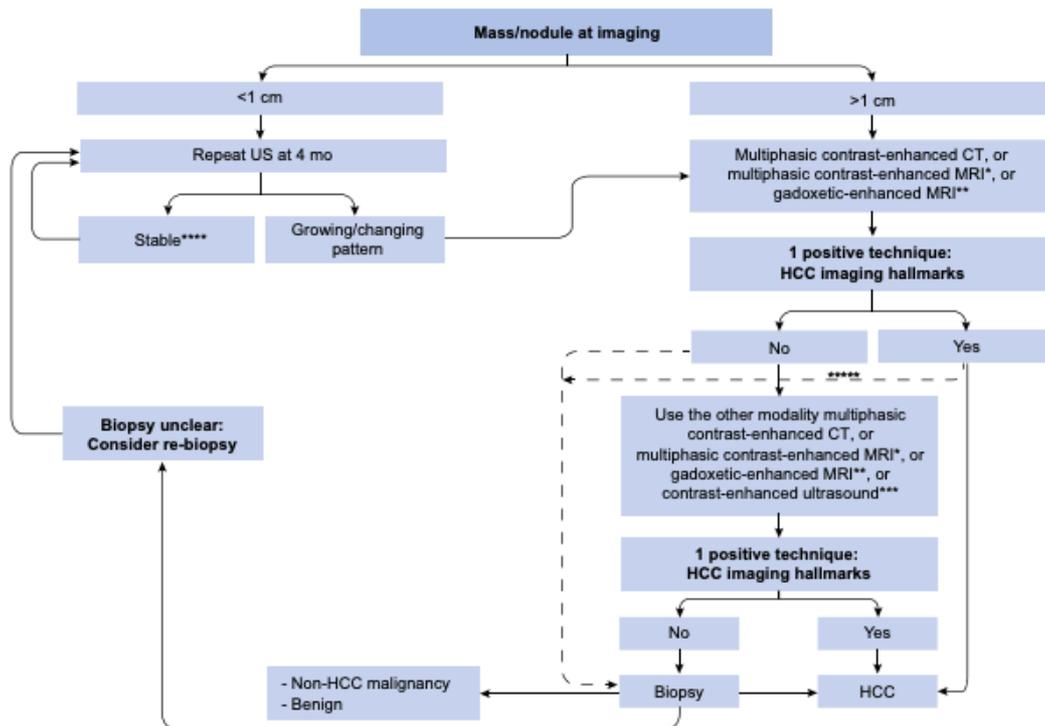


Figure 4 Aspect typique d'un CHC en tomodensitométrie avec injection de produit de contraste : hypervascularisation précoce au temps artériel (A) et lavage (« washout ») au temps portal (B), d'après Trinchet, post'U 2012

Si l'aspect n'est pas typique, on proposera une autre modalité d'imagerie, ou alors une biopsie pour analyse histologique.

Si le nodule mesure moins d'1cm de diamètre, la conduite proposée est de réaliser une surveillance échographique (ou TDM ou IRM) tous les  $\leq 4$  mois. En cas de stabilité de la lésion après 1 an, un retour à une surveillance semestrielle est possible (28).



**Fig. 2. Diagnostic algorithm and recall policy in cirrhotic liver.** \*Using extracellular MR contrast agents or gadobenate dimeglumine. \*\*Using the following diagnostic criteria: arterial phase hyperenhancement (APHE) and washout on the portal venous phase. \*\*\*Using the following diagnostic criteria: arterial phase hyperenhancement (APHE) and mild washout after 60 s. \*\*\*\*Lesion <1 cm stable for 12 months (three controls after four months) can be shifted back to regular six months surveillance. \*\*\*\*\*Optional for centre-based programmes.

**Figure 5 Algorithme de prise en charge des lésions hépatiques sur foie de cirrhose, EASL2018**

Ces critères non invasifs sont cependant discutés. En effet, il existe des limites au diagnostic probabiliste, notamment le risque d'erreur diagnostic, en cas de nodule de petite taille (inférieur à 3cm) (29) et la nécessité de réaliser les examens de manière standardisée (volume de produit de contraste, temps d'acquisition, épaisseur de coupe). Des formes de cholangiocarcinome intra-hépatique avec la même cinétique de rehaussement que le CHC ont été décrites, en IRM(30) ou au TDM(31). De plus, il existe des risques de faux négatifs, lorsque l'aspect vasculaire n'est pas typique, notamment dans le cas de CHC de petite taille (<2cm) ou de CHC bien différenciés. Dans ce cas, l'IRM a été décrite comme plus performante avec une meilleure sensibilité (32)(26).

Par ailleurs, on note un regain d'intérêt pour la biopsie et son analyse histologique, en clinique où elle est recommandée (33) et dans le domaine de la recherche, notamment à visée

pronostique, le stade de différenciation tumorale (34) ainsi que le sous-type moléculaire (18) influençant le pronostic. Enfin, l'analyse histologique permettrait dans un futur proche, d'ouvrir des perspectives thérapeutiques personnalisées en fonction du sous-type histologique de CHC.

### **2.3.2. Examens d'imagerie**

Le Scanner et l'IRM ont des performances diagnostiques quasi-similaires. L'IRM semble tout de même supérieure pour la détection et la caractérisation de nodules, permettant notamment de différencier les nodules de régénération du CHC (35).

Plusieurs études ont montré l'excellente spécificité (>95%) de l'association des critères « hypervascularisation artérielle » et « wash-out au temps portal et/ou tardif » pour poser le diagnostic de CHC (36) (37).

A noter que l'échographie de contraste n'est plus recommandée dans cette indication (en partie du fait du risque de faux positifs chez les patients atteints de cholangiocarcinome intra-hépatique) (35).

### **2.3.3. LI-RADS**

Le système LI-RADS (Liver Imaging Reporting and DataSystem) a été créé dans un but de standardisation de l'imagerie, que ce soit dans sa réalisation ou dans son interprétation afin de réduire la variabilité inter-observateur (38) (39). Cette classification, conçue par la société américaine de radiologie, a permis d'homogénéiser les pratiques, les comptes rendus radiologiques et d'assurer un meilleur suivi des patients.

Cette classification stratifie radiologiquement le nodule en différentes catégories allant du nodule bénin au CHC. LI-RADS 1 correspond à une lésion définitivement bénigne, LI-RADS 5 à un CHC certain.

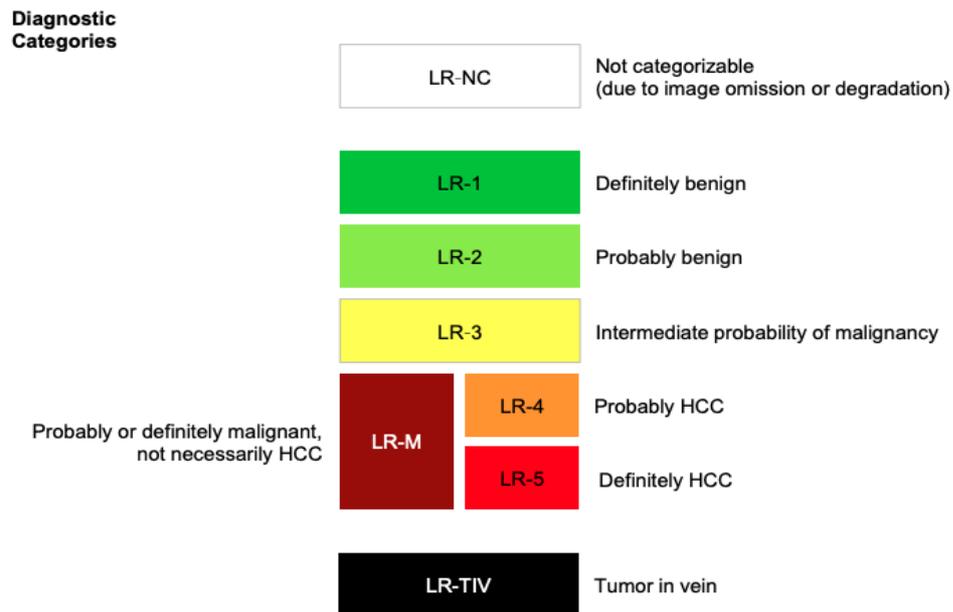


Figure 6 Classification LI-RADS, d'après Santillan et al, *Abdom Radiol*, 2018

Elle repose sur différents critères majeurs comme le rehaussement à la phase artérielle, la taille du nodule, la présence d'une capsule périphérique, la croissance du nodule dans le temps, la présence d'un lavage aux temps portal ou tardif.

Par ailleurs, des signes annexes peuvent permettre de sur classer ou sous classer une lésion par rapport à sa catégorie initiale. Certains signes sont en faveur d'une malignité comme par exemple un hypersignal T2 faible à modéré, une restriction de diffusion, un rehaussement annulaire péri-tumoral, la présence de remaniements hémorragiques... A l'inverse d'autres signes orientent vers une bénignité comme l'isosignal à la phase hépatobiliaire, l'hypersignal en pondération T2 franc et homogène, la stabilité dans le temps de la lésion après 2 ans...

## CT/MRI Diagnostic Table

Arterial phase hyperenhancement (APHE)		No APHE		Nonrim APHE		
Observation size (mm)		< 20	≥ 20	< 10	10-19	≥ 20
<b>Count additional major features:</b> • Enhancing "capsule" • Nonperipheral "washout" • Threshold growth	None	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
	One	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4 / LR-5	LR-5
	≥ Two	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-5



Observations in this cell are categorized based on one additional major feature:

- LR-4 – if enhancing "capsule"
- LR-5 – if nonperipheral "washout" **OR** threshold growth

Figure 7 Critères diagnostiques LI-RADS en IRM ou au TDM, d'après Santillan et al, Abdom Radiol, 2018

## 2.4. Histologie

En l'absence de cirrhose ou si l'ensemble des critères permettant de poser un diagnostic non invasif ne sont pas remplis, la réalisation d'une biopsie hépatique est recommandée afin de poser le diagnostic de CHC.

### 2.4.1. Modalité de réalisation de la biopsie

La biopsie va être contre-indiquée lorsqu'il existe une thrombopénie inférieure à 50G/L ou un INR >2.

La biopsie doit être réalisée sous guidage scannographique ou échographique, dans des conditions stériles, en utilisant une aiguille de 14 à 18 G (permettant de fournir un matériel tissulaire contrairement aux aiguilles fines ne permettant qu'une analyse cytologique). Une biopsie du foie périphérique, non tumoral, est systématiquement réalisée (40) afin de mieux caractériser l'hépatopathie sous jacente et de comparer le nodule au parenchyme avoisinant. Une certaine épaisseur de parenchyme hépatique sain devra être traversée avant d'atteindre la lésion afin de limiter le risque hémorragique.

Après biopsie, le prélèvement va être fixé dans le formol puis inclus en paraffine. Secondairement les colorations standards seront réalisées (Hématoxyline-éosine-safran) ainsi qu'une coloration spécifique argentique ou par Rouge Sirius qui permettront la visualisation du réseau sinusoidal. Les modifications microscopiques ont été décrites plus haut. Un examen immuno-histochimique peut être réalisé en complément si les caractéristiques morphologiques, architecturales et cytologiques ne permettent pas de poser le diagnostic formel de CHC.

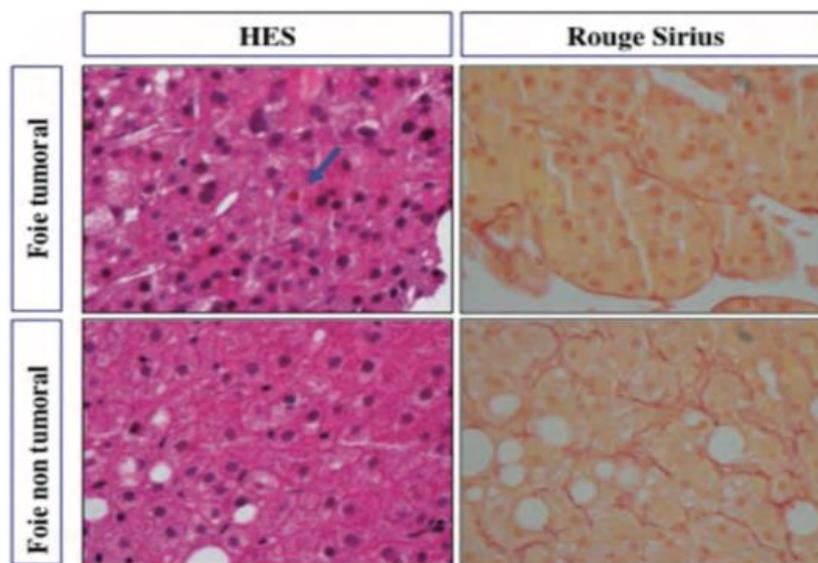


Figure 8 Coupe histologique après coloration HES et rouge Sirius d'un CHC bien différencié et d'un foie non tumoral (POST'U 2012, Ziol)

#### 2.4.2. Complications

Cette technique est associée à une très faible morbi-mortalité mais des complications graves peuvent survenir notamment un hématome intra-hépatique ou un hémopéritoine (41). Le risque hémorragique ou septique sévère est inférieur à 1% (42). Le risque de dissémination est faible, d'environ 1-2% (43) (44).

#### 2.4.3. Risque de faux négatifs

En cas de biopsie négative d'un nodule suspect, une deuxième biopsie doit être réalisée. Si cette 2<sup>e</sup> est négative, un suivi régulier par échographie et/ou TDM et/ou IRM doit

être réalisé jusqu'à disparition/augmentation du nodule ou qu'il remplisse les caractéristiques non invasives. Le diagnostic de CHC est posé après une première biopsie dans 70% des cas, le risque de faux négatifs peut atteindre 30% pour les plus petits nodules (45).

## **2.5. Bilan pré-thérapeutique**

Avant toute décision thérapeutique, qui sera prise en RCP, il conviendra d'évaluer l'extension tumorale, la fonction hépatocellulaire et l'état général du patient.

### **2.5.1 Bilan d'extension**

En plus de l'examen clinique et du dosage de l'AFP, afin d'évaluer l'extension tumorale, un scanner thoraco-abdominopelvien ou un scanner thoracique associé à une IRM abdominale vont être réalisés lors du bilan initial. Ils permettent d'analyser en plus de la morphologie tumorale, la vascularisation hépatique ainsi que l'éventuel retentissement sur les voies biliaires. De plus, ils vont permettre de rechercher l'existence d'adénopathies ou de métastases secondaires (osseuses, pulmonaires...).

Un scanner cérébral ou une scintigraphie osseuse seront réalisés s'il existe un point d'appel clinique.

### **2.5.2 Evaluation de la fonction hépatocellulaire**

Dans un premier temps il faut définir si le foie non tumoral est le siège d'une cirrhose ou non. Si oui, il faut en connaître l'étiologie.

L'évaluation de la sévérité de l'hépatopathie est primordiale. Elle repose sur :

- La recherche au bilan biologique d'une altération de la fonction hépatocellulaire (TP, albumine, bilirubine...) et la détermination du score de Child-Pugh et du score MELD si une transplantation est envisagée.

- La recherche de signes d'hypertension portale clinique (ascite, hémorragie digestive...), par la biologie (thrombopénie), et en endoscopie (varices œsophagiennes notamment). S'il existe un doute et qu'un projet chirurgical est envisagé, une mesure du gradient de pression porto-cave peut être réalisé par cathétérisme sus-hépatique.

	1 point	2 points	3 points
<b>Ascite</b>	Absente	Modérée	Tendue ou réfractaire aux diurétiques
<b>Bilirubine (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	< 35	35-50	> 50
<b>Albumine (g/l)</b>	> 35	28-35	< 28
<b>INR</b>	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2
<b>TP</b>	> 50%	40-50%	< 40%
<b>Encéphalopathie</b>	Absente	Légère à modérée (stade 1-2)	Sévère (stade 3-4)

Le pronostic de la cirrhose est établi en fonction du score total des points:  
**Child-Pugh A** (5-6 points): survie à 1 an de 100%  
**Child-Pugh B** (7-9 points): survie à 1 an de 80%  
**Child-Pugh C** (10-15 points): survie à 1 an de 45%

Figure 9 Score de Child-Pugh, d'après Pugh RN et al, 1973

Les propositions thérapeutiques dépendent alors du stade tumoral mais aussi de la sévérité de la maladie hépatique.

### 2.5.3 Etat général

L'état général du patient doit être évalué ainsi que ses comorbidités afin de lui proposer un traitement adapté.

L'état général peut être évalué par le Performans status de l'OMS.

<b>Index de performance (PS) de l'OMS</b>	
0	Activité normale
1	Activité restreinte : autonome et capable de travaux légers durant la journée
2	Activité réduite de 50% : autonome mais incapable de soutenir un travail
3	Confiné au lit ou sur une chaise plus de 50% du temps : autonomie réduite
4	Confiné au lit en permanence, totalement dépendant

Figure 10 Index de performans status, d'après l'OMS

Les comorbidités doivent être recherchées, notamment celles pouvant être en lien avec le terrain comme l'insuffisance cardiaque ou respiratoire, les cancers ORL, pulmonaires et du tractus digestif supérieur, le syndrome métabolique (diabète, HTA, dyslipidémie...) et ses complications (coronaropathies...). Leur présence peut entraver la prise en charge.

### 3. Pronostic et classifications

La survie des patients atteints d'un CHC est variable selon le stade de la maladie tumorale, la fonction hépatique et des moyens thérapeutiques locaux. En Europe, le pronostic reste péjoratif avec une survie globale à 5ans d'environ 9% tous stades confondus (46,47).

De nombreuses classifications ou scores pronostiques, basés sur la fonction hépatocellulaire, les caractéristiques tumorales et l'état général du patient, se sont développés ces dernières années. Leur objectif étant d'essayer de définir un pronostic en fonction de différents critères afin d'apporter un traitement le plus adapté possible.

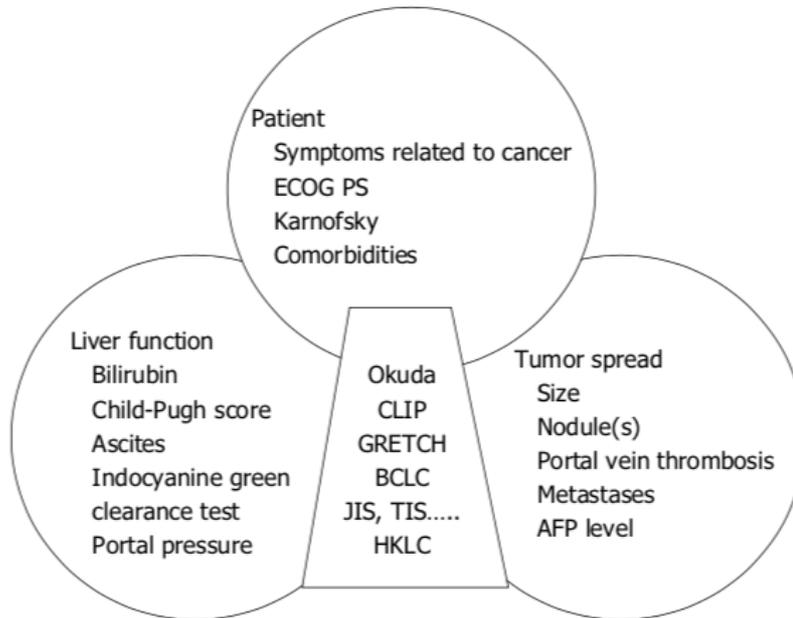


Figure 11 Paramètres commun entre les différentes classifications et score du CHC, d'après Adhoute et aln World J Hepatol 2016

Le score d'OKUDA développé dans les années 80, a été le premier score pronostique à associer des caractéristiques tumorales (envahissement de plus/moins 50% du parenchyme hépatique) à des paramètres reflétant la fonction hépatocellulaire (ascite, albumine, bilirubine) (48).

Ensuite, de nombreux scores ont été développés comme le score CLIP ( Cancer of the Liver Italien Program) en 1998 (49), le score français GRETCH en 1999 (50) puis la classification BCLC a été publiée dans les mêmes temps (51), le JIS ( Japen Integrated Staging) en 2003 (52), le TIS (Taipei Integrated Scoring system) en 2010 (53) et la classification HKLC (Hong Kong Liver Cancer) en 2014 (54) actuellement très utilisée en Asie.

Scores and classifications	Liver function	AFP	PS	Tumor spread
Okuda 1985	Ascites, albumin, bilirubin	No	No	Hepatic spread 50% < vs > 50%
CLIP 1998	Child-Pugh score	< 400 ng/mL vs ≥ 400 ng/mL	No	Nodule(s), hepatic spread 50% ≤ vs > 50% Portal vein thrombosis
GRETCH 1999	Bilirubine, phosphatases alcalines	< 35 ng/mL vs ≥ 35 ng/mL	Yes	Portal vein thrombosis
BCLC 1999	Child-Pugh score	No	Yes	Nodule(s), size Portal vein thrombosis
c-JIS 2003	Child-Pugh score	No	No	TNM LCSGJ
bm-JIS 2008	Child-Pugh score	Yes (+ AFP-L3 + DCP)	No	TNM LCSGJ
TIS 2010	Child-Pugh score	< 400 g/mL vs ≥ 400 ng/mL	No	Total tumor volume
HKLC 2014	Child-Pugh score	No	Yes	Nodule(s), size Portal vein thrombosis

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; CLIP: Cancer of the Liver Italian Program; JIS: Japan Integrated Staging; HKLC: Hong Kong Liver Cancer; TIS: Taipei Integrated Scoring System; AFP: Alpha-fetoprotein; PS: Performance Status; bm-JIS: Biomarker combined JIS; DCP: Des-gamma-carboxy prothrombin; LCSGJ: Liver Cancer Study Group of Japan; TNM: Tumor-node-metastasis.

Figure 12 Scores pronostique de CHC et leurs différents paramètres, d'après Adhoute et al, World J Heptaol 2016

## 4. Prise en charge thérapeutique

### 4.1. Classification BCLC

Aucune classification pronostique officielle n'est reconnue mondialement mais la classification BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) s'est imposée comme la référence dans les pays occidentaux (EASL 2000 (24) et AASLD (25)).

Elle distingue 5 différents stades aux pronostics radicalement différents, prenant compte de la fonction hépatocellulaire (score de Child-Pugh), des caractéristiques tumorales (nombre de nodules, taille et extension tumorale) et de l'état général (évalué par le Performans Satus de l'OMS). Pour chaque stade, en découle une prise en charge thérapeutique différente.

Cette classification qui a été évaluée sur des cohortes occidentales et asiatiques (55,56), a démontré une meilleure valeur pronostique que la plupart des autres scores (57,58) et une facilité d'utilisation avec un algorithme thérapeutique s'appuyant sur un haut niveau de preuve. Cette classification n'est pas la référence en Asie où les modalités thérapeutiques du CHC sont sensiblement différentes.

Mais cette classification présente certaines limites notamment pour le stade intermédiaire, BCLC B, au profil tumoral très hétérogène pour une seule option thérapeutique disponible, la chimioembolisation lipiodolée (CEL), de même que pour le stade BCLC C, regroupant des patients et des tumeurs aux pronostics distincts.

Par ailleurs, certains paramètres pronostiques importants ne sont pas pris en compte comme notamment l'AFP dont la valeur pronostique a été démontrée indépendamment du stade de la maladie et notamment chez les patients traités par chimioembolisation (59–61). En effet plusieurs études montrent que l'AFP est associée à l'agressivité de la tumeur (lésions satellites et invasion micro-vasculaire) (62,63). De même, la morphologie tumorale (forme nodulaire ou infiltrante) n'est pas intégrée dans cette classification alors que l'influence sur le pronostic est différente. Certains scores l'ont intégrée dans leurs paramètres notamment le NIACE (64) et le HKLC (54).

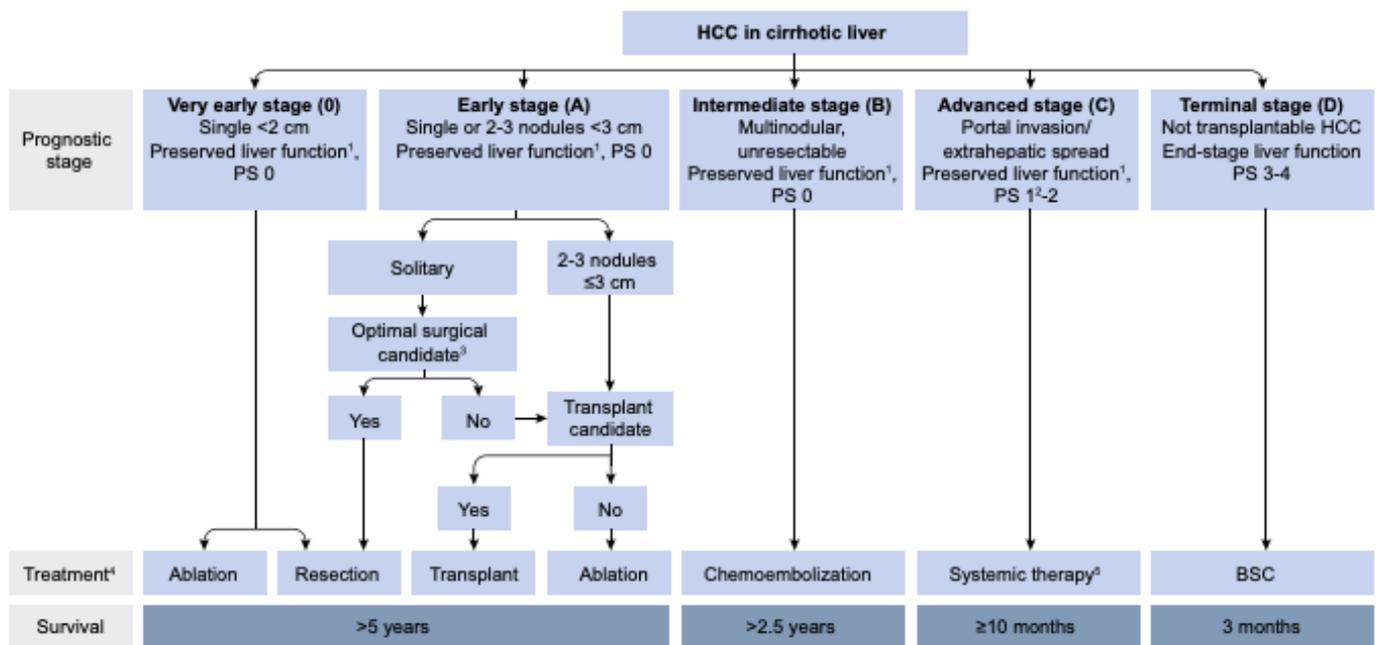


Figure 13 Classification BCLC, d'après l'EASL, 2018

#### 4.2. Différentes prises en charge thérapeutiques

Les différents traitements sont classiquement répartis en deux groupes. Les traitements curatifs avec la transplantation hépatique, la résection chirurgicale, la destruction per-cutanée et la radiothérapie stéréotaxique. Concernant les traitements palliatifs, la chioembolisation artérielle est la prise en charge thérapeutique la plus fréquente. La radioembolisation ainsi que les thérapies systémiques comme l'association Atézolizumab-Bevacizumab intraveineuse ou les chimiothérapies orales comme le Sorafénib sont d'autres possibilités thérapeutiques. Enfin, les soins de support ayant pour objectif d'améliorer la qualité de vie du patient, s'adressent aux patients présentant une altération de l'état général avec un PS >2, une fonction hépatocellulaire trop altérée ou une contre-indication aux autres prises en charges thérapeutiques spécifiques.

## 5. Evaluation radiologique de la réponse au traitement

L'analyse de la réponse radiologique en oncologie est indispensable à l'évaluation oncologique après prise en charge thérapeutique.

### 5.1. RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

Ces critères ont fait suite aux « critères OMS » développés en 1979, abandonnés par la suite devant un manque de standardisation.

	Lésions cibles	Lésions non cibles	Nouvelles lésions
Définition	Lésions dont le plus grand diamètre est $\geq 10$ mm et dont les limites sont suffisamment bien définies pour que leur mesure soit considérée comme fiable Ganglions : mesure du petit axe, lésion cible si son petit axe mesure $\geq 15$ mm RECIST 1.1 : nombre maximum de lésions cibles choisies 5/patient et 2/organe	Lésions trop petites ( $< 10$ mm) Lésions dont la mesure est considérée comme non fiable car leurs limites sont difficiles à définir (lésions osseuses, leptoméningées, ascite, épanchement pleural ou péricardique, lymphangite carcinomateuse...) Lésions mesurables mais non incluses dans les lésions cibles Ganglions : mesure du petit axe, lésion non cible si $10 \leq$ petit axe $< 15$ mm Marqueurs tumoraux $>$ normale (si pertinent et prédéfini)	
Réponse complète (CR)	Disparition de toutes les lésions cibles et tous les ganglions $< 10$ mm de petit axe	Disparition de toutes les lésions non cibles et normalisation des marqueurs tumoraux	Non (pas de nouvelle lésion)
Réponse partielle (PR)	$\geq 30\%$ de la somme des lésions cibles par rapport à la somme prétraitement	Pas de progression	Non (pas de nouvelle lésion)
Maladie stable (SD)	Ni réponse, ni progression	Persistance d'une ou de plusieurs lésions non cibles et/ou dosages de marqueur tumoraux $>$ normale	Non (pas de nouvelle lésion)
Maladie en progression (PD)	$\geq 20\%$ de la somme des lésions cibles par rapport à la plus petite somme mesurée au cours du suivi (nadir) et $\geq 5$ mm en valeur absolue	Progression « non équivoque » (appréciée qualitativement) en taille des lésions (une seule lésion augmentant de taille ne suffit pas)	Oui (apparition de nouvelle[s] lésion[s] dont la nature secondaire est certaine)
La somme des lésions cibles est définie comme la somme des plus grands diamètres pour les lésions non ganglionnaires et du petit axe pour les ganglions.			

Figure 14 Définitions et catégories de réponse pour chaque type de lésion selon RECIST1.1, d'après Fournier et al, Journal de radiologie diagnostique et interventionnelle 2014

Publiés en 2000, maintenant largement utilisés pour l'étude de la réponse radiologique en oncologie. Ils sont basés sur la modification de taille, unidimensionnelle, de la tumeur après traitement. Ces critères ont été réactualisés en 2009 sous l'appellation RECIST 1.1 (65).

Leur principe était de définir des lésions cibles et non cibles avant traitement afin de suivre leur évolution après prise en charge. La somme des diamètres des lésions cibles (le plus grand diamètre pour les lésions non ganglionnaires et le plus petit diamètre pour les lésions ganglionnaires) est calculée, reflétant la charge tumorale. Un pourcentage d'évolution par rapport à l'examen initial est alors défini par imagerie en y intégrant la potentielle survenue de nouvelles lésions. Ainsi sont définies quatre catégories : la réponse complète, la réponse partielle, la stabilité et la progression (66). A noter que la progression est définie par rapport à l'examen « nadir » (meilleure réponse) mais que la réponse est évaluée par rapport à l'examen initial avant traitement.

Cependant, ces critères ne sont pas adaptés à certaines pathologies cancéreuses prises en charge par certain traitement, notamment dans le CHC. En effet, il a rapidement été constaté une discordance entre l'amélioration de la survie et la quasi absence de réponse radiologique au traitement selon RECIST, quelque soit la modalité thérapeutique (sous Sorafenib (67), après traitement loco-régionale hépatique (24) ou thérapie ciblée). Ces traitements entraînent en effet une survie prolongée en provoquant une dévascularisation de la tumeur sans modification de sa taille.

De nouveaux critères ont donc été développés, en s'inspirant des critères RECIST mais en ne prenant en compte seulement la portion viable tumorale, définie comme la portion se rehaussant après injection de produit de contraste au temps artériel.

## 5.2. Critères EASL

Les critères dits « EASL » ont été développés afin de prendre en considération la dévascularisation des lésions entraînées par la CEL. Ils mesurent ainsi la surface de la partie viable du CHC et non un diamètre.

Plusieurs méthodes sont utilisées pour approximer cette surface : soit en multipliant les deux plus grands diamètres orthogonaux de la partie viable tumorale (mesure bidimensionnelle), soit en mesurant directement l'aire de la partie viable tumorale directement sur les consoles scanner/IRM. Cette définition relativement floue et son application peu pratique et non standardisée ont fortement limitée son utilisation en pratique.

	Lésions cibles	Nouvelles lésions
<b>Définition</b>	Aire des portions rehaussées au temps artériel. Comprend toutes les lésions.	
<b>Réponse complète</b>	Disparition complète du rehaussement de la zone traitée	Non
<b>Réponse partielle</b>	Diminution $\geq 50\%$ de la partie viable de l'aire tumorale	Non
<b>Progression de la maladie</b>	Augmentation $\geq 25\%$ de la partie viable de l'aire tumorale	Oui (ou)
<b>Stabilité de la maladie</b>	Les autres cas	Non

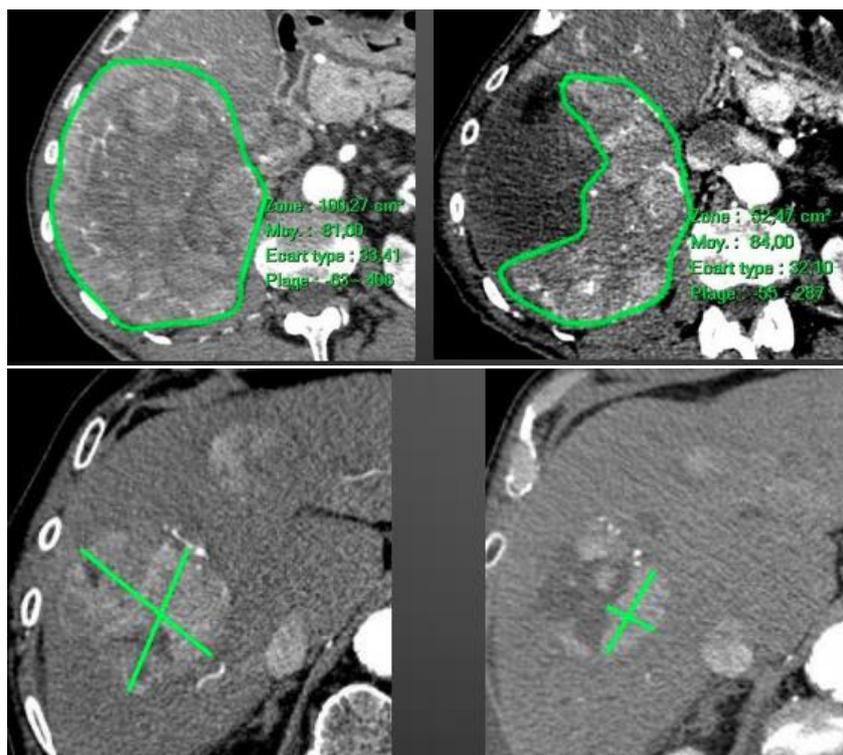


Figure 15 Mesure des critères EASL par deux méthodes différentes, d'après Guiu, Cancero Dig 2010

### 5.3. mRECIST (critères RECIST-modifiés)

Les critères mRECIST ont été initialement développés pour permettre une évaluation plus adaptée de la réponse radiologique du CHC traité par Sorafenib ou par des traitements locorégionaux comme la CEL. En effet, la réponse tumorale a été évaluée par RECIST et mRECSIT chez les patients traités par Sorafénib et il a été constaté que les patients présentant une stabilité selon RECIST avaient un pronostic différent selon mRECIST (68). Ces critères ont aussi été évalués chez les patients traités par CEL, montrant une bonne corrélation entre la réponse tumorale évaluée par mRECSIT (et EASL) et la survie globale (69) (70).

Ces critères reprennent le principe des critères EASL à savoir, l'évaluation de la portion viable tumorale mais de façon simplifiée, en ne mesurant seulement que le plus grand diamètre de la portion artérialisée (mesure unidimensionnelle, à l'instar des critères RECIST), et ne définissent que 2 lésions cibles maximum. Son utilisation en pratique courante, est plus

simple car il s'agit d'une mesure unidimensionnelle, ils sont, de ce fait, les critères les plus utilisés actuellement.

	Lésions cibles	Lésions non cibles	Nouvelles lésions
Définition	CHC Plus grand diamètre $\geq 10$ mm Nodulaire (bien limité, non infiltrant) Rehaussement au temps artériel sur TDM ou IRM Pour autres localisation : id. RECIST	CHC : lésion trop petite (< 10 mm), infiltrante, ou de rehaussement atypique (non artériel) Pour autres localisations : id. RECIST	
Réponse complète (CR)	Disparition de tout rehaussement artériel intra-tumoral dans toutes les lésions cibles	Id. RECIST	Non (pas de nouvelle lésion)
Réponse partielle (PR)	$\geq 30\%$ de la somme des diamètres des portions viables (rehaussement à la phase artérielle) des lésions cibles par rapport à la somme prétraitement	Id. RECIST	Non (pas de nouvelle lésion)
Maladie stable (SD)	Ni réponse, ni progression	Id. RECIST	Non (pas de nouvelle lésion)
Maladie en progression (PD)	$\geq 20\%$ de la somme des diamètres des portions viables (se rehaussant) des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres des portions viables des lésions cibles depuis le début du traitement (nadir)	Id. RECIST	Oui (apparition de nouvelle[s] lésion[s] pour laquelle[lesquelles] le diagnostic de CHC est certain <sup>a</sup> ) Oui (apparition de nouvelle[s] lésion[s] pour laquelle[lesquelles] le diagnostic de lésion secondaire est certain)

CHC : carcinome hépatocellulaire.  
<sup>a</sup> Un nodule hépatique nouvellement apparu sera classé comme CHC – et sera donc déclaré comme une progression – lorsque son plus grand diamètre est  $\geq 10$  mm et qu'il présente le rehaussement typique du CHC sur l'imagerie dynamique, c'est-à-dire une prise de contraste à la phase artérielle avec lavage au temps portal ou tardif. Les lésions  $\geq 10$  mm qui ne présentent pas une dynamique de rehaussement typique peuvent être diagnostiquées comme CHC si elles augmentent de taille de  $\geq 10$  mm sur les examens ultérieurs. Dans ce dernier cas, la date de progression retenue a posteriori sera la première date d'apparition de la lésion.

Figure 16 Réponse radiologique du CHC selon mRECIST, d'après Fournier et al, Journal de radiologie diagnostique et interventionnelle, 2014

L'EASL recommande l'utilisation des critères mRECIST pour l'évaluation de la réponse tumorale après traitement locorégional (20). Les critères mRECIST et RECIST1.1 sont recommandés pour l'évaluation de la réponse tumorale après traitement systémique.

Ils existent quelques spécificités à ses critères notamment concernant les ganglions du pédicule hépatique où le diamètre minimal pour être considéré comme cible est de 20mm (devant la fréquence des adénopathies bénignes de cette localisation dans un contexte de cirrhose). Par ailleurs, concernant l'envahissement portal tumoral, il est considéré comme une lésion non mesurable.

#### **5.4. Surveillance**

Il n'est pas retrouvé dans la littérature de donnée robuste concernant la surveillance post-thérapeutique optimale et notamment concernant sa fréquence et sa durée. A chaque prise en charge thérapeutique, ses modalités de surveillance, reposant souvent sur des avis d'experts.

L'IRM est l'imagerie de choix pour la surveillance après traitement car non irradiante. Lorsqu'elle n'est pas disponible ou difficile d'accès, le scanner injecté peut être considéré comme une option.

L'évolution post-thérapeutique du taux sérique d'AFP peut participer à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique.

## **6. La chimioembolisation lipiodolée intra-artérielle**

### **6.1. Historique**

C'est en 1974 qu'a été réalisée la première embolisation artérielle, avec de la gélatine comme particule d'embolisation, dans le but de traiter le CHC (71). Le Français Doyon est parti du principe que le CHC était vascularisé dans sa plus grande partie par l'artère hépatique et qu'il était donc possible d'emboliser celle-ci sans induire de nécrose majeure du parenchyme hépatique, étant vascularisé en grande partie par le système porte.

La chimio-embolisation s'est par la suite développée notamment grâce au chirurgien Konno qui a été le premier à réaliser une étude sur l'utilisation du SMANCS (styrene-maleic acid neocarcinostatin), un anticancéreux, mélangé à du Lipiodol, le tout administré par voie intra-artérielle afin de traiter le CHC (72).

En 1983, une étude a comparé la survie des patients traités par chimioembolisation ou par chirurgie pour un CHC multinodulaire. La survie à un an était de 44% en faveur de la chimioembolisation comparé à 28% pour la chirurgie (73). En 1994, Bronowicki et al ont montré une différence significative en termes de survie des patients traités par chimioembolisation par rapport aux patients non traités. La survie à 1 an était de 64% dans le groupe chimioembolisation et de 18% dans l'autre (74).

## 6.2. Principe

Il s'agit d'une technique de radiologie interventionnelle locorégionale qui associe l'administration intra-artérielle d'un agent anti-cancéreux (doxorubicine, épirubicine, cisplatine...) via un vecteur (lipiodol ou microsphère) associé à l'occlusion artérielle par des particules d'embolisation (Gelfoam, Ivalon...) (75).

Lorsque le vecteur est le lipiodol, on parle de chimioembolisation lipiodolée (CEL). Il forme alors une émulsion avec le produit de chimiothérapie. Le lipiodol a la propriété de rester au contact de la tumeur plusieurs semaines alors qu'il est éliminé rapidement par le foie sain (76). Ainsi, cela va permettre un relargage progressif de l'agent anticancéreux. Par ailleurs, il a une propriété propre d'agent d'embolisation même si elle reste limitée. Enfin, il s'agit d'un produit de contraste, permettant de suivre l'injection de l'émulsion.

Lorsque ce sont les microsphères chargées de cytotoxiques qui sont utilisées, elles sont utilisées comme vecteur et agent d'embolisation, on parle alors de chimio-embolisation par microsphères.

Actuellement, de nouvelles approches thérapeutiques se développent, comme l'association de la CEL avec d'autres thérapeutiques notamment avec les thérapies systémiques comme le Sorafenib, association qui n'a pas montré pour le moment sa supériorité en terme de survie globale (77) ou plus récemment avec l'immunothérapie, actuellement en cours d'étude de phase III.

Le principe de la CEL repose sur le postulat que la vascularisation du CHC est essentiellement artérielle à l'opposé du foie sain qui est vascularisé à 25% par l'artère hépatique et à 75% par le système porte.

Son objectif est double :

- Administrer une concentration élevée de chimiothérapie au contact du CHC tout en limitant sa diffusion et sa toxicité systémique.
- Entraîner une hypoxie cellulaire tumorale par obstruction artérielle.

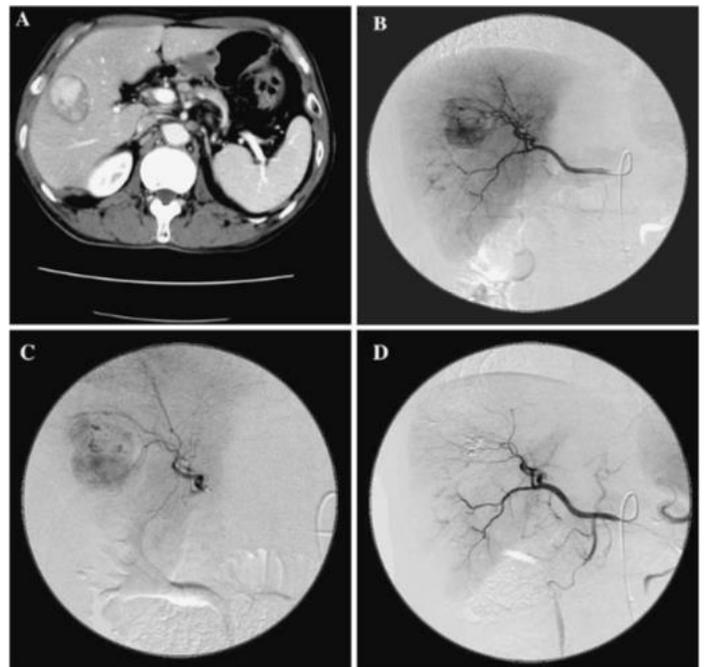


Figure 17 A : Scanner injecté montrant un CHC hypervascularisé. B : angiographie hépatique mettant en évidence un CHC. C : angiographie sélective par la branche artérielle antéro-inférieure. D : angiographie après CEL ; d'après Satake et al, Cardiovasc Intervent Radiol, 2008

### 6.3. Intérêt clinique de la chimioembolisation lipiodolée

Après un engouement initial, la CEL a perdu de son intérêt suite à la parution de 6 essais contrôlés randomisés entre 1988-1998 mettant en évidence l'absence d'amélioration de la survie globale par rapport à un traitement symptomatique ou une chimiothérapie ou

une hormonothérapie standard (78–83). Ces essais ont été par la suite critiqués devant des critères d'inclusions mal définis et des modalités techniques imprécises.

Depuis 2002-2003, plusieurs études et méta-analyses ont été publiées, montrant un bénéfice en terme de survie globale de la chimioembolisation dans le CHC au stade intermédiaire (84,85). Une méta-analyse récente de 2016, retrouvait une survie globale à 1an de 70,3%, à deux ans de 51,8% avec un taux de réponse objective de 52,5%. La médiane de survie était de 19,4 mois (86).

Les pratiques actuelles tendent, dans la mesure du possible, vers une chimioembolisation sélective ou hyper-sélective afin de préserver au maximum le parenchyme non tumoral adjacent, en accord avec les recommandations de l'ESMO 2018 (87). Dharancy et al. concluent que la CEL hyper-sélective serait plus efficace pour entraîner une nécrose tumorale chez les patients en attente de transplantation hépatique (88). Il semblerait qu'il existe une différence en termes de tolérance et d'efficacité en fonction du caractère sélectif de la chimioembolisation lipiodolé (lobaire, segmentaire, sous segmentaire). Dans l'étude de Bouvier et al., la tolérance était significativement meilleure dans le groupe sélectif, de même que le taux de réponse radiologique mais la survie globale était, elle, non significative (89). De plus, selon Camma et al., la mortalité serait significativement moins élevée en cas de cathétérisme sélectif (84).

L'avantage de la CEL non sélective réside dans le traitement des lésions infra-radiologiques.

La chimio-embolisation par microsphères, bien que plus standardisée, n'a pas montré de différence significative en terme de survie globale et aurait une toxicité plus importante sur le foie adjacent (90) (91).

## 6.4. Indication

En Europe, selon les recommandations EASL (20), la CEL est recommandée comme traitement palliatif chez les patients présentant un CHC au stade intermédiaire, soit stade B de la classification BCLC. Cela concerne les patients présentant une fonction hépatocellulaire conservée (soit CHLD A ou B7 sans ascite), avec un CHC multinodulaire sans envahissement vasculaire ou métastase associée, présentant un état général conservé (PS 0).

Par ailleurs, il existe quelques exceptions où la chimiombolisation peut être utilisée lors d'une prise en charge à visée curative en attente d'une transplantation hépatique. De même, il peut être réalisé des CEL de « down-staging » afin de permettre à une tumeur de rentrer dans les critères de greffe.

La population éligible à la CEL est donc très hétérogène avec des caractéristiques tumorales et des fonctions hépatiques bien différentes. L'intérêt est donc de déterminer les patients qui tireront un réel bénéfice de ce traitement.

## 6.5. Contre-indications

Dans un premier temps, tout signe clinique ou radiologique classant le patient dans une autre catégorie de la classification BCLC doit être considéré comme une contre-indication, comme par exemple, l'apparition d'une thrombose du tronc porte, l'apparition de lésions secondaires ou une altération majeure de l'état général.

Par ailleurs, de façon plus générale, une cirrhose décompensée, une insuffisance hépatique sévère, une altération importante de la fonction rénale constituent des contre-indications (92).

La contre-indication à la chimio-embolisation en présence d'une thrombose porte néoplasique non tronculaire est débattue notamment en Asie où la classification de Hong

Kong considère la chimioembolisation comme une possibilité thérapeutique lors de la présence d'une thrombose porte limitée, notamment, en se basant sur le principe du développement de collatéralités (54) (93).

A noter toutefois que la présence d'une thrombose porte est considérée comme un facteur pronostique péjoratif (94) (95).

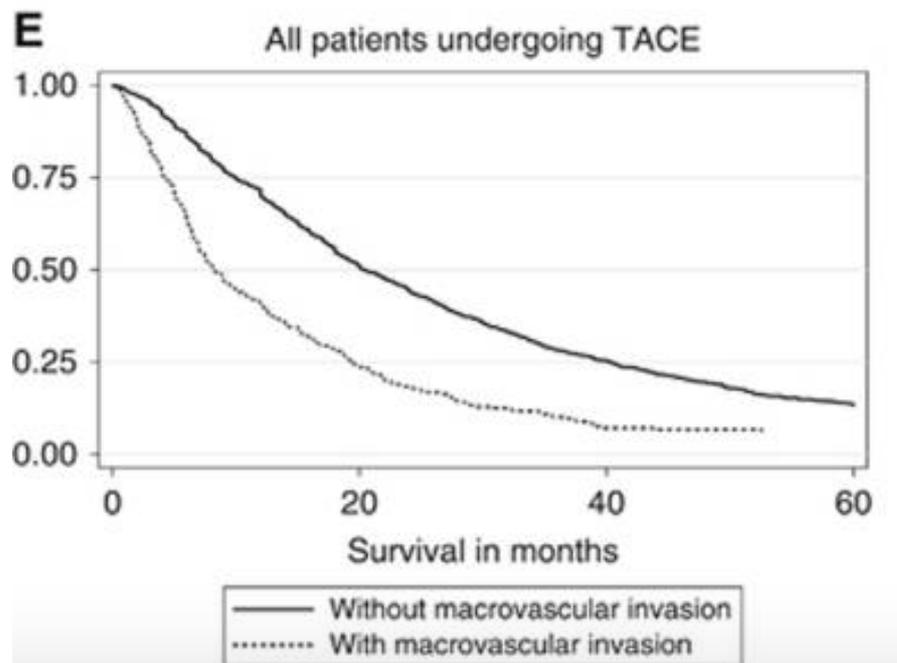


Figure 18 : Courbe de Kaplan-Meier distinguant la survie globale des patients traités par TACE en fonction de la présence ou non d'un envahissement vasculaire macroscopique, d'après Waked et al, Br J cancer, 2017

### 6.6. Effets secondaires – complications

En 2002, une méta-analyse a montré qu'il survenait un effet indésirable sévère dans 5,6% des cas avec un taux de décès à 30 jours de 0% à 10% (84).

L'effet secondaire le plus fréquent après chimioembolisation, bien connu, est le syndrome post-embolisation, associant souvent une fièvre, des douleurs abdominales, des nausées souvent associés à une cytolyse hépatique. Ces effets cèdent généralement spontanément après quelques jours (pour les symptômes cliniques) et jusqu'à 3 semaines après pour les

perturbations du bilan hépatique. Son intensité va dépendre du volume tumoral traité (96) et va survenir dans 50 à 80% des cas selon les séries (82) (75).

Les autres complications, notamment hémorragiques (ulcérations gastriques ou duodénales) ou infectieuses (cholécystite ou abcès) sont beaucoup plus rares.

La défaillance hépatocellulaire est la complication la plus redoutée, survenant plutôt chez les patients présentant déjà une fonction hépatocellulaire détériorée, en présence d'un gros volume tumoral, ou lors de l'administration de forte dose de chimiothérapie ou de façon trop rapprochée (84) (97). Le risque est d'altérer définitivement la fonction hépatique et alors de se priver de toute thérapeutique spécifique et notamment des thérapies systémiques disponibles qui ont fait leurs preuves.

### **6.7. Evaluation de la réponse radiologique après CEL**

La réponse tumorale radiologique post-CEL est primordiale dans l'évaluation de l'efficacité du traitement.

Pour cela, après chaque séance de chimioembolisation, un contrôle par imagerie en coupe injectée est réalisé à environ 4-6 semaines, couplé à une évaluation clinique et biologique.

Comme décrite précédemment, c'est la partie viable de la tumeur qui sera évaluée afin de ne pas sous-estimer la réponse tumorale car la nécrose entraînée par la chimioembolisation n'engendre pas forcément de modification de taille.

La réponse tumorale va dépendre de la taille tumorale initiale. Il a été démontré qu'une réponse complète n'était obtenue que dans seulement 25% des cas pour des lésions supérieures à 5cm après une 1<sup>ère</sup> cure de chimioembolisation (98).

Les critères les plus utilisés sont les critères EASL (bidimensionnels, évaluant la surface viable) et mRECIST (unidimensionnels, mesurant le plus grand diamètre viable), analysant les lésions cibles antérieurement sélectionnées (2 pour les critères mRECIST, toutes les lésions pour les critères EASL). La réponse est ensuite classée en réponse complète, réponse partielle, stabilité de la maladie ou maladie en progression.

Il existe une bonne corrélation entre l'évaluation radiologique et anatomopathologique, analysées post-transplantation hépatique (67%) avec 11% de sous-estimation de la réponse tumorale et 22% de surestimation (99).

Pour les critères mRECIST, la reproductibilité intra-observateur est modérée à excellente ( $\kappa = 0,525-0,865$ ) et inter-observateur modérée à forte ( $\kappa = 0,56-0,627$ ) en fonction des études, meilleur que pour les critères RECIST 1.1 (100–102).

References	N° Pts	Treatment	k value
Gillmore R, et al	83	TAE/TACE	0,983*
Li H, et al	64	Cryoablation	0,91
Prajapati HJ, et al	120	DEB TACE	0,82
Kim BK, et al	292	TACE	0,863
Jung ES, et al	114	TACE	0,883
Kim CJ, et al	368	TACE	0,969*
Choi J, et al	332	TACE	0,957

Figure 19 : Concordance entre les critères EASL et mRECIST, d'après Vicenzi et al, PLoS One, 2015

	(41.2%)	(31.8%)	(26.7%)	(0.3%)	(100%)
<i>Overall response</i>					
CR	113	0	0	0	113 (38.7%)
PR	4	87	15	0	106 (36.3%)
SD	0	6	56	0	62 (21.2%)
PD	0	0	2	9	11 (3.8%)
Total	117 (40.1%)	93 (31.8%)	73 (25.0%)	9 (3.1%)	292 (100%)

CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease.

Figure 20 : Réponse radiologique après CEL évaluée par mRECIST et EASL, quasi identique, d'après Beom Kyung et al, European Journal of Cancer, 2013.

La réponse tumorale définie par les critères EASL et mRECIST est concordante (103).

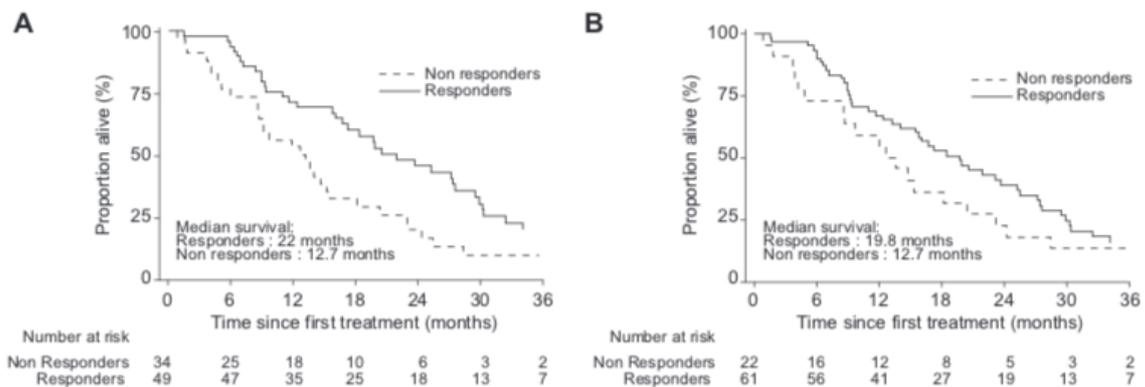
Il existe de plus une bonne corrélation entre la réponse tumorale (complète ou partielle) évaluée par mRECIST et EASL et la survie globale (69) (70) (104). Ainsi la réponse tumorale évaluée par EASL ou mRECIST permet de prédire de manière fiable la survie globale des patients traités par CEL (105). Ce constat donne à la réponse radiologique toute sa place dans les scores pronostiques en développement.

**Table 6. Multivariate models were created to determine whether EASL or mRECIST responses were independently associated with survival.**

Overall response	OS (95% CI)	p value	#events/#patients
<b>EASL*</b>			
Non-responder (n = 33)	1.00	0.027	66/78
Responder (n = 45)	0.56 (0.34-0.94)		
<b>mRECIST*</b>			
Non-responder (n = 34)	1.00	0.037	66/78
Responder (n = 44)	0.58 (0.35-0.97)		

\* Adjusted for number of lesions (multifocal or unifocal) and AFP (AFP <200, AFP >200).

**Figure 21 : La réponse radiologique selon EASL et mRECIST est corrélée à la survie globale de manière indépendante, d'après Gillmore, Journal of hepatology, 2011**



**Figure 22 : Survie globale des patients répondeurs et non répondeurs selon EASL (A : réponse globale / B : réponse des lésions cibles), d'après Gillmore, Journal of hepatology, 2011**

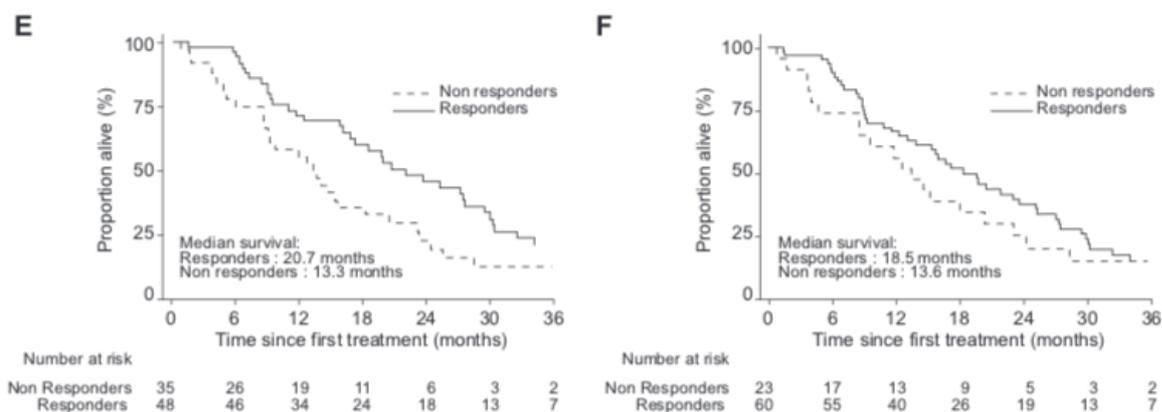


Figure 23 : Survie globale des patients répondeurs et non répondeurs selon mRECIST (E : réponse globale / F : réponse des lésions cibles), d'après Gillmore, Journal of hepatology, 2011

Les critères EASL et mRECIST sont donc comparables et tous deux corrélés à la survie globale mais la définition relativement floue et son application non standardisée rendent l'utilisation des critères EASL peu pratique en faveur des critères mRECIST, d'utilisation plus simple.

## 6.8. Limites concernant la stratégie thérapeutique

Même si la CEL est un traitement largement répandu dans le traitement du CHC, il reste de nombreuses questions en suspens quant à la stratégie thérapeutique. En effet, le nombre de cure à réaliser avant réévaluation, l'intervalle entre les cures, le but à atteindre (réponse ou stabilité) et la méthode de réalisation de la chimioembolisation (conventionnelle au lipiodol ou avec microsphères ; sélective ou non sélective), ne sont pas bien codifiés.

### 6.8.1. Délai entre les cures et nombre de cures à réaliser

Certains auteurs proposent la répétition des CEL avec un schéma de répétition à 2 et 6 semaines de la première CEL (106), d'autres une répétition tous les 2-3 mois (107) ou toutes les 4 semaines (108) et enfin certains proposent la réalisation de CEL « à la demande » (109).

Aucune stratégie n'a montré à l'heure actuelle sa supériorité. A noter que dans l'étude de Terzi et al. (CEL à la demande) il était retrouvé une survie globale à 1 ans de 70%, sensiblement identique à celle retrouvée par Antoch et al. de 79% avec une répétition des CEL toutes les 4 semaines.

Concernant le nombre de cure à réaliser, Raoul et al. (92), ainsi que Georgiades et al. (110) ont proposé une stratégie reposant sur la réalisation de 2 CEL avant de conclure en l'efficacité ou non de ce traitement. En effet, 47% des patients n'ayant pas répondu après la première cure, répondent après la deuxième, avec une même survie globale que ceux ayant répondu après la 1<sup>ère</sup> cure. Par contre, les patients n'ayant ni répondu à la première CEL ni à la deuxième avaient une survie globale significativement moins bonne. Récemment, d'autres auteurs ont recommandé la réalisation d'une 3<sup>e</sup> CEL avant d'abandonner ce traitement, devant un taux de répondeurs après une 3<sup>e</sup> cure de plus de 50% chez les patients n'ayant pas répondu après deux cures (111,112).

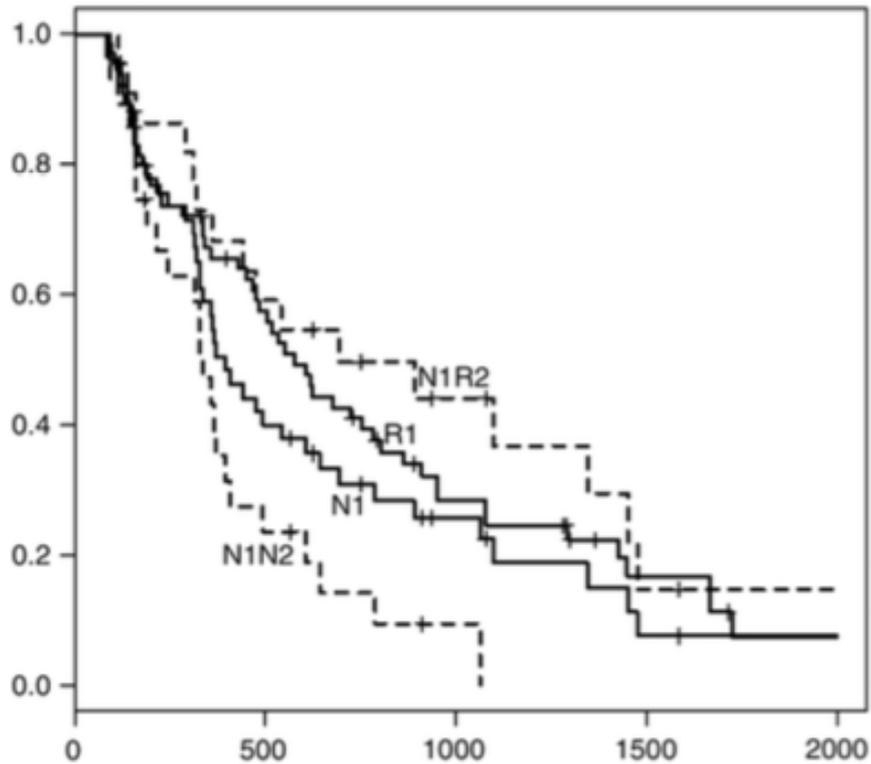


Figure 24 : Courbe de survie de Kaplan-Meier en fonction de la réponse radiologique évaluée par les critères EASL (R1 : réponse après la 1<sup>ère</sup> CEL ; N1 : pas de réponse ; N1R2 : réponse après la 2<sup>ème</sup> CEL ; N1N2 : pas de réponse), selon Georgiades et al. Radiology, 2012

### 6.8.2. Définition de la réponse à la CEL

Pour Raoul et al. une stabilité radiologique était considérée comme un contrôle tumoral. Pour d'autres auteurs, la stabilité tumorale est considérée comme un échec au traitement (113).

Plusieurs experts ont défini des critères qui ne constituent pas une bonne indication à la poursuite de la CEL, à savoir, l'absence de réponse objective après 2 CEL, l'aggravation de la fonction hépatocellulaire, une modification du stade BCLC (invasion vasculaire, progression extra-hépatique, aggravation de l'état général) (114)(115). En présence de ces critères, un traitement systémique peut être préféré, si la fonction hépatocellulaire le permet.

### 6.8.3. Algorithmme de prise en charge

Un algorithme de prise en charge a été proposé par Raoul et al. basé sur la tolérance des CEL et sur l'efficacité de la première session de 2 CEL.

En effet, la stratégie thérapeutique qui semble la plus adaptée serait celle guidée par la tolérance et la réponse radiologique.

A noter que certains experts ne considèrent pas l'apparition de nouvelles lésions hépatiques comme un échec de la CEL, considérant ces lésions comme non traitées par la chimioembolisation sélective.

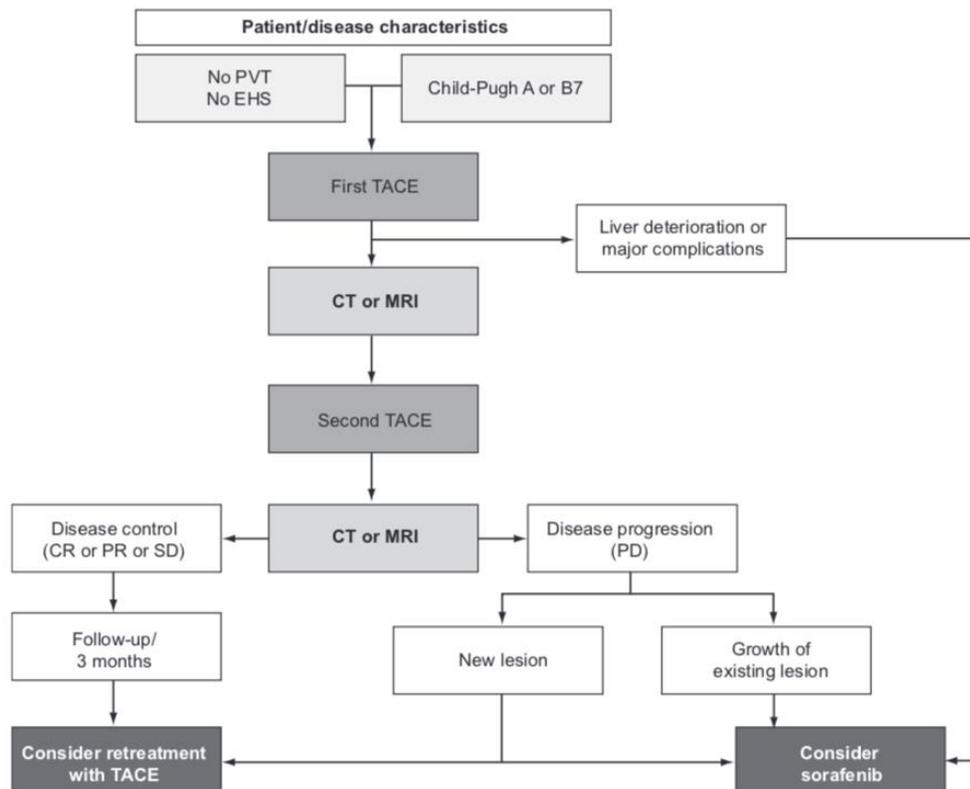


Figure 25 : Proposition d'algorithme de répétition des CEL dans le CHC intermédiaire, d'après Raoul et al, Cancer treatment Reviews, 2011

### 6.9. Scores pronostiques

Devant un panel de patients, de tumeur et de fonction hépatique très hétérogènes, qui présentent selon la classification BCLC une indication à un traitement par chimio-

embolisation (BCLC B), l'intérêt est de sélectionner les bons candidats qui tireront un réel bénéfice de ce traitement.

Par ailleurs, de nombreux patients sont traités hors recommandations européennes, d'après l'essai international BRIDGE où il est rapporté que quasi 50% des patients classés BCLC C étaient traités en première intention par CEL, données confirmées par une autre étude internationale menée par Peck-Radosavljevic et al. (116).

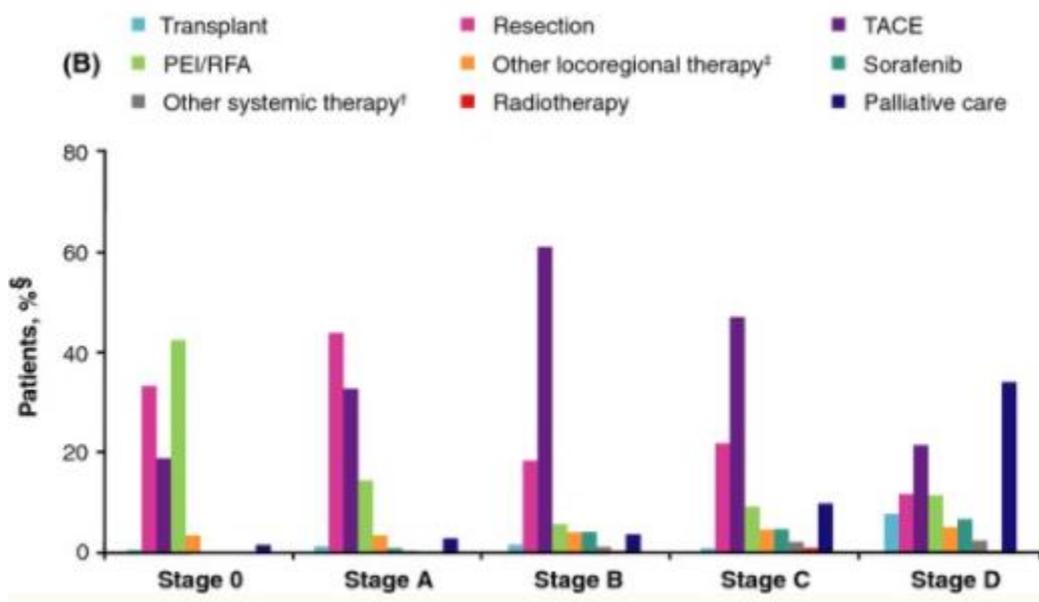


Figure 26 : Type de traitement en fonction du stade BCLC, d'après Park et al, Liver international, 2015

Ces résultats montrent que l'utilisation de la CEL en pratique s'écarte des recommandations et met en évidence la nécessité d'un nouveau consensus sur son indication.

Enfin, devant un panel de thérapies systémiques efficaces disponibles, il s'avère nécessaire de définir de manière claire des critères de non-réponse à la chimioembolisation afin de ne pas entraîner de dégradation hépatique irréversible évitable qui empêcherait par la suite un traitement systémique. Dans l'étude internationale menée par Peck-Radosavljevic et al., seulement 9% des patients recevaient un traitement systémique par Sorafenib à partir du moment où ils sortaient des critères d'éligibilité à la CEL (116).

Depuis plusieurs années, se développent des scores pronostiques, comme aide complémentaire, visant à sélectionner parmi les CHC dits « intermédiaires » de la classification BCLC, les bons candidats à la CEL, afin de guider au mieux la stratégie thérapeutique. Aucun n'est actuellement recommandé par les sociétés savantes.

### **6.9.1. Avant CEL**

#### *6.9.1.1. Le score HAP (Hépatoma Arterio-embolization Pronostic)*

Ce score (*appendice 1*) a été développé en 2013 par Kadalayil et al. (117), sur une cohorte comprenant des patients classés essentiellement BCLC A, B ou C de répartition homogène et essentiellement des cirrhoses d'origine virales, traités pour moitié par CEL ou par embolisation seule.

Un point était accordé en présence des critères suivants : albumine <36g/L, bilirubine >17 $\mu$ mol/L, AFP>400ng/ml et diamètre du plus gros nodule > 7cm. L'albumine et la bilirubine étant le reflet de l'insuffisance hépatocellulaire, l'AFP étant un marqueur d'agressivité tumoral et le diamètre tumoral étant le reflet de la possible invasion micro-vasculaire et de micronodules satellites.

Les patients étaient alors répartis en 4 groupes de pronostics différents : HAP A (0 point), HAP B (1 point), HAP C (2 points), HAP D (>2 points) avec des médianes de survie respectives de 27,6 mois, 18,5 mois, 9 mois et 3,6 mois. Les auteurs concluaient que pour les

groupes C et D, de plus mauvais pronostics, une autre stratégie que la chimioembolisation était probablement plus adaptée.

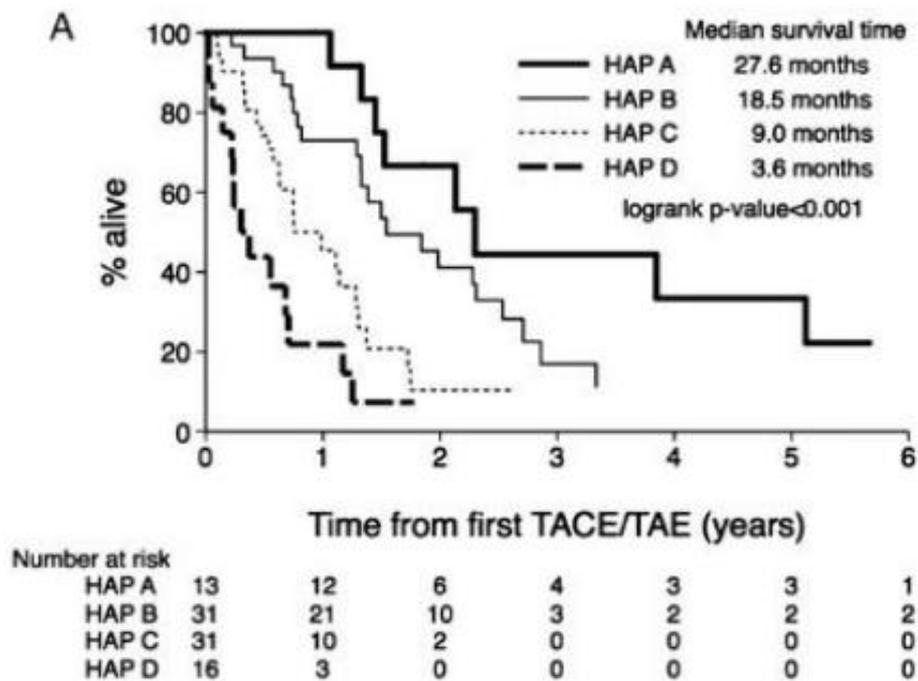


Figure 27 : Coubes de Kaplan-Meier de survie des patients traités par CEL en fonction du grade HAP, selon Kadalayil et al, Ann Oncol, 2013

Par la suite, ce score a été remodelé afin d'en améliorer la performance pronostic en y ajouter notamment le nombre de nodule (118) ou l'envahissement néoplasique par exemple.

#### 6.9.1.2. Le score NIACE

Ce score (*appendice 2*) a été initialement développé par Adhoute et al. pour les CHC avancés classés BCLC C traités par Sorafenib afin de distinguer les patients présentant un mauvais pronostic.

Il intègre les paramètres suivants : nombre de nodule, le caractère infiltrant ou non, l'AFP, le CHILD, l'état général (PS). Les patients présentant un score >3 avaient un plus mauvais pronostic (64).

Ce score a ensuite été évalué chez les patients traités par chimioembolisation, incluant des patients BCLC A, B et quelques BCLC C. Il permettait de différencier deux groupes présentant une survie significativement différente avec ce même seuil de 3 points chez les patients BCLC B : score  $\leq 3$  survie globale de 20 mois, score >3 survie globale de 13 mois (119). Ce score a été récemment validé sur une cohorte asiatique de patients traités par CEL (120).

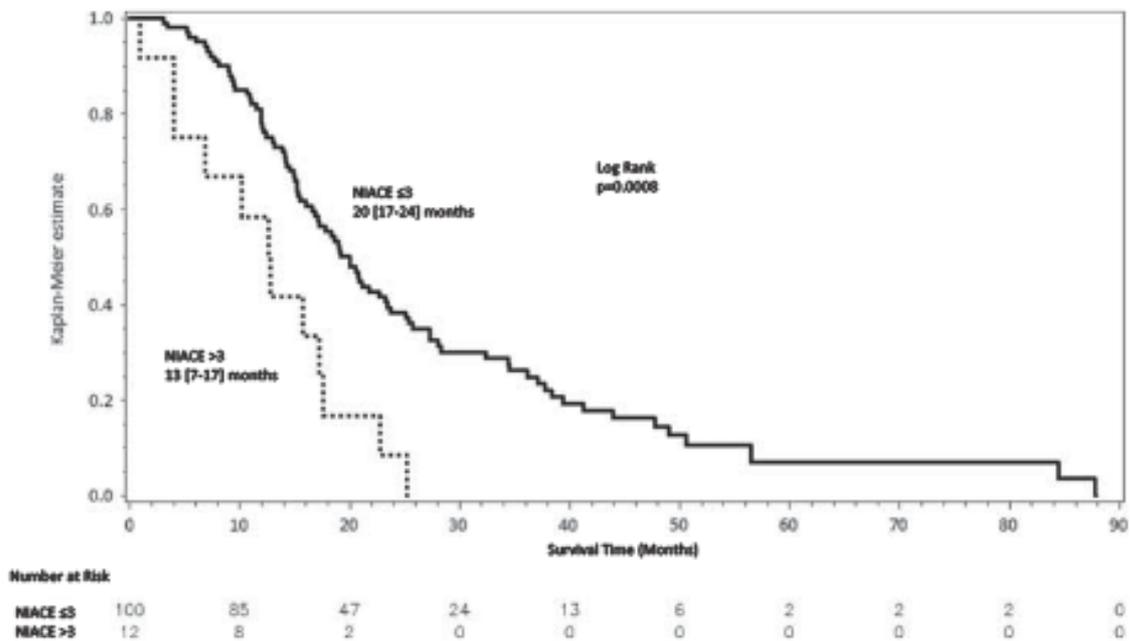


Figure 28 : Courbe de survie de Kaplan-Meier des patients BCLC B traités par CEL en fonction du score NIACE, d'après Adhoute et al, Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017

### 6.9.1.3. Le score STATE (Selection for TrAnsarterial chemoembolisation TrEatment)

Ce score développé par une équipe autrichienne tient compte de l'albumine (reflet de la fonction hépatocellulaire), de la tumeur (via la variable up-to-seven) et de la CRP (marqueur de l'inflammation) (121).

Il est alors soustrait 12 à la valeur de l'Albumine (g/L), si la somme du nombre de nodules et du plus grand diamètre dépasse 7, puis encore 12 si le taux de CRP > 1mg/dl. Ce score a été développé sur une cohorte composée d'environ autant de patients avec cirrhose d'origine éthylique que virale et avec des patients essentiellement BCLC B et Child A. Un seuil de 18 a été défini. Un score <18 était synonyme de mauvais pronostic (survie médiane de 5,3 mois) alors qu'un seuil  $\geq 18$  avait une survie médiane de 19,5 mois.

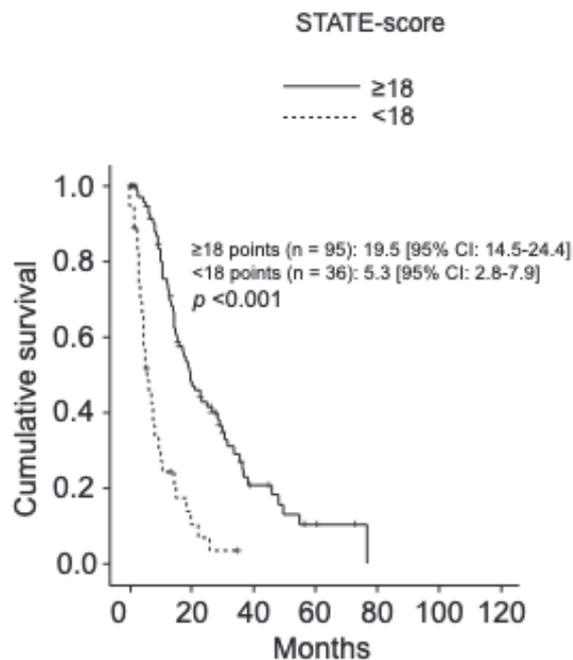


Figure 29 : Courbe de survie de Kaplan-Meier des patients traité par CEL en fonction du score STATE, d'après Hucke et al, J Hepatol, 2014

#### 6.9.1.4. Score ALBI

Ce score (*appendice 3*), développé en 2015, défini par une formule reposant sur le taux d'albumine (en g/l) et de bilirubine (en  $\mu\text{mol/L}$ ), défini 3 groupes de patients atteints d'un CHC aux pronostics distincts (122). Dans une étude plus récente, le score ALBI a été étudié dans le but de prédire la survie globale des patients présentant un CHC traité par CEL. Une survie globale statistiquement différente a été démontrée pour les patients présentant un score ALBI grade 2 (médiane de survie de 20,3 mois) et 3 (médiane de survie de 10,7 mois) (123).

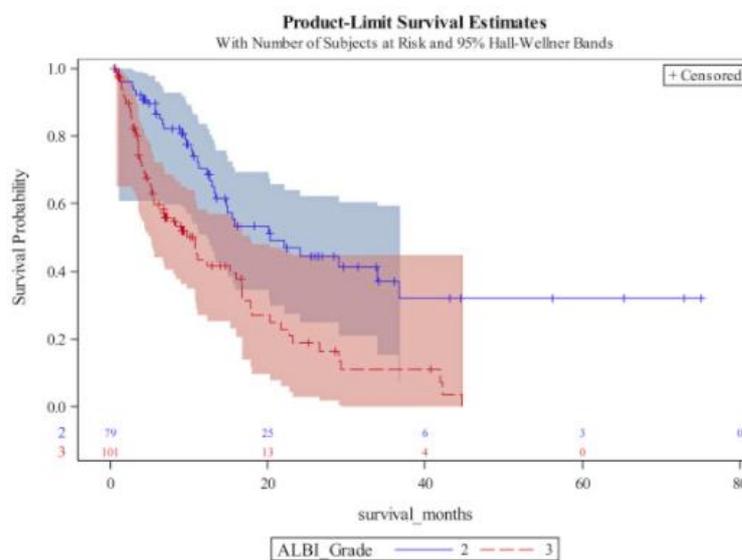


Figure 30 : Courbe de survie de Kaplan-Meieren fonction du grade ALBI 2 et 3, d'après Hansmann et al, J vasc Interv Radiol, 2015

#### 6.9.2. Après une première cure de CEL

Deux scores pronostiques, faciles à calculer, ont été créés afin d'améliorer la sélection des patients qui vont bénéficier d'une deuxième cure de chimioembolisation.

##### 6.9.2.1. Score ART (*Assessment for Retreatment with TACE*)

Dans cette cohorte autrichienne, les patients étaient essentiellement BCLC B et CHILD A (67% des patients), traités par chimioembolisation ou par embolisation seule dans 22% des cas (124).

Le calcul se fait de la manière suivante : 4 points s'il existe une augmentation des ASAT >25%, 1,5 points s'il existe une augmentation du score de Child Pugh d'un point, 3 points si augmentation  $\geq 2$  du score de Child Pugh et 1 point s'il n'existe pas de réponse radiologique.

La survie globale des patients présentant un score de 0 à 1,5 était de 23,7 mois alors qu'elle était de 6,6 mois en cas de score  $\geq 2,5$ . Un score  $\geq 2,5$  était alors considéré comme une mauvaise indication à la poursuite du traitement.

Ce score a été validé dans une autre cohorte qui confirmait de même la performance pronostique de ce score avant les 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> CEL. L'évaluation séquentielle du score ART identifierait les patients avec un mauvais pronostic avant chaque séance de CEL (125).

Plus récemment, ce score a montré des limites sur certaines cohortes où il n'existait pas de corrélation entre la valeur du score ART et la survie (126) (127).

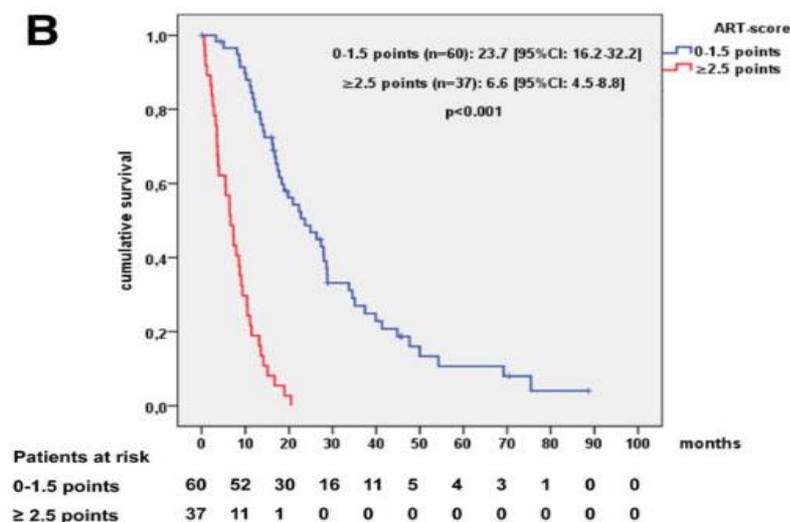


Figure 31 : Courbe de survie de Kaplan-Meier des patients traités par CEL en fonction du score ART, selon Sieghart et al, *Heptaology*, 2013

#### 6.9.2.2. Score ABCR

Développé par Adhoute et al., ce score a pour but de guider la prise en charge des patients avant une 2<sup>e</sup>me CEL (126).

Il attribue 1 point si l'AFP > 200ng/ml, 2 points si BCLC B, 3 points si BCLC C, 2 points s'il existe une majoration  $\geq 2$  du score de Child Pugh après la 1ère CEL et -3 points s'il existe une réponse radiologique selon les critères EASL.

A noter que dans cette étude, l'étiologie virale de la cirrhose représentait quasi 50% des patients.

Il a ainsi été distingué 3 groupes, en utilisant deux seuils,  $\leq 0$  et  $\geq 4$ , présentant des survies globales statistiquement différentes, respectivement 34,5 mois, 13,2 mois et 4,6 mois.

Un score ABCR  $\geq 4$  avant la 2ème CEL permettrait d'identifier les patients au pronostic plus sombre qui pourraient ne pas avoir de bénéfice à poursuivre ce traitement.

Ce score a été validé dans 2 cohortes différentes de 178 patients et a montré une meilleure performance pronostique que le score ART. A la différence du score ART, il existe une diminution linéaire de la survie plus le score ABCR augmente.

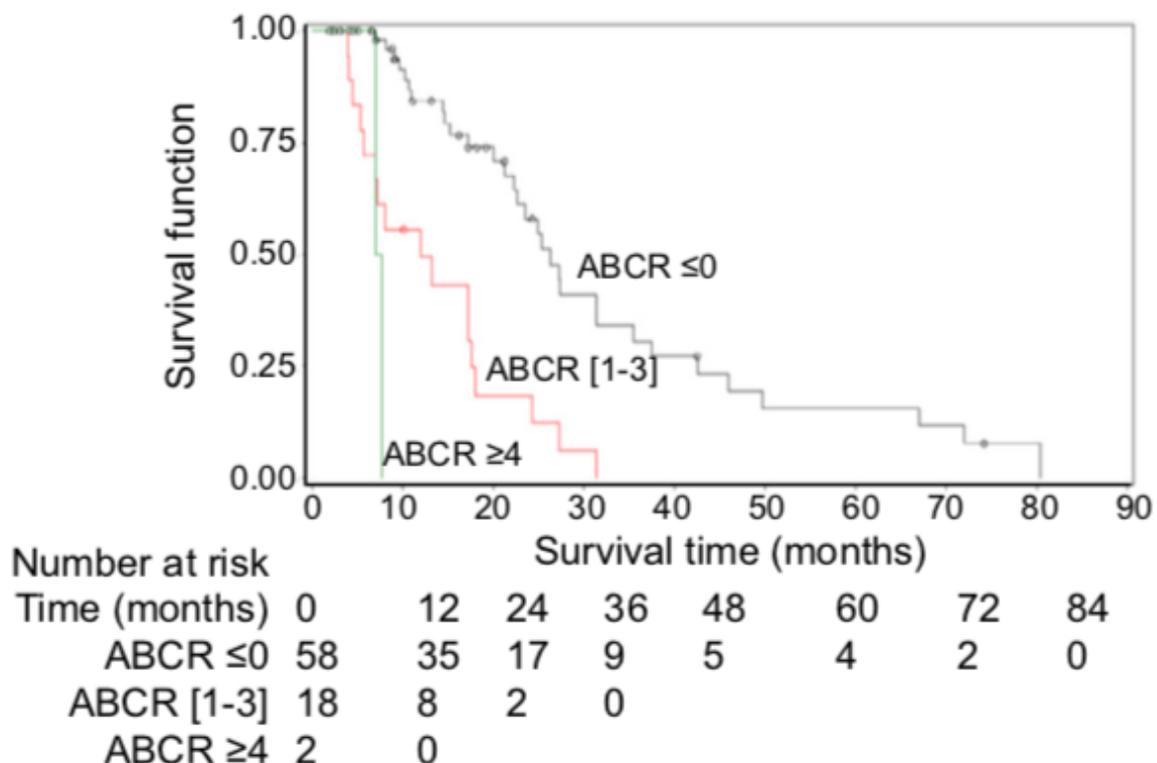


Figure 32 : Courbe de survie de Kaplan-Meier en fonction du score ABCR, d'après Adhoute et al, Journal of Hepatology, 2015

A noter que les valeurs pronostiques du score ART et du score ABCR ont été entachées par une étude allemande sortie en 2017, ne leur retrouvant qu'une valeur prédictive limitée et insuffisante afin d'étayer des décisions cliniques (128).

### 6.9.3. Algorithme de prise en charge

Adhoute et al. ont proposé un algorithme de prise en charge pour les patients présentant un CHC intermédiaire, s'appuyant sur les différents scores pronostiques avant et après CEL afin d'essayer de guider au mieux leur prise en charge.

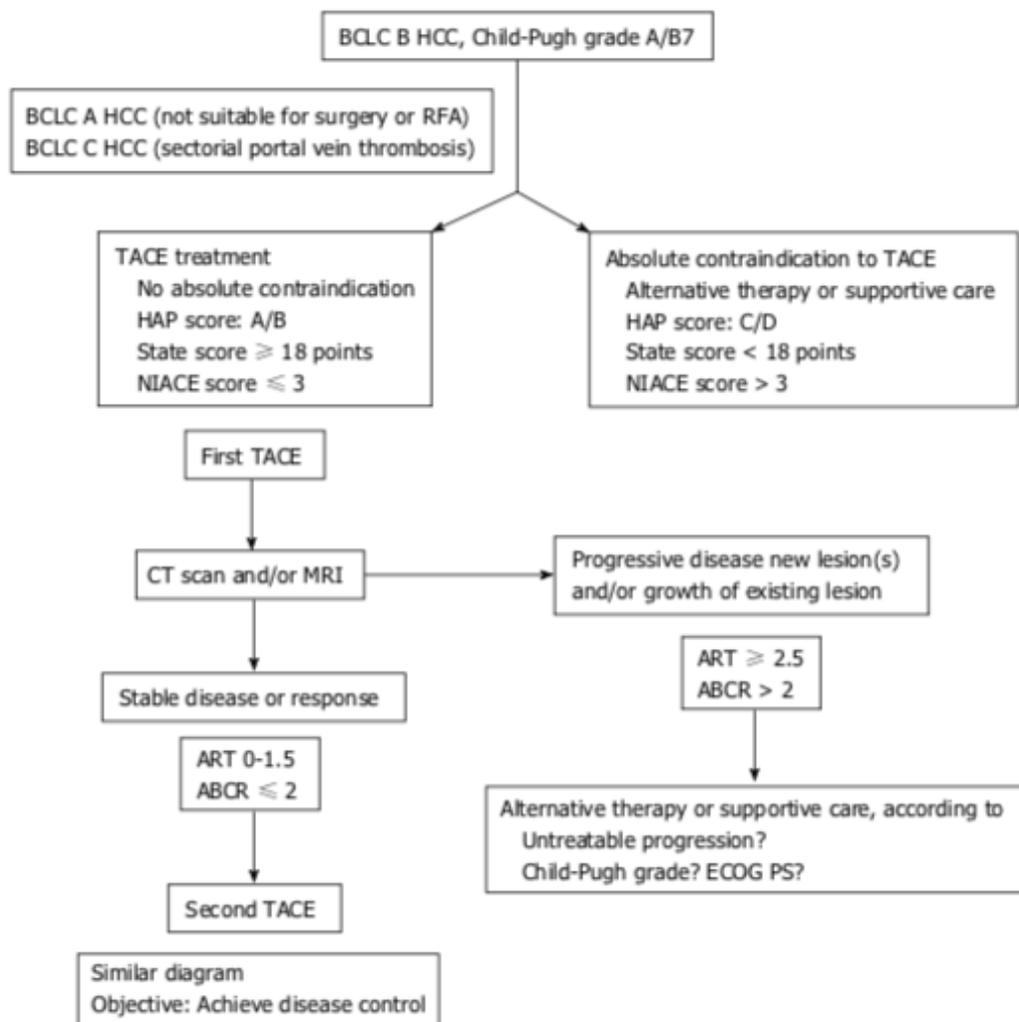


Figure 33 : Proposition d'algorithme de prise en charge en s'appuyant sur les différents scores pronostiques chez les patients traités par CEL, d'après Adhoute et al., World Journal of Hepatology, 2016

# Partie II : Article scientifique

---

## 1. Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the leading cause of primary hepatic tumor and occurs in the vast majority of cases in cirrhotic liver. It is the second leading cause of cancer death in the world and has an incidence of around 9,000 new cases per year in France.

The current screening scheme allows to diagnose a HCC at an early stage where curative treatment is possible in more than 70% of cases (19). However, only 20% of patients diagnosed with HCC are included in a screening program, resulting in a high percentage of HCC diagnosed at a non-curative stage (8).

Unlike other solid tumors where tumor extension, expressed by TNM, has prognostic value and guides therapeutic management, in HCC, the underlying cirrhotic pathology and general condition of the patient will strongly influence prognosis and treatment. No official prognostic classification is recognized worldwide but the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) classification is imposed as the reference in Western countries, recognized by expert panels (24,25). It distinguishes 5 different stages with radically different prognosis, taking into account hepatocellular function, tumor characteristics and general condition. Each stage results in a therapeutic management.

Transarterial chemoembolization (TACE) is a locoregional interventional radiology technique which combines an intra-arterial administration of an chemotherapy agent via a vector associated with arterial occlusion of the feeder artery by embolization particles. When the vector is lipiodol, we speak of lipiodol transarterial chemoembolization.

In Europe, according to the EASL recommendations (20), TACE is recommended as a palliative treatment in patients with intermediate-stage HCC, i.e. stage B of the BCLC classification. This concerns patients with preserved hepatocellular function (either CHILD A or B7 without ascites), with multinodular HCC without vascular invasion or metastasis, presenting a general preserved condition (PS 0).

But this classification presents certain limits, in particular for the intermediate stage BCLC B where the group is very heterogeneous (with very different tumor characteristics and hepatic functions) for only one available therapeutic option, TACE. In addition, certain important prognostic parameters are not taken into account, such as AFP rate or the infiltrative characteristic. Many patients are treated outside European recommendations, according to the international BRIDGE trial where it was reported that almost 50% of patients classified as BCLC C were initially treated by chemoembolization, data confirmed by another international study conducted by Peck-Radosavljevic et al. (135). These results show that the use of TACE in practice deviates from the recommendations and highlights the need for a new consensus on its indication.

Even though TACE is the widely used treatment in the treatment of HCC, there are still many unanswered questions about the treatment strategy. Indeed, the number of treatments to be carried out before reassessment, the interval between the treatments, the goal to be reached and the method of carrying out the chemoembolization (conventional with lipiodol or with microspheres, selective or not), are not well codified. For Raoul et al. radiological stability was considered to be tumor control. For other authors, tumor stability is considered a treatment failure (132). Hepatocellular failure after TACE is the most feared complication and in front of an available effective systemic therapy panel, it is necessary to clearly define criteria for non-

response to TACE in order not to lead to avoidable irreversible hepatic degradation which would subsequently prevent systemic treatment.

For the assessment of the radiological response, the EASL and mRECSIT criteria are comparable and are both associated with overall survival (90) (91) (125) but the relatively vague definition and its non-standardized application make the use of the EASL criteria inconvenient in favour of mRECIST criteria, of more simplified use.

For several years, prognostic scores have been developing, as a complementary aid, aiming to select among the heterogenous BCLC B grade, the good candidates for TACE, who will really benefit from this treatment.

The Hepatoma Arterio-embolization Pronostic (HAP), the Selection for TrAnsarterial chemoembolisation TrEatment (SATE), the NIACE and the Albi score were developed to identify patients with bad prognosis for which TACE is futile. The ART and ABCR scores were developed to try to identify which patients are unlikely to benefit from continuing treatment after one TACE. The models were built with retrospective data and prospective randomized multicentric studies are lacking. That's part of the reason why, none are yet part of official recommendations and used in daily practice.

Thus, the aims of our work were (i) to identify predictors clinical, biological and radiological factors of survival in patients undergoing TACE, (ii) to assess the prognosis value of existing scores, (iii) to develop a pre-therapy prognostic score, and (iv) to find a prognostic score after two TACE taking into account the radiological response.

## 2. Patients and methods

### 2.1. Inclusion criteria

All adult cirrhotic patients treated for HCC with TACE at the University Hospital of Clermont-Ferrand (France) from 2008-2017 were retrospectively included. The diagnosis of HCC was made after imaging with intravenous injection of contrast, according to European recommendations. If the nodule did not have the typical characteristics of a CHC, a biopsy was performed to make a histological diagnosis. Then, therapeutic management was discussed at a weekly multidisciplinary consultation meeting, in the presence of hepatologists, radiologists, oncologists and surgeons. The BCLC grade was defined and TACE treatment was decided according to that grade. TACE was indicated in patients with preserved hepatocellular function, with multinodular HCC without vascular invasion or metastasis, presenting a general preserved condition. Concerning vascular invasion, some exceptions were made in some patients after scrupulous analysis of the thrombotic extension. Moreover, TACE could be proposed for curative management while waiting for liver transplantation or even for “down-staging”.

### 2.2. Data collection

Patients' computer or paper medical charts provided access to consultation letters, biological results and imaging reports. These data were collected retrospectively prior to the first and second TACE. Data to characterize the population and search for prognostic variables were classified into clinical, biological, endoscopic and radiological data.

Clinical data included age, sex, etiology of cirrhosis, general condition, weight, height, body mass index (BMI), signs of decompensation (presence of ascite or encephalopathy), history of oesophageal varicose vein rupture, alcohol consumption, hospitalization time during the first TACE, and complications after the first TACE. Dates of TACE, transplant, latest

news and deaths were collected. Potential treatments before and after TACE, and number of TACE was sought.

Biological data such as liver balance (transaminases, bilirubin), hematologic balance and haemostasis (prothrombin rate (TP), factor V (FV), international normalized ratio (INR), creatinine, albumin, C reactive protein (CRP) natremia and alpha-foetoprotein (AFP), were collected the day before each TACE (or within three months for AFP). Child Pugh and Model for End-stage Liver Disease (MELD) scores were calculated.

Radiological data were obtained from CT or MRI reviewed by a blinded radiologist before the first TACE and then at 4-6 weeks of the first and second TACE. These examinations were performed after contrast injections and arterial, portal and late time analysis. The mRECIST and EASL criteria were used to assess the radiological tumour response after the first and the second TACE. Tumour characteristics collected included the number of hepatic nodules, vascularized diameter of each nodule, infiltration, nodular or hypovascular character and portal vascular invasion. Finally, the prognostic scores STATE, NIACE, HAP, Albi were calculated before the first TACE.

### **2.3. TACE procedures**

All procedures performed were lipiodol chemoembolization, no embolization alone or intra-arterial chemotherapy without embolization were performed.

The chemotherapy drugs used were mainly Epirubicin (50mg), mixed with Lipiodol (10ml) as a vector. The embolization of the feeder artery was made with resorbable gelatine. Patients were hospitalized at least 48 hours after the procedure or more if there were complications.

An injected CT or MRI assessment (depending on the imaging performed initially) were systematically performed between 4-6 weeks later, to evaluate the radiological response,

associated with clinical and biological evaluation. The second TACE at 4-6 weeks after the first one was systematically performed unless there was a clear progression or a serious adverse event.

#### **2.4. Statistical analysis**

Continuous data were expressed according to their statistical distribution, as mean and standard deviation or median with interquartile range. The assumption of normality was assessed by using the Shapiro-Wilk test. Overall Survival (OS) was defined as the interval from date of first cycle to death. OS curves and estimates were determined using the Kaplan-Meier method. The log-rank statistic was used in univariate analysis to test the prognostic value of patient characteristics for the occurrence of the event. Then, a Cox proportional-hazards regression was considered to study the prognostic factors in multivariable analysis by backward and forward stepwise on the factors considered significant in univariate analysis and according to their clinical relevance. The proportional-hazard hypothesis was verified using Schoenfeld's test and plotting residuals. The interactions between possible predictive factors were also tested. Results were expressed as hazard ratios (HR) and 95% confidence interval. The prognostic score was built with the HR values and was then (i) tested in multivariable analysis and (ii) compared with other scores reported in the literature. C index and AIC (Akaike Information Criterion) values were estimated for each score and were compared. Statistical analysis was performed using Stata software, version 15 (StataCorp, College Station, US). The tests were two-sided, with a type I error set at 5%.



### 3. Results

#### 3.1. General data

Our cohort of two hundred and fifty-seven patients, was treated by TACE between 2008 and 2017. Patients were followed until September 2020. All included patients had cirrhosis.

We excluded 66 patients of the analysis : 9 women, 23 patients because of missing data, 25 patients for lack of radiological data, 7 patients because of radiological ambivalence, 1 where AFP rate was missing and 1 listed twice. A total of 191 patients were included retrospectively.

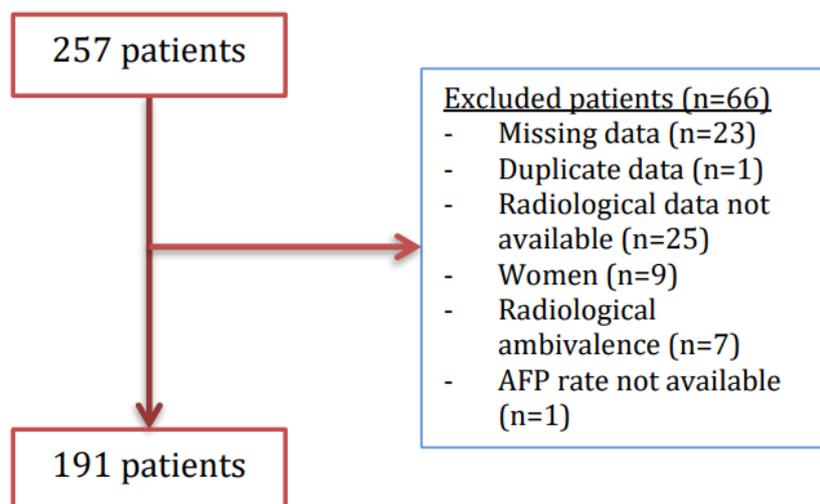


Figure 34 : flowchart n°1

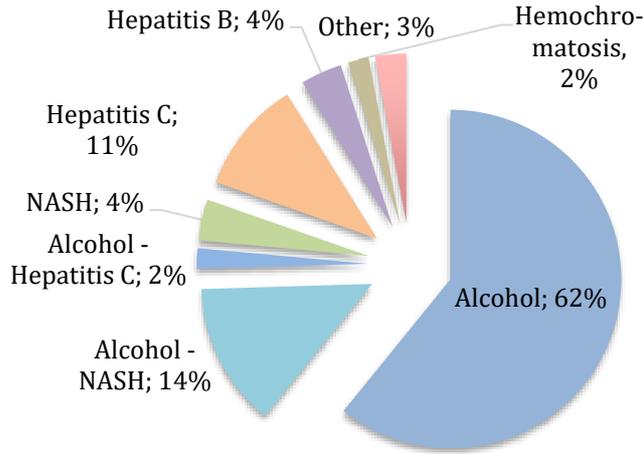
#### 3.2. Characteristics of the population

The main baseline characteristics of patients are supplied in Table IV.

##### 3.2.1. Generality

The study population consisted of men with a median age of 66 years [IQR: 60-71].

Alcohol was the leading cause of cirrhosis in 78% of patients, including mixed etiologies (alcohol associated with NASH (14%) or with hepatitis C (2%)). In patients with alcoholic etiology, 62% had been weaned for more than 6 months.



**Figure 35 : Distribution of different etiologies of cirrhosis (n=191)**

Of the 191 patients included, 18% had received anti-tumor treatment before the first TACE. Of these patients, the majority had received radiofrequency or microwave therapy (14%). 61% patients received treatment after TACE, including 20 patients (10%) who received a transplant. The median number of TACE was 3 [IQR : 2-4]. The main characteristics concerning the treatment schedule are listed in Table I.

<b>TREATMENT SCHEDULE</b>	
<b>TACE session (Median [Q1-Q3])</b>	3 [2-4]
<b>Prior treatment to TACE (%)</b>	
- Total	34 (18%)
- Radiofrequency/microwaves	26 (14%)
- Surgery	12 (6%)
- Radiotherapy	1 (0,5%)
- Sorafenib	1 (0,5%)
<b>Treatment after TACE (%)</b>	
- Total	116 (61%)
- Liver transplantation	20 (10%)
- Surgery	4 (2%)
- Oral chemotherapy	59 (31%)
- Radiotherapy	8 (4%)
- Radiofrequency	15 (8%)

**Table I : Treatment schedule (n=191)**

It should be noted that 66% of patients (126 patients) were classified in stage B of the BCLC classification before the first TACE. The percentage of patients classified as BCLC 0, A, C, D was 3%, 21%, 8% and 0.5%, respectively.

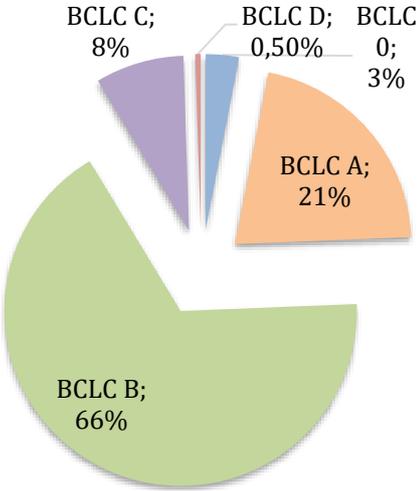


Figure 36 : Distribution of BCLC grade (n=191)

**3.2.2. Underlying liver assessment**

At inclusion, a large majority of patients had compensated cirrhosis, 167 patients (88%) were Child A and 9% Child B. No patients had hepatic encephalopathy and only one patient had refractory ascite. The median bilirubin rate before the first TACE was 14 µmol/L [IQR: 9-20], 38 g/L [IQR: 33-40] for albumin and 80% [IQR: 71-91] for TP.

**3.2.3. Tumour characteristics**

Median AFP was 11,5ng/mL [IQR : 5,4-68,3] and 28 patients (15%) had AFP value above 500ng/mL. 72 patients (38%) had 4 or more nodules. The vascularized median diameter of the largest nodule was 41mm [IQR: 26-59] and one quarter of the patients had a nodule larger than 60mm (47 patients). The median of the sum of all vascularized diameters of all nodules was 72mm [IQR: 46-105] and 17% of patients had a sum of >130mm. An infiltrating component was found in 9% of lesions and a significant thrombosis was present in 3% of patients. The main characteristics concerning the tumor burden are listed in Table II.

<b>TUMOR BURDEN</b>	
<b>AFP (Median [Q1-Q3]) (ng/mL)</b>	11,5 [5,4-68,3]
<b>AFP (ng/mL)</b>	
- > 500	28 (15%)
- ≤ 500	163 (85%)
<b>Number of nodules</b>	
- < 4	119 (62%)
- ≥ 4	72 (38%)
<b>Nodule size (Median [Q1-Q3]) (mm)</b>	41 [26-59]
<b>Nodule size</b>	
- > 6cm	47 (25%)
- ≤ 6cm	144 (75%)
<b>Sum of nodule diameters (Mediane [Q1-Q3])</b>	72 [46-105]
- > 130mm	32 (17%)
- ≤ 130mm	159 (83%)
<b>Tumor characteristic</b>	
- Nodular form	173 (91%)
- Infiltrative form	18 (9%)
<b>Portal vein invasion (%)</b>	6 (3%)
<b>Hypovasculaire form (%)</b>	9 (5%)

**Table II : Tumor burden (n=191)**

#### **3.2.4. Tolerance**

The median of hospitalization days was 5. 53 patients had a post-TACE syndrome that prolonged their hospitalization. Acute lung oedema and infectious pathologies (pneumopathy, pyelonephritis) were the most frequent complications during hospitalization, occurring in 4 patients each. 2 serious complications occurred, leading to a contraindication to a future TACE session : an hepatic necrosis secondary to TACE requiring a right hepatectomy and an ischemic hepatitis with hepatic encephalopathy.

#### **3.2.5. Radiological response**

After the first TACE, patients with a complete radiological response, partial response, stable disease and progressive disease according to mRECIST were 26%, 28%, 45%, 2%, respectively. After two TACE (in intention-to-treat), patients with a complete radiological response, partial response, stable disease and progressive disease according to mRECIST were 34%, 32%, 29%, 4%, respectively. The main characteristics concerning the radiological response are listed in Table III.

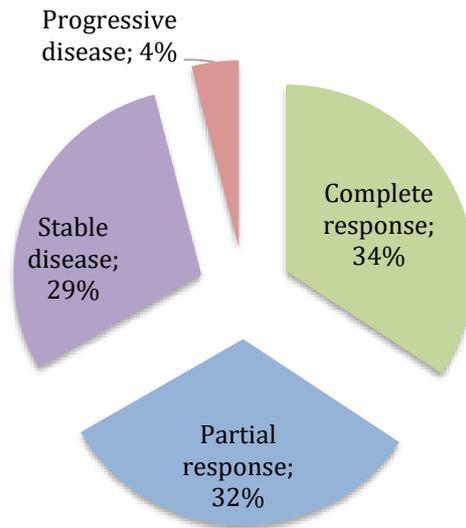


Figure 37 : Distribution of radiologic response according to mRECIST after 2 TACE (ITT, n=191),

RADIOLOGICAL RESPONSE AFTER TACE	
<b>After the first TACE according to mRECIST (%)</b>	
- Complete response	49 (26%)
- Partial response	53 (28%)
- Stability	85 (45%)
- Progression	4 (2%)
<b>After the first TACE according to EASL (%)</b>	
- Complete response	47 (25%)
- Partial response	37 (19%)
- Stability	106 (55,5%)
- Progression	1 (0,5%)
<b>After the 2nd TACE according to mRECIST (ITT) (%)</b>	
- Complete response	65 (34%)
- Partial response	62 (32,5%)
- Stability	56 (29,5%)
- Progression	8 (4%)
<b>After the 2nd TACE according to mRECIST (ITT) (%)</b>	
- Complete response	63 (33%)
- Partial response	49 (26%)
- Stability	75 (39%)
- Progression	4 (2%)

Table III : Radiological response after TACE (n=191)

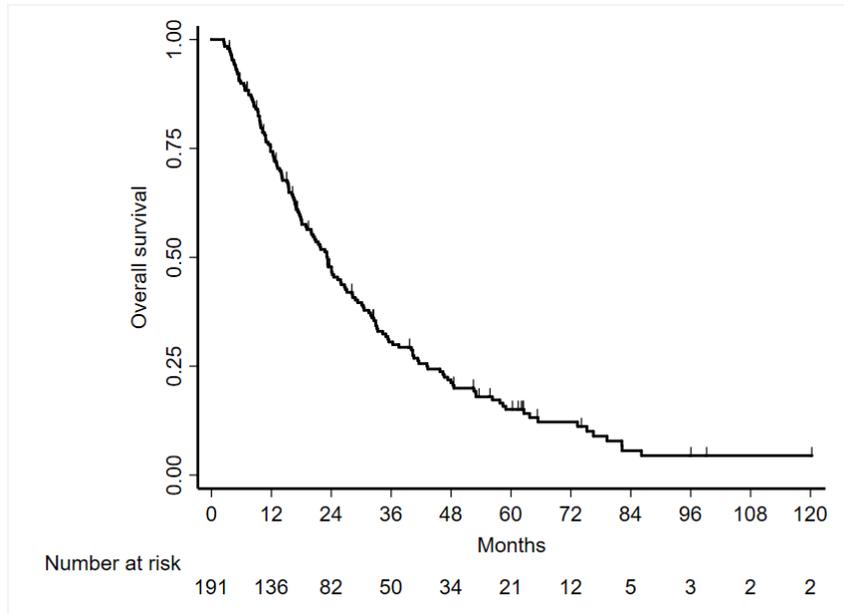
**PATIENT CHARACTERISTICS**

<b>Age</b> (Median [Q1-Q3]) (years)	66 [60-71]
<b>Male patients</b> (%)	191 (100%)
<b>Etiology of liver disease</b>	
- Alcohol	119 (62%)
- NASH	8 (4%)
- Hepatitis C	22 (11%)
- hepatitis B	7 (4%)
- Hemochromatosis	3 (2%)
- Other	5 (3%)
- Alcohol + NASH	26 (14%)
- Alcohol + Hepatitis C	3 (2%)
<b>Ascite</b>	
- No	177 (93%)
- Moderate	13 (6,5%)
- Severe/refractory	1 (0,5%)
<b>Hepatic encephalopathy</b>	
- No	191 (100%)
- Yes	0 (0%)
<b>Child Pugh score</b>	
- A5	116 (61%)
- A6	51 (27%)
- B7	18 (9%)
- B8	5 (3%)
- B9	0 (0%)
- C	0 (0%)
- unknown	1 (0,5%)
<b>BCLC</b>	
- 0	6 (3%)
- A	41 (21%)
- B	126 (66%)
- C	16 (8%)
- D	1 (0,5%)
- Unknown	1 (0,5%)
<b>Alcohol withdrawal</b>	
- Yes	118 (62%)
- < 6 mounth	25 (13%)
- No	42 (22%)
- Unknown	6 (3%)
<b>Hospitalization days</b> (Median [Q1-Q3])	5 [5-7]
<b>Post-TACE syndrom</b>	53 (28%)
<b>MELD score</b> (Median [Q1-Q3])	8 [7-10]
<b>Serum albumin</b> (Median [Q1-Q3]) (g/L)	38 [33-40]
<b>Serum bilirubin</b> (Median [Q1-Q3]) (µmol/L)	14 [9-20]
<b>Creatininemia</b> (Median [Q1-Q3]) (µmol/L)	72 [62-87]
<b>Prothrombin's Time</b> (Median [Q1-Q3]) (%)	80 [71-91]
<b>Platelets</b> (Median [Q1-Q3]) (G/L)	127 [85-191]
<b>CRP</b> (Median [Q1-Q3]) (mg/l)	6 [3-10]

Table IV : Main characteristics (n=191)

### 3.3. Survival data

Median follow-up was 25 months [IQR: 13-52]. Median overall survival (OS) was 23 months [IQR: 12-43]. Of the 191 patients, 158 (83%) died and 27 (14%) were transplanted.



**Figure 38 : Kaplan-Meier curve of overall survival for HCC patients treated with TACE (n=191)**

### 3.4. Univariate analysis

Statistical analyses were performed only in Child Pugh A and B7 cirrhosis without ascites (n=185). Child >B7 were excluded because of their low number (n=5) and decompensated nature of their cirrhosis. Child B7 without ascites were included so that the population studied was close to daily practice.

Among clinical parameters, only the history of oesophageal varicose vein rupture was identified as a significant prognosis factor. It should be noted that the presence of ascites or platelet rate, other signs of portal hypertension were not significant.

Regarding biological data, initial ASAT, bilirubin and albumin levels were significant predictor of survival.

Among tumour characteristics, AFP rate > 500ng/mL, tumor size (either the size of the largest diameter or the sum of the diameters), number of nodules and infiltration character or vascular invasion were significant predictor of survival.

Parameters	Hazard ratio	Confidence interval 95%	P-value
<b>Clinical</b>			
Age (yers)	0.98	[0.98-1.00]	0.175
Weight (kg)	1.00	[0.99-1.01]	0.47
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1.00	[0.97-1.03]	0.96
<b>Gastrointestinal bleeding</b>	<b>1.76</b>	<b>[1.09-2.82]</b>	<b>0.02</b>
Post-TACE syndrome	1.38	[0.98-1.95]	0.06
Number of hospitalization days	1.00	[0.96-1.03]	0.90
OMS 1	1.01	[0.72-1.42]	0.94
OMS 2-3	1.06	[0.51-2.19]	0.88
Ascites	1.03	[0.50-2.11]	0.92
Ascites infection	1.73	[0.63-4.69]	0.28
<b>Biological</b>			
Platelets (G/L)	0.99	[0.99-1.00]	0.97
Natremia (mmol/L)	0.98	[0.94-1.02]	0.41
<b>Bilirubin (μmol/L)</b>	<b>1.02</b>	<b>[1.00-1.05]</b>	<b>0.01</b>
Creatinin (mmol/L)	1.00	[0.99-1.01]	0.31
Urée (mg/dL)	1.06	[0.99-1.14]	0.06
<b>ASAT (UI/L)</b>	<b>1.00</b>	<b>[1.00-1.01]</b>	<b>0.04</b>
<b>Albumin (g/L)</b>	<b>0.97</b>	<b>[0.94-0.99]</b>	<b>0.01</b>
PT (%)	0.99	[0.98-1.00]	0.11
INR	2.01	[0.69-5.84]	0.20
V Factor (%)	0.99	[0.98-1.01]	0.45
<b>CRP (mg/L)</b>	<b>1.01</b>	<b>[0.99-1.02]</b>	<b>0.10</b>
> 3mg/L	<b>1.81</b>	<b>[1.25-2.63]</b>	<b>0.002</b>
<b>Tumor burden</b>			
AFP (ng/mL)	1.00	[0.99-1.00]	0.69
> 500ng/ml	<b>2.06</b>	<b>[1.36-3.12]</b>	<b>0.001</b>
<b>Maximal size (mm)</b>	<b>1.09</b>	<b>[1.04-1.15]</b>	<b>0.001</b>
> 6mm	<b>1.71</b>	<b>[1.16-2.54]</b>	<b>0.007</b>
<b>Sum of diameters (mm)</b>	<b>1.01</b>	<b>[1.00-1.01]</b>	<b>&lt;0.001</b>
> 130mm	<b>1.90</b>	<b>[1.27-2.84]</b>	<b>0.002</b>
<b>Number of nodules</b>	<b>1.18</b>	<b>[1.09-1.29]</b>	<b>&lt;0.001</b>
≥ 4	<b>1.80</b>	<b>[1.27-2.55]</b>	<b>0.001</b>
<b>Infiltrative tumor</b>	<b>2.70</b>	<b>[1.60-4.60]</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Vascular invasion</b>	<b>4.90</b>	<b>[1.96-12.24]</b>	<b>0.001</b>

Table V : Univariate analysis (n=191)

### 3.5. Multivariate analysis

Some values were not used for multivariate analysis. This is the case of vascular invasion and the infiltrating character of the tumor because these characteristics are difficult to assess outside an expert radiologic center and cannot be used in daily practice. Moreover, the information provided by these characteristics overlaps with the AFP rate and tumour volume, which are easier to define.

Same applies to the parameters « number of nodules » and « sum of diameters », both significant in univariate analysis, but partly providing similar information, were not significant if they are both integrated in multivariate analysis. We chose to keep the parameter "sum of diameters" because it reflects, in our opinion, in a more comprehensive way the tumor volume than the number of nodules.

We therefore selected 5 significant variables from the univariate analysis : ASAT, Albumin, CRP, AFP rates and the sum of diameters. In the multivariate analysis, only the combination of AFP rate and sum of diameters was independently predictive of death ( $p=0.002$ ).

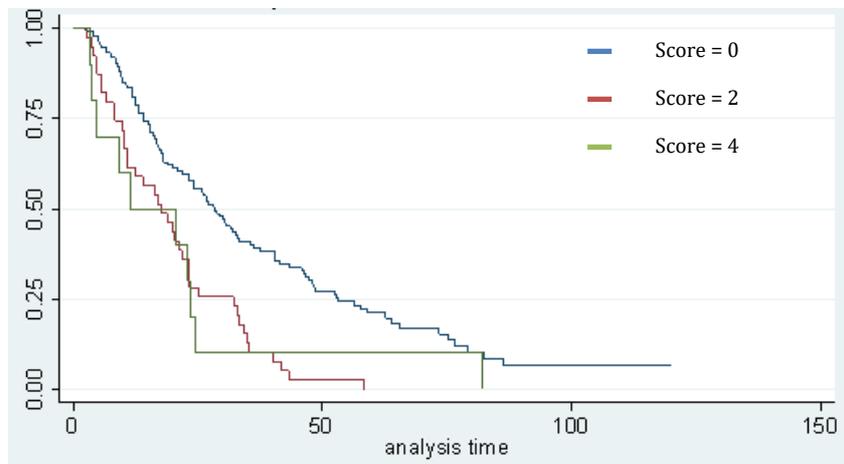
PARAMETERS	HAZARD RATIO	CONFIDENCE INTERVAL 95%	P-VALUE
<b>COMBINATION AFP – SUM OF DIAMETERS &gt;0</b>	<b>1.85</b>	<b>[1.26-2.73]</b>	<b>0.002</b>
ASAT (UI/L) >37UI/L	1.23	[0.85-1.80]	0.28
ALBUMIN (G/L) <35g/L	1.18	[0.81-1.73]	0.38
CRP (MG /L) >3mg/L	1.42	[0.97-2.10]	0.07

Table VI : multivariate analysis (n=191)

### 3.6. AFP-sum of diameters score construction

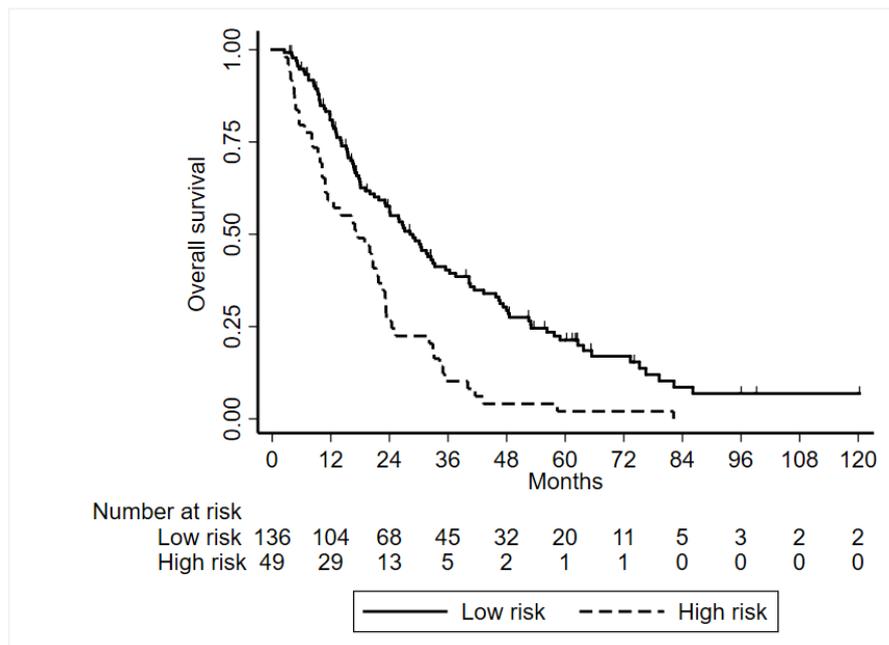
With this significant combination in multivariate analysis, we developed a score on the data of our 185 patients, Child Pugh A and B7, treated at the University Hospital of Clermont-Ferrand by two consecutive TACE in order to distinguish different prognostic groups. With the aim to respect the prognostic value of each parameter, we assigned a number of points corresponding to the adjusted hazard ratio in the univariable model (HR 2.06 for AFP > 500ng/ml and HR 1.90 for the sum of diameters >130mm). This one was almost similar for the two parameters. Thus, the equal weighting applied for each parameters : 2 points were awarded in case of AFP rate above 500ng/mL and 2 points in case of sum of diameters over 130mm. The score was defined as the sum of points.

This score was calculated in our 185 patients ranging from 0 to 4. 136 patients had a score of 0 (74%), 39 patients had a score of 2 (21%), 10 patients had a score of 4 (5%).



**Figure 39 : Kaplan-Meier curve of overall survival for HCC patients treated with TACE according to the AFP-sum of diameters score (n=185) (three groups)**

Then, because of the small number of patients with a score of 4, we separated our population into only two groups with statistically different prognosis : 136 patients had a score of 0 and 49 patients had a score of >0.



**Figure 40 : Kaplan-Meier curve of overall survival for HCC patients treated with TACE according to the AFP-sum of diameters score (n=185) (two groups)**

The median overall survival were significantly different. In the good prognosis group (score = 0), the median overall survival was 28,3 months [IQR 14.2-53.0]. In the bad prognosis group (score >0), the survival median was 17,7 months [IQR 8.3-24.5]. Patients with a score >0 had a 2,2 higher times risk of death [95% CI: 1.6-3.1] compared to patients with a score of 0.

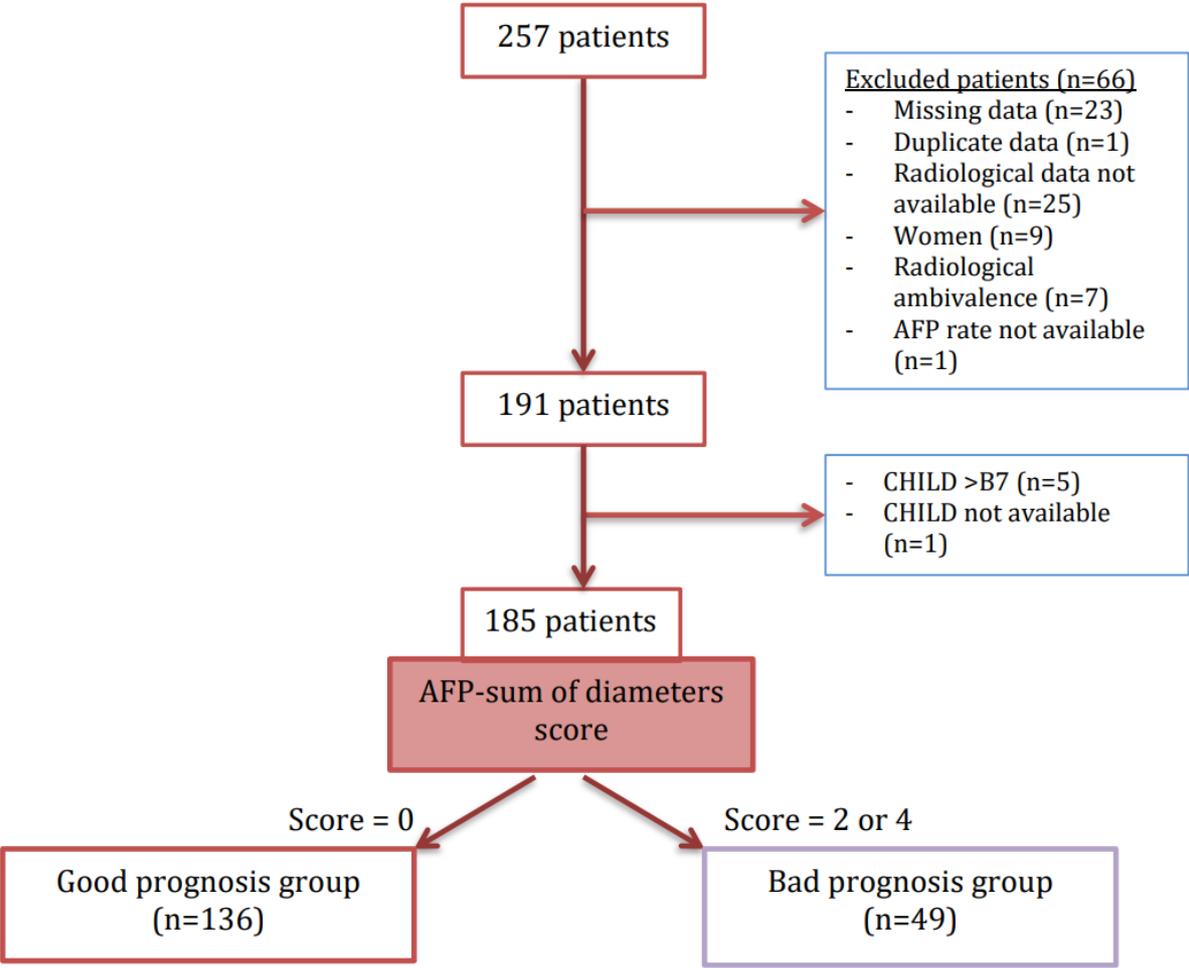


Figure 41 : Flowchart of the study n°2

### 3.7. External validation

#### 3.7.1. Characteristics of the population

For external validation, we used a cohort from the University Hospital of Dijon. The eighty-nine patients were treated by TACE between 2008 and 2012. Patients were followed until August 2013. As in our cohort, we excluded women (n=10).

The main characteristics were comparable between the two populations. The median age was the same, 66 years. Alcohol was the leading cause in 73% of patients (versus 78% in our cohort), including mixed etiologies. 83% of the patients were Child Pugh A and 16% Child Pugh B7, versus 88% and 9% respectively.

Regarding the tumor characteristics : median AFP was 13ng/mL (versus 11,5ng/mL) and 20 patients (20%) had AFP value above 500ng/mL (versus 15% in our cohort). 23 patients (23%) had 4 or more nodules (versus 38%). The vascularized median diameter of the largest nodule was 45mm (versus 41mm). The median of the sum of all vascularized diameters of all nodules was 70mm (versus 72mm) and 11% of patients had a sum of >130mm (versus 17% in our cohort). The main baseline characteristics of patients of this cohort are supplied in *Appendice 5*.

#### 3.7.2. AFP-sum of diameters score application

This score was calculated in the 89 patients of Dijon's cohort, ranging from 0 to 4. 65 patients had a score of 0 (73%), 17 patients had a score of 2 (19%), 7 patients had a score of 4 (8%). The distribution was almost the same as in our cohort. The median overall survival was significantly different in the 3 groups, respectively 29, 10 and 7 months ( $p < 0,001$ ) (*Appendice 4*). When we grouped only into two groups (score 0 and score >0), the median overall survival were statistically significantly different, 29 months (score = 0) versus 10 months (score >0) ( $p < 0,001$ ).

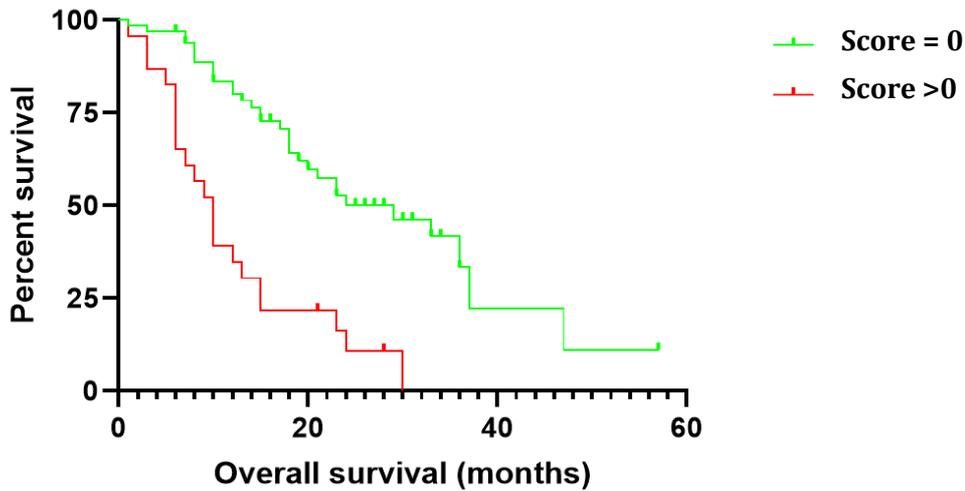


Figure 42 : Kaplan-Meier curve of overall survival for HCC patients treated with TACE according to the AFP-sum of diameters score (n=89)

### 3.8. Prognosis performance of existing scores

We also assessed the prognostic performance of existing scores in our cohort.

#### 3.8.1. HAP score

Sixty-eight patients were HAP A (37%), 68 were HAP B (37%), 37 were HAP C (20%) and 12 were HAP D (6%). HAP status was significantly associated with overall survival (*Appendice 6*). As suggested in the original article, we decided to gather patients having a HAP status A and B and patients having a HAP status C and D. The group HAP C-D had a 2.2 times higher risk of death, with overall survival of 15 months rather than 27 months in the group HAP A-B.

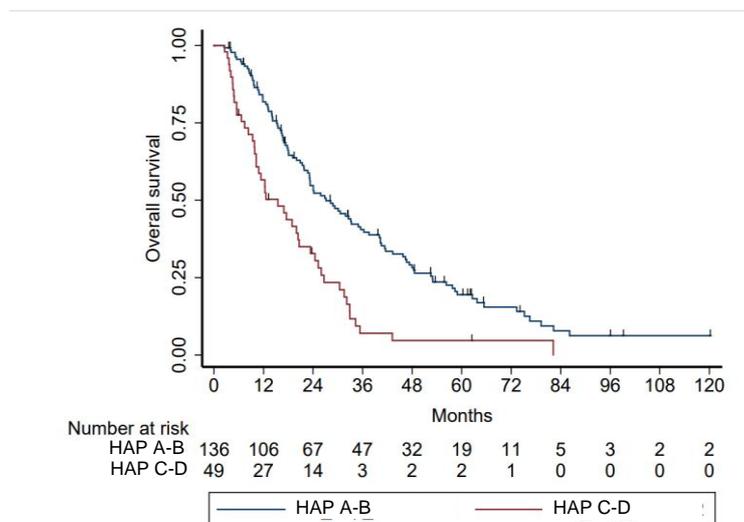


Figure 43 : Kaplan-Meier curve of overall survival for HCC patients treated with TACE according to the HAP score (n=185)

### 3.8.2. NIACE score

NIACE score was significantly associated with overall survival. Patients with a NIACE score >3 had a 1.6 times higher risk of death, with overall survival of 17 months rather than 26 months in the group  $\leq 3$ .

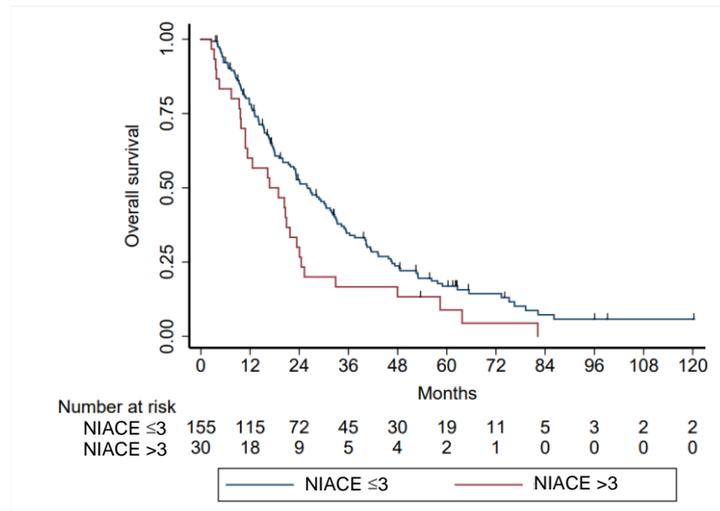


Figure 44 : Kaplan-Meier curve of overall survival for HCC patients treated with TACE according to the NIACE score (n=185)

### 3.8.3. BCLC system

We decided to gather patients with BCLC status of 0-A and C-D, because of the small number of patients with a BCLC 0 or D status. BCLC status was significantly associated with overall survival, with median survival of 27, 23 and 16 months for respectively BCLC 0-A, B and C-D (Appendix 7).

### 3.8.4. STATE score

STATE score was significantly associated with overall survival, with median survival of 17 months for patients having a STATE score  $\leq 18$  and 24 months for STATE score >18 (Appendix 8).

### 3.8.5. Albi score

Albi score was significantly associated with overall survival, with median survival of 20 months for patients having a Albi score  $> -2.6$  and 33 months for Albi score  $\leq -2.6$  (Appendice 9).

PROGNOSIS MODELS		HAZARD RATIO	CI95%	P-VALUE
<b>HAP</b>	HAP A-B	1		
	HAP C-D	2.2	[1.6-3.2]	<0.001
<b>NIACE</b>	$\leq 3$	1		
	$> 3$	1.6	[1.1-2.5]	0.02
<b>BCLC</b>	0-A	1		
	B	1.3	[0.9-1.9]	0.2
	C-D	1.9	[1.0-3.6]	0.05
<b>STATE</b>	$> 18$	1		
	$\leq 18$	1.5	[1.1-2.2]	0.03
<b>ALBI</b>	$\leq -2.6$	1		
	$> -2.6$	1.7	[1.2-2.4]	0.004

Table VII : Predictive value for mortality of existing prognosis models (n=185)

### 3.9. Comparison between the AFP-sum of diameters score and existing prognosis models

The prognosis value of our score was compared to existing prognosis models HAP, NIACE and STATE, all having been studied in patients undergoing TACE.

Using the c-index, the AFP-sum of diameters score showed the best discrimination capacity (exæquo with the HAP score) (Table VIII).

Using Akaike information criterion (AIC), AFP-sum of diameters showed the second best predictive performances, after STATE score (Table VIII).

SCORE	C-INDEX	AIC
<b>AFP-SUM</b>	<b>0.58</b>	<b>1310</b>
<b>BCLC</b>	0,53	1323
<b>STATE</b>	0.55	<b>1203</b>
<b>NIACE</b>	0.54	1323
<b>HAP</b>	<b>0.58</b>	1311
<b>ALBI</b>	0.56	1319

Table VIII : Comparaison between AFP-sum of diameters, BCLC, STATE, NIACE, HAP and Albi models regarding Akaike Information Criterion (AIC) and c-index

Using multivariate analysis, the prognostic value of AFP-sum of diameters score was superior to that of HAP, NIACE and STATE models (Tables IX, X and XI).

PROGNOSIS MODELS		HAZARD RATIO	CI95%	P-VALUE
AFP-SUM OF DIAMETERS	0	1		
	> 0	<b>1.7</b>	[1.1-2.6]	<b>0.02</b>
HAP	A-B	1		
	C-D	1.3	[1.0-1.6]	0.03

Table IX : Multivariate analysis comparing predictive value of AFP-sum of diameters and HAP grades

PROGNOSIS MODELS		HAZARD RATIO	CI95%	P-VALUE
AFP-SUM OF DIAMETERS	0	1		
	> 0	<b>2.1</b>	[1.4-3.1]	<b>&lt;0.001</b>
NIACE	≤ 3	1		
	> 3	1.1	[0.73-1.8]	0.6

Table X : Multivariate analysis comparing predictive value of AFP-sum of diameters and NIACE grades

PROGNOSIS MODELS		HAZARD RATIO	CI95%	P-VALUE
AFP-SUM OF DIAMETERS	0	1		
	> 0	<b>2.1</b>	[1.5-3.2]	<b>&lt;0.001</b>
STATE	> 18	1		
	≤ 18	1.2	[0.79-1.8]	0.4

Table XI : Multivariate analysis comparing predictive value of AFP-sum of diameters and STATE grades

### 3.10. Radiological response

In our cohort, the radiological response was assessed using two methods, EASL and mRECIST, after two TACE, in intention-to-treat (n=185).

#### 3.10.1. Correlation of EASL and mRECIST

The correlation between the radiological assessment by mRECSIT and EASL was assessed by the Spearman Correlation Coefficient :  $r=0,97$  [0,96-0,98] ( $p<0,001$ ).

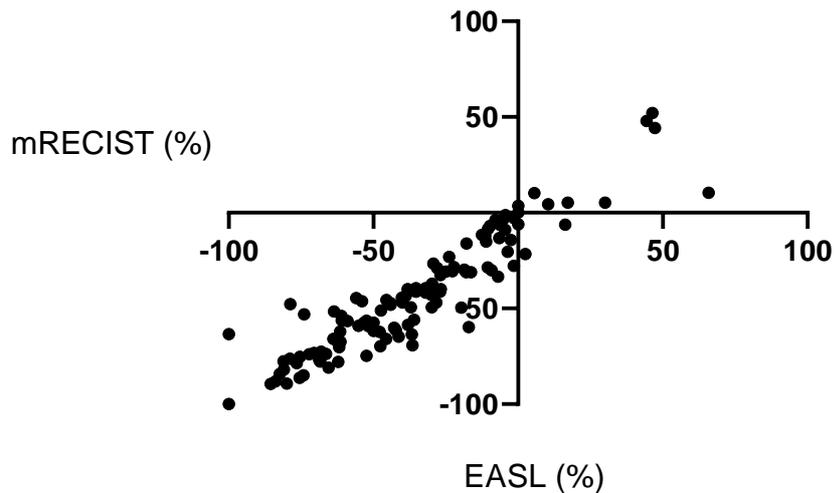


Figure 45 : Correlation between mRECSIT and EASL

Kappa Index was also calculated, demonstrating an almost perfect agreement between mRECIST and EASL (Kappa = 0,812,  $p= 0,035$ ).

### 3.10.2. Overall survival of the 185 patients included

Initially we wanted to assess the impact of the radiological response on overall survival, for the 185 patients included.

#### According to mRECIST

62 patients had a complete response after two TACE (34%), 62 patients had a partial response (33%), 53 patients were stable (29%) and 8 patients progressed (4%).

The median overall survival were significantly different between these four groups, respectively, 33, 23, 24 and 5 month ( $p<0,001$ ) (*Appendice 10*).

If the groups "complete response" and "partial response" are grouped in "response" and the groups "stable disease" and "progressing disease" in "no response", the median overall survival were significantly different, respectively 28 versus 23 months ( $p=0,03$ ).

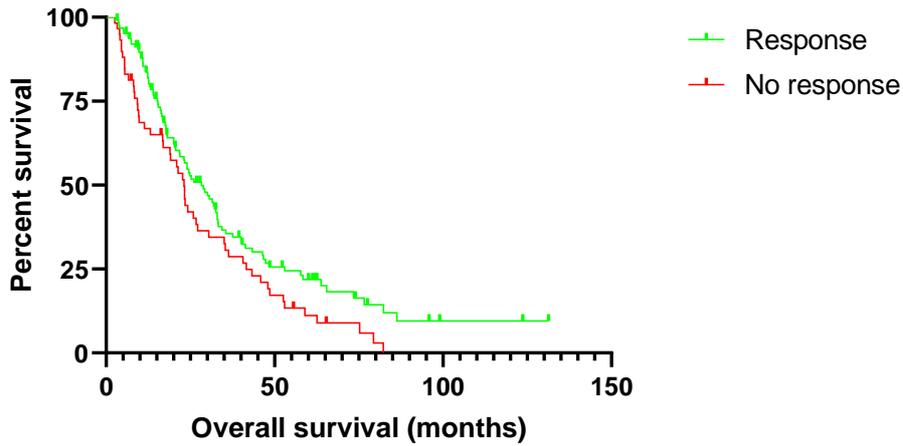


Figure 46 : Kaplan-Meier curve of overall survival according to the radiological response (mRECIST) (n=185)

*According to EASL*

60 patients had a complete response after two TACE (32%), 48 patients had a partial response (26%), 73 patients were stable (39%) and 4 patients progressed (2%).

The median overall survival were significantly different between these four groups, respectively, 33, 20, 24 and 5 months ( $p < 0,001$ ) (*Appendice 11*).

If the groups "complete response" and "partial response" are grouped in "response" and the groups "stable disease" and "progressing disease" in "no response", the median overall survival were significantly different, respectively 28 versus 23 months ( $p < 0,05$ ).

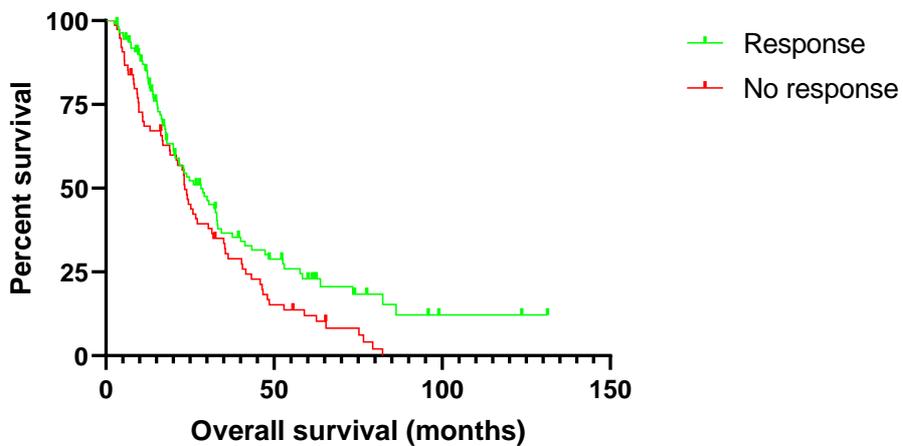


Figure 47 : Kaplan-Meier curve of overall survival according to the radiological response (EASL) (n=185)

### 3.10.3. Overall survival of the 136 patients with a good prognosis

Secondarily, we wanted to assess the impact of the radiological response on overall survival, in the 136 patients with a good prognosis selected by the AFP-sum of diameters score. The radiological response was not significantly correlated with OS whether assessed by EASL or mRECIST when patients were grouped into 2 groups « response » and « no response ».

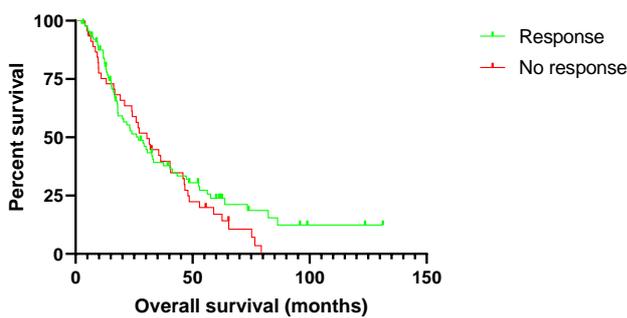


Figure 48 : Kaplan-Meier curve of overall survival for the 136 patients with a good prognosis according to the radiological response (EASL)

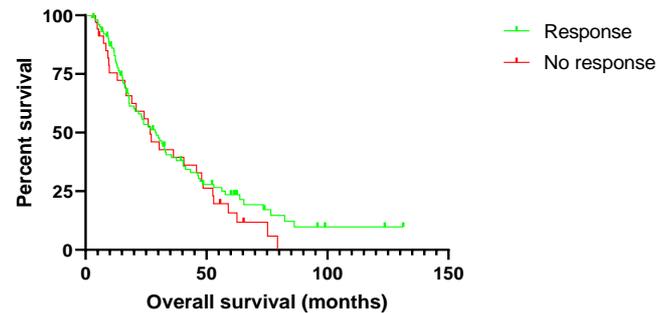
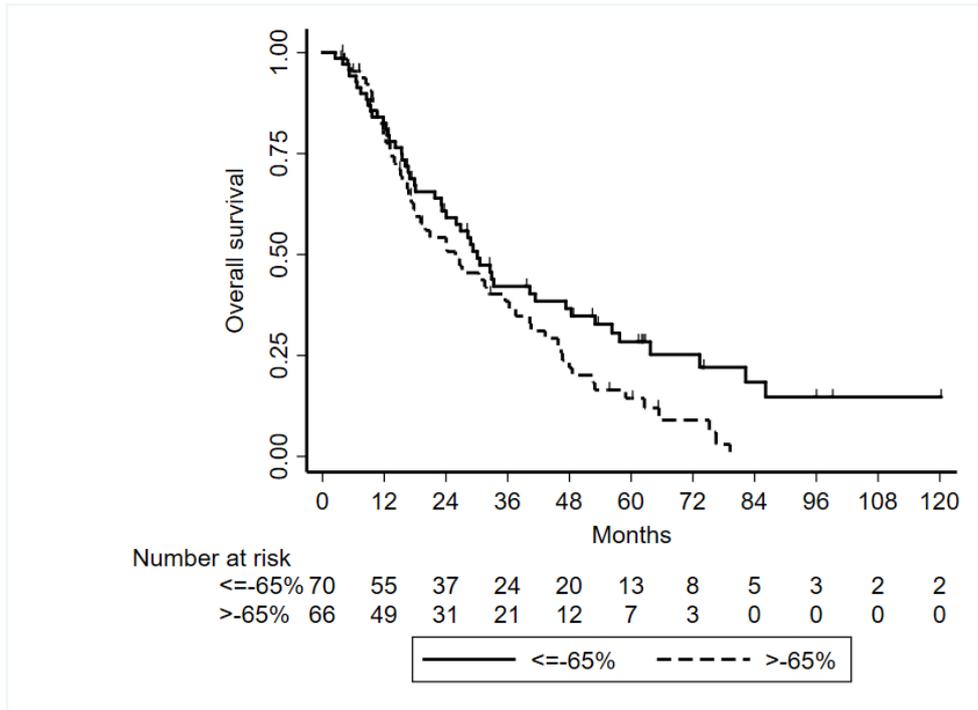


Figure 49 : Kaplan-Meier curve of overall survival for the 136 patients with a good prognosis according to the radiological response (mRECIST)

We therefore tried to define a radiological response threshold, expressed as a percentage that could identify two groups with different prognosis.

With a threshold of -65%, OS is significantly different between groups with a radiological response evaluated by mRECSIT  $> -65\%$  and  $< -65\%$ . The risk of death is 1.5 times higher in the groupe with a lower radiological response ( $p = 0,043$  ; sensitivity = 53%, specificity = 67%, VPP 83%, VPN 31%). In the group with a better radiological response ( $< -65\%$ ), the median OS is 30.1 months [IQR 15.4-73.3] ( $n=70$ ). In the group with a poorer radiological response ( $> -65\%$ ), the median OS is 25.9 months [13.2-46.7] ( $n=66$ ).



**Figure 50 : Kaplan-Meier curve of overall survival for the 136 patients with a good prognosis according to the radiological response with a threshold of - 65% (mRECIST)**

We did the same analysis on the radiological response assessed by EASL. The results were comparable.

## 4. Discussion

The AFP-sum of diameters score distinguishes two groups of patients with very distinct prognoses among the patients who will benefit from a first TACE session. On one side, a favourable prognosis group with a median survival of 28.3 months and on the other side a median survival of 17.7 months for the more derogatory prognosis group. The prognostic value and the discrimination capacity of AFP-sum of diameters score were superior to that of HAP, NIACE and STATE models, which have also been validated in patients undergoing TACE. That supporting its interest in selecting good prognosis patients before first TACE session (c-index 0.58).

This score is simple to calculate and could be used in daily practice as an aid to therapeutic choice. The two parameters of our score are consistent with pre-existing studies. The AFP rate, readily available in any centre, was included in the score because in our study an AFP rate >500ng/mL was significantly associated with a 2.06 higher risk of death. Its prognostic value has also been demonstrated many times in patients treated with TACE (59–61), as well as its association with tumour aggressiveness (satellite lesions and microvascular invasion) (62,63). For this reason, the AFP rate is included in many existing prognostic scores such as HAP (117), NIACE (119) and ABCR (126). We have also chosen to integrate the sum of the diameters into the score. This measurement is easy to achieve even outside the expert centres. A sum of the diameters of all nodules >130mm resulted in a significant, 1.90 higher risk of death in our study. Indeed, it has been shown that tumour size is associated with the risk of vascular invasion and distant metastasis (14) and that the tumour response after TACE will depend on the initial tumour size (98). The nodular size is already used in several existing prognostic scores such as HAP (117) and STATE (121), but these scores use the size of the largest nodule. To our knowledge, no score has yet used the sum of the diameters of all nodules. We find that this parameter is more representative of the entire tumour volume. In the same way, for several years, volumetric approaches have been developed to try to assess the tumour in its entirety. Lin et al. even determined a 3D volume RECIST (vRECIST) (129,130).

In Europe, according to EASL recommendations (20), TACE is recommended as a palliative treatment in patients with intermediate stage CHC (stage B of the BCLC classification), for patients with preserved hepatocellular function (either CHILD A or B7 without ascites), with a multinodular CHC without vascular invasion or associated metastasis,

with a general preserved state (PS 0). It can also be used for curative purposes while waiting for a liver transplant or for “down-staging” to allow a tumour to get into the transplant criteria. In our study we therefore included Child A and B7 patients without ascites, to be as close as possible to daily practice. There were few patients with ascites-free Child B (n=18). We did not include patients with Child B7 with ascites or more, unlike Kadalayil et al. for the HAP score (117), Hucke et al. for the STATE score (121) and Johnson et al. for the Albi score (122). These patients have decompensated cirrhosis before treatment and have a much greater risk of degradation of their hepatocellular function after TACE, with less liver reserve, which can have a significant impact on their prognosis and the future therapeutic treatments.

As suggested by Tandon et al, “the compensated patients factors related to the tumour would be more important, whereas in the decompensated patient, both liver- and tumour-related factors would be important to consider.” (131). The inclusion of this patients would probably have masked the impact of tumor characteristics in the prognosis assessment.

Infiltrative HCC is a radiographically distinct and advanced form of hepatocellular carcinoma with a poor prognosis, with a more aggressive character that does not appear to be a good candidate for chemoembolization (132). Infiltrating HCC are more often associated with vascular or biliary invasion (133). 9% of the CHC in our cohort have an infiltrating characteristic. Its presence significantly influences survival by increasing the risk of death from 2.70 times. Its characterization lacks objective criteria and its assessment is difficult, even in expert centres, therefore not usable in daily practice. Moreover, the information provided by these characteristics overlaps with the AFP rate and tumor volume, which are easier to define. Thus, we did not include this parameter in our score. This parameter was included in the NIACE score of Adhoute et al (119) and the HKLC (54).

The prognosis value of the AFP-sum of diameters score was confirmed in an independent and external cohort, presenting the same population characteristics and validating this score with median survival rates comparable to our cohort between the two groups.

All the radiological data in our cohort were collected blindly by a radiologist, unlike most other prognostic studies that are often based on patient's chart (radiologist's report). As in the literature, the tumor response defined by the EASL and mRECIST criteria is correlated (103) (Kappa = 0.812). Thus, in our cohort, mRECIST and EASL provide almost the same information. Moreover, there is a significant association between the tumour response (complete or partial VS stability or progression) evaluated by mRECIST and EASL and overall survival as in the literature (69) (70) (104) with a median overall survival significantly different, respectively 28 months versus 23 months ( $p=0.03$ ) for mRECIST and EASL. It should be noted that survival medians are longer than in the literature, possibly related to the inclusion of only patients with compensated liver diseases.

Although TACE is a widely used treatment in the HCC, there are still many questions about the therapeutic strategy, such as the number of treatments before reassessment and the overall aim (response or stability). For Raoul et al. radiological stability was considered tumour control. For other authors, tumour stability is considered a treatment failure (113). Concerning the number of TACE to perform, Raoul et al. (92), as well as Georgiades et al. (110) proposed a strategy based on the achievement of 2 TACE before concluding on the effectiveness or not of this treatment. Recently, other authors have recommended a third TACE before discontinuing this treatment (111,112). In our cohort, after two TACE, the

radiological response was not significantly associated with survival whether assessed by EASL or mRECIST in the 136 patients with a good prognosis selected by the AFP-sum of diameters score. This can be explained by the fact that the mRECIST and EASL criteria (complete response, partial response, stability or progress) were developed from the RECIST criteria, initially established on solid tumors with a therapeutic response profile very different than that of HCC. Perhaps this division into four radiological response groups is not adapted to HCC. For some patients, a partial response with a decrease  $\geq 30\%$  of the viable portion of the tumor area (with mRECIST) will not be sufficient to improve their prognosis and perhaps a different response threshold would be more appropriate. On the other hand, some patients assessed as "stable disease" after two TACE could tend to have a delayed future radiological response after a 3rd TACE, with an improvement of their prognosis, which raises the question of the number of TACE needed before reassessment. Moreover, the patients with a bad prognostic excluded had voluminous tumor volumes (median = 139mm ; 63% of the patients had a sum of diameters >130mm) which had varied a lot after 2 TACE (in one way or the other). We therefore tried to define a threshold that could guide us in the management of patients after 2 TACE. With a threshold of  $-65\%$  evaluated by mRECIST, overall survival is significantly different with respectively 30.1 (n=70) and 25.9 (n=66) months of overall survival but the sensitivity value is poor (se = 52%). Probably that a multivariate analysis will be required in the future in order to refine this threshold and perhaps to be able to lead patients to a new TACE or a change of treatment after 2 TACE.

Although the BCLC classification has been established as the reference in Western countries, this classification has certain limits, notably for the intermediate stage, BCLC B, with a very heterogeneous tumour profile for a single therapeutic option available, TACE. In front

of a panel of patients, tumor and liver function very heterogeneous, which according to the BCLC classification have an indication for treatment by TACE, the interest is to select the right candidates who will really benefit from this treatment. Moreover, many patients (particularly BCLC C) are treated by TACE outside European recommendations (134)(116) which highlights the need for a new consensus on its indication. For several years, prognostic scores have been developing as a complementary aid. They are based on the hepatocellular function, tumor characteristics and general condition of the patient. They aim to select the right candidates for TACE in order to improve the therapeutic strategy. None is currently recommended by the scientific societies but the AFP-sum of nodules score in addition to the BCLC system may be useful to guide the therapeutic strategy by assigning to patients in the poor prognosis group (median overall survival of 17.7 months), a systemic treatment such as the association Atezolizumab-Bevacizumab (median overall survival of 19.2 months (135)) or selective internal radiation therapy (136), rather than TACE.

There are other limitations to our study. Its retrospective character may be exposed to a risk of missing data. Indeed, we had to exclude 48 patients because of incomplete data at the beginning of our work. We also excluded women because of their limited number. Radiological data were analysed blindly by a radiologist but may have required a blind review by a senior radiologist expert. Finally, the prognostic value of the AFP-sum of diameters score should be validated in a larger prospective multicentre study.

## 5. Conclusion

We developed a reliable and easy to use prognosis score for patients with HCC undergoing TACE, distinguishing two groups with different prognosis. The AFP-sum of diameters score includes two parameters of the tumor burden, readily available and consistent with pre-existing studies : the AFP rate and the sum of the nodules'diameters. A score  $>0$  identifies patients with the worst prognosis who are probably unsuitable for TACE session (median overall survival of 17.7 months versus 28.3 months for the more favourable prognosis group). This score had a better prognostic value and discrimination capacity than other prognostic staging systems for HCC, and has been validated on an independent dataset, but it is appropriate to prospectively validate it on a larger cohort to confirm our results. Its use could provide further support to BCLC system to guide the therapeutic strategy of patients with HCC. Finally, we tried to define a radiological response threshold predictive of overall survival after two TACE. -65% seems to be the most relevant but its sensitivity is insufficient.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* mars 2015;65(2):87-108.
2. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989 2018\_MATERIEL ET METHODES.pdf.
3. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* oct 2019;16(10):589-604.
4. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol.* 1 déc 2017;3(12):1683-91.
5. J F, I S, M E, R D, S E, C M, et al. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0 [Internet]. [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/GLOBOCAN-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1.0-2012>
6. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* mars 2006;4(3):369-80.
7. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet Lond Engl.* 31 mars 2018;391(10127):1301-14.
8. Rosa I, Denis J, Renard P, Lesgourgues B, Dobrin A, Becker C, et al. 585 A FRENCH MULTICENTRIC LONGITUDINAL DESCRIPTIVE STUDY OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA MANAGEMENT (THE CHANGH COHORT): PRELIMINARY RESULTS. 2010;
9. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 22 sept 2011;365(12):1118-27.
10. Trinchet J-C. Hepatocellular carcinoma in 2014: current situation and future prospects. *Diagn Interv Imaging.* août 2014;95(7-8):705-8.
11. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia The International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatol Baltim Md.* févr 2009;49(2):658-64.
12. Di Tommaso L, Sangiovanni A, Borzio M, Park YN, Farinati F, Roncalli M. Advanced precancerous lesions in the liver. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* avr 2013;27(2):269-84.
13. Borzio M, Fargion S, Borzio F, Fracanzani AL, Croce AM, Stroffolini T, et al. Impact of large regenerative, low grade and high grade dysplastic nodules in hepatocellular carcinoma development. *J Hepatol.* août 2003;39(2):208-14.
14. Pawlik TM, Delman KA, Vauthey J-N, Nagonney DM, Ng IO-L, Ikai I, et al. Tumor size predicts vascular invasion and histologic grade: Implications for selection of surgical treatment for hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* sept 2005;11(9):1086-92.
15. Guichard C, Amaddeo G, Imbeaud S, Ladeiro Y, Pelletier L, Maad IB, et al. Integrated analysis of somatic mutations and focal copy-number changes identifies key genes and pathways in hepatocellular carcinoma. *Nat Genet.* 6 mai 2012;44(6):694-8.

16. Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat Rev Cancer*. sept 2006;6(9):674-87.
17. Zucman-Rossi J. Molecular classification of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. juill 2010;42 Suppl 3:S235-241.
18. Calderaro J, Couchy G, Imbeaud S, Amaddeo G, Letouzé E, Blanc J-F, et al. Histological subtypes of hepatocellular carcinoma are related to gene mutations and molecular tumour classification. *J Hepatol*. oct 2017;67(4):727-38.
19. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. avr 2012;56(4):908-43.
20. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. juill 2018;69(1):182-236.
21. Colombo M. Screening for cancer in viral hepatitis. *Clin Liver Dis*. févr 2001;5(1):109-22.
22. Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *HPB*. 2005;7(1):26-34.
23. Luo J-C, Hwang S-J, Wu J-C, Lai C-R, Li C-P, Chang F-Y, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients with paraneoplastic syndromes. *Hepatogastroenterology*. oct 2002;49(47):1315-9.
24. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. sept 2001;35(3):421-30.
25. Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatol Baltim Md*. nov 2005;42(5):1208-36.
26. Aubé C, Oberti F, Lonjon J, Pageaux G, Seror O, N'Kontchou G, et al. EASL and AASLD recommendations for the diagnosis of HCC to the test of daily practice. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. oct 2017;37(10):1515-25.
27. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatol Baltim Md*. août 2018;68(2):723-50.
28. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. juill 2018;69(1):182-236.
29. Compagnon P, Grandadam S, Lorho R, Turlin B, Camus C, Jianrong Y, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy. *Transplantation*. 27 oct 2008;86(8):1068-76.
30. Huang B, Wu L, Lu X-Y, Xu F, Liu C-F, Shen W-F, et al. Small Intrahepatic Cholangiocarcinoma and Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Livers May Share Similar Enhancement Patterns at Multiphase Dynamic MR Imaging. *Radiology*. oct 2016;281(1):150-7.
31. Mendiratta-Lala M, Park H, Kolicaj N, Mendiratta V, Bassi D. Small intrahepatic peripheral cholangiocarcinomas as mimics of hepatocellular carcinoma in multiphasic CT. *Abdom Radiol N Y*. janv 2017;42(1):171-8.
32. Lee YJ, Lee JM, Lee JS, Lee HY, Park BH, Kim YH, et al. Hepatocellular carcinoma:

- diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging-a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. avr 2015;275(1):97-109.
33. Chen L-T, Martinelli E, Cheng A-L, Pentheroudakis G, Qin S, Bhattacharyya GS, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with intermediate and advanced/relapsed hepatocellular carcinoma: a TOS-ESMO initiative endorsed by CSCO, ISMPO, JSMO, KSMO, MOS and SSO. *Ann Oncol*. mars 2020;31(3):334-51.
  34. Sia D, Villanueva A, Friedman SL, Llovet JM. Liver Cancer Cell of Origin, Molecular Class, and Effects on Patient Prognosis. *Gastroenterology*. mars 2017;152(4):745-61.
  35. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Massironi S, Colucci A, Conte D, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. mars 2006;101(3):513-23.
  36. Khalili K, Kim TK, Jang H-J, Haider MA, Khan L, Guindi M, et al. Optimization of imaging diagnosis of 1-2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol*. avr 2011;54(4):723-8.
  37. Sersté T, Barrau V, Ozenne V, Vullierme M-P, Bedossa P, Farges O, et al. Accuracy and disagreement of computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of small hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: role of biopsy. *Hepatol Baltim Md*. mars 2012;55(3):800-6.
  38. Santillan C, Chernyak V, Sirlin C. LI-RADS categories: concepts, definitions, and criteria. *Abdom Radiol*. 1 janv 2018;43(1):101-10.
  39. Mitchell DG, Bruix J, Sherman M, Sirlin CB. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System): summary, discussion, and consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions. *Hepatol Baltim Md*. mars 2015;61(3):1056-65.
  40. Vullierme M-P, Paradis V, Chirica M, Castaing D, Belghiti J, Soubrane O, et al. Hepatocellular carcinoma--what's new? *J Visc Surg*. févr 2010;147(1):e1-12.
  41. Schölmerich J, Schacherer D. Diagnostic biopsy for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: useful, necessary, dangerous, or academic sport? *Gut*. sept 2004;53(9):1224-6.
  42. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 15 févr 2001;344(7):495-500.
  43. Durand F, Regimbeau JM, Belghiti J, Sauvanet A, Vilgrain V, Terris B, et al. Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. août 2001;35(2):254-8.
  44. Ohlsson B, Nilsson J, Stenram U, Akerman M, Tranberg K-G. Percutaneous fine-needle aspiration cytology in the diagnosis and management of liver tumours. *Br J Surg*. juin 2002;89(6):757-62.
  45. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Baltim Md*. janv 2008;47(1):97-104.
  46. Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Bielska-Lasota M, Lasota MB, et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study. *Lancet Oncol*. sept 2007;8(9):773-83.
  47. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol*. sept 2007;8(9):784-96.
  48. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural

history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer*. 15 août 1985;56(4):918-28.

49. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* Baltim Md. sept 1998;28(3):751-5.
50. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. *J Hepatol*. juill 1999;31(1):133-41.
51. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329-38.
52. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol*. 2003;38(3):207-15.
53. Hsu C-Y, Huang Y-H, Hsia C-Y, Su C-W, Lin H-C, Loong C-C, et al. A new prognostic model for hepatocellular carcinoma based on total tumor volume: the Taipei Integrated Scoring System. *J Hepatol*. juill 2010;53(1):108-17.
54. Yau T, Tang VYF, Yao T-J, Fan S-T, Lo C-M, Poon RTP. Development of Hong Kong Liver Cancer Staging System With Treatment Stratification for Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 1 juin 2014;146(7):1691-1700.e3.
55. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* Baltim Md. avr 2005;41(4):707-16.
56. Wang J-H, Changchien C-S, Hu T-H, Lee C-M, Kee K-M, Lin C-Y, et al. The efficacy of treatment schedules according to Barcelona Clinic Liver Cancer staging for hepatocellular carcinoma - Survival analysis of 3892 patients. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mai 2008;44(7):1000-6.
57. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Farinati F, Brolese A, Zanusi G, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol*. avr 2006;44(4):723-31.
58. Guglielmi A, Ruzzenente A, Pachera S, Valdegamberi A, Sandri M, D'Onofrio M, et al. Comparison of seven staging systems in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma in a cohort of patients who underwent radiofrequency ablation with complete response. *Am J Gastroenterol*. mars 2008;103(3):597-604.
59. Han G, Berhane S, Toyoda H, Bettinger D, Elshaarawy O, Chan AWH, et al. Prediction of Survival Among Patients Receiving Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: A Response-Based Approach. *Hepatology* Baltim Md. juill 2020;72(1):198-212.
60. Wang Y, Chen Y, Ge N, Zhang L, Xie X, Zhang J, et al. Prognostic significance of alpha-fetoprotein status in the outcome of hepatocellular carcinoma after treatment of transarterial chemoembolization. *Ann Surg Oncol*. oct 2012;19(11):3540-6.
61. Liu G, Ouyang Q, Xia F, Fan G, Yu J, Zhang C, et al. Alpha-fetoprotein response following transarterial chemoembolization indicates improved survival for intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *HPB*. janv 2019;21(1):107-13.
62. McHugh PP, Gilbert J, Vera S, Koch A, Ranjan D, Gedaly R. Alpha-fetoprotein and tumour size are associated with microvascular invasion in explanted livers of patients undergoing transplantation with hepatocellular carcinoma. *HPB*. févr 2010;12(1):56-61.
63. Okusaka T, Okada S, Ueno H, Ikeda M, Shimada K, Yamamoto J, et al. Satellite

- lesions in patients with small hepatocellular carcinoma with reference to clinicopathologic features. *Cancer*. 1 nov 2002;95(9):1931-7.
64. Adhoute X, Pénaranda G, Raoul JL, Blanc JF, Edeline J, Conroy G, et al. Prognosis of advanced hepatocellular carcinoma: a new stratification of Barcelona Clinic Liver Cancer stage C: results from a French multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. avr 2016;28(4):433-40.
65. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. janv 2009;45(2):228-47.
66. Masson E. Critères de la réponse tumorale en imagerie : RECIST, mRECIST, Cheson [Internet]. EM-Consulte. [cité 10 août 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/912675/criteres-de-la-reponse-tumorale-en-imagerie-recis>
67. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figer A, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 sept 2006;24(26):4293-300.
68. Edeline J, Boucher E, Rolland Y, Vauléon E, Pracht M, Perrin C, et al. Comparison of tumor response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1 janv 2012;118(1):147-56.
69. Gillmore R, Stuart S, Kirkwood A, Hameeduddin A, Woodward N, Burroughs AK, et al. EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization. *J Hepatol*. déc 2011;55(6):1309-16.
70. Lencioni R. New Data Supporting Modified RECIST (mRECIST) for Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 15 mars 2013;19(6):1312-4.
71. Doyon D, Mouzon A, Jourde AM, Regensberg C, Frileux C. [Hepatic, arterial embolization in patients with malignant liver tumours (author's transl)]. *Ann Radiol (Paris)*. oct 1974;17(6):593-603.
72. Konno T, Maeda H, Iwai K, Tashiro S, Maki S, Morinaga T, et al. Effect of arterial administration of high-molecular-weight anticancer agent SMANCS with lipid lymphographic agent on hepatoma: a preliminary report. *Eur J Cancer Clin Oncol*. août 1983;19(8):1053-65.
73. Yamada R, Sato M, Kawabata M, Nakatsuka H, Nakamura K, Takashima S. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology*. août 1983;148(2):397-401.
74. Bronowicki JP, Vetter D, Dumas F, Boudjema K, Bader R, Weiss AM, et al. Transcatheter oily chemoembolization for hepatocellular carcinoma. A 4-year study of 127 French patients. *Cancer*. 1 juill 1994;74(1):16-24.
75. Lencioni R, Petruzzi P, Crocetti L. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Semin Interv Radiol*. mars 2013;30(1):3-11.
76. Yumoto Y, Jinno K, Tokuyama K, Araki Y, Ishimitsu T, Maeda H, et al. Hepatocellular carcinoma detected by iodized oil. *Radiology*. janv 1985;154(1):19-24.
77. Lencioni R, Llovet JM, Han G, Tak WY, Yang J, Guglielmi A, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. *J Hepatol*. 1 mai 2016;64(5):1090-8.
78. Lin DY, Liaw YF, Lee TY, Lai CM. Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma--a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. févr 1988;94(2):453-6.
79. Pelletier G, Roche A, Ink O, Anciaux ML, Derhy S, Rougier P, et al. A randomized

- trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* sept 1990;11(2):181-4.
80. Madden MV, Krige JE, Bailey S, Beningfield SJ, Geddes C, Werner ID, et al. Randomised trial of targeted chemotherapy with lipiodol and 5-epidoxorubicin compared with symptomatic treatment for hepatoma. *Gut.* nov 1993;34(11):1598-600.
81. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 11 mai 1995;332(19):1256-61.
82. Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montañá X, Brú C, Ayuso MC, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatol Baltim Md.* juin 1998;27(6):1578-83.
83. Pelletier G, Ducreux M, Gay F, Luboinski M, Hagège H, Dao T, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. Groupe CHC. *J Hepatol.* juill 1998;29(1):129-34.
84. Cammà C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology.* juill 2002;224(1):47-54.
85. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatol Baltim Md.* févr 2003;37(2):429-42.
86. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind J-FH. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatol Baltim Md.* juill 2016;64(1):106-16.
87. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 mai 2019;30(5):871-3.
88. Dharancy S, Boitard J, Decaens T, Sergent G, Boleslawski E, Duvoux C, et al. Comparison of two techniques of transarterial chemoembolization before liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a case-control study. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* mai 2007;13(5):665-71.
89. Bouvier A, Ozenne V, Aubé C, Boursier J, Vullierme MP, Thouveny F, et al. Transarterial chemoembolisation: effect of selectivity on tolerance, tumour response and survival. *Eur Radiol.* août 2011;21(8):1719-26.
90. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* févr 2010;33(1):41-52.
91. Guiu B, Deschamps F, Aho S, Munck F, Dromain C, Boige V, et al. Liver/biliary injuries following chemoembolisation of endocrine tumours and hepatocellular carcinoma: lipiodol vs. drug-eluting beads. *J Hepatol.* mars 2012;56(3):609-17.
92. Raoul J-L, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev.* mai 2011;37(3):212-20.
93. Bolondi L, Burroughs A, Dufour J-F, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis.* nov 2012;32(4):348-59.

94. Takayasu K, Arii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology*. août 2006;131(2):461-9.
95. Waked I, Berhane S, Toyoda H, Chan SL, Stern N, Palmer D, et al. Transarterial chemo-embolisation of hepatocellular carcinoma: impact of liver function and vascular invasion. *Br J Cancer*. 14 févr 2017;116(4):448-54.
96. Ahrar K, Gupta S. Hepatic artery embolization for hepatocellular carcinoma: technique, patient selection, and outcomes. *Surg Oncol Clin N Am*. janv 2003;12(1):105-26.
97. Poon RT, Ngan H, Lo CM, Liu CL, Fan ST, Wong J. Transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma and postresection intrahepatic recurrence. *J Surg Oncol*. févr 2000;73(2):109-14.
98. Golfieri R, Renzulli M, Mosconi C, Forlani L, Giampalma E, Piscaglia F, et al. Hepatocellular carcinoma responding to superselective transarterial chemoembolization: an issue of nodule dimension? *J Vasc Interv Radiol JVIR*. avr 2013;24(4):509-17.
99. Bargellini I, Bozzi E, Campani D, Carrai P, De Simone P, Pollina L, et al. Modified RECIST to assess tumor response after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: CT-pathologic correlation in 178 liver explants. *Eur J Radiol*. mai 2013;82(5):e212-218.
100. Choi MH, Park GE, Oh SN, Park MY, Rha SE, Lee YJ, et al. Reproducibility of mRECIST in Measurement and Response Assessment for Hepatocellular Carcinoma Treated by Transarterial Chemoembolization. *Acad Radiol*. nov 2018;25(11):1363-73.
101. Seyal AR, Gonzalez-Guindalini FD, Arslanoglu A, Harmath CB, Lewandowski RJ, Salem R, et al. Reproducibility of mRECIST in assessing response to transarterial radioembolization therapy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. oct 2015;62(4):1111-21.
102. Sato Y, Watanabe H, Sone M, Onaya H, Sakamoto N, Osuga K, et al. Tumor response evaluation criteria for HCC (hepatocellular carcinoma) treated using TACE (transcatheter arterial chemoembolization): RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) version 1.1 and mRECIST (modified RECIST): JIVROSG-0602. *Ups J Med Sci*. mars 2013;118(1):16-22.
103. Vincenzi B, Di Maio M, Silletta M, D'Onofrio L, Spoto C, Piccirillo MC, et al. Prognostic Relevance of Objective Response According to EASL Criteria and mRECIST Criteria in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Loco-Regional Therapies: A Literature-Based Meta-Analysis. *PloS One*. 2015;10(7):e0133488.
104. Kim BK, Kim KA, Park JY, Ahn SH, Chon CY, Han K-H, et al. Prospective comparison of prognostic values of modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours with European Association for the Study of the Liver criteria in hepatocellular carcinoma following chemoembolisation. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mars 2013;49(4):826-34.
105. Jung ES, Kim JH, Yoon EL, Lee HJ, Lee SJ, Suh SJ, et al. Comparison of the methods for tumor response assessment in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *J Hepatol*. juin 2013;58(6):1181-7.
106. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 18 mai 2002;359(9319):1734-9.
107. Lo C-M, Ngan H, Tso W-K, Liu C-L, Lam C-M, Poon RT-P, et al. Randomized

- controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. mai 2002;35(5):1164-71.
108. Antoch G, Roelle G, Ladd SC, Kuehl H, Heusner TA, Sotiropoulos GC, et al. Selective and sequential transarterial chemoembolization: survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol*. sept 2012;81(9):2290-7.
109. Terzi E, Golfieri R, Piscaglia F, Galassi M, Dazzi A, Leoni S, et al. Response rate and clinical outcome of HCC after first and repeated cTACE performed « on demand ». *J Hepatol*. déc 2012;57(6):1258-67.
110. Georgiades C, Geschwind J-F, Harrison N, Hines-Peralta A, Liapi E, Hong K, et al. Lack of response after initial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: does it predict failure of subsequent treatment? *Radiology*. oct 2012;265(1):115-23.
111. Chen S, Peng Z, Zhang Y, Chen M, Li J, Guo R, et al. Lack of Response to Transarterial Chemoembolization for Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: Abandon or Repeat? *Radiology*. 1 mars 2021;298(3):680-92.
112. Georgiades C. If at First You Don't Succeed, TACE and TACE Again. *Radiology*. mars 2021;298(3):693-4.
113. Bruix J, Reig M, Rimola J, Forner A, Burrel M, Vilana R, et al. Clinical decision making and research in hepatocellular carcinoma: pivotal role of imaging techniques. *Hepatology*. déc 2011;54(6):2238-44.
114. Kim HY, Park J-W, Joo J, Jung SJ, An S, Woo SM, et al. Severity and timing of progression predict refractoriness to transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. juin 2012;27(6):1051-6.
115. Forner A, Gilibert M, Bruix J, Raoul J-L. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol*. sept 2014;11(9):525-35.
116. Peck-Radosavljevic M, Kudo M, Raoul J-L, Lee HC, Decaens T, Heo J, et al. Outcomes of patients (pts) with hepatocellular carcinoma (HCC) treated with transarterial chemoembolization (TACE): Global OPTIMIS final analysis. *J Clin Oncol*. 20 mai 2018;36(15\_suppl):4018-4018.
117. Kadalayil L, Benini R, Pallan L, O'Beirne J, Marelli L, Yu D, et al. A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. oct 2013;24(10):2565-70.
118. Park Y, Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Addition of tumor multiplicity improves the prognostic performance of the hepatoma arterial-embolization prognostic score. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. janv 2016;36(1):100-7.
119. Adhoute X, Pénaranda G, Raoul JL, Bollon E, Pol B, Letreut YP, et al. NIACE score for hepatocellular carcinoma patients treated by surgery or transarterial chemoembolization. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. juin 2017;29(6):706-15.
120. Su T-H, Liao S-H, Hong C-M, Liu C-J, Tseng T-C, Liu C-H, et al. NIACE score refines the overall survival of hepatocellular carcinoma by Barcelona clinic liver cancer staging. *J Gastroenterol Hepatol*. déc 2019;34(12):2179-86.
121. Hucke F, Pinter M, Graziadei I, Bota S, Vogel W, Müller C, et al. How to STATE suitability and START transarterial chemoembolization in patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. déc 2014;61(6):1287-96.
122. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade - PubMed [Internet]. [cité 28 août 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25512453/>
123. Hansmann J, Evers MJ, Bui JT, Lokken RP, Lipnik AJ, Gaba RC, et al. Albumin-Bilirubin and Platelet-Albumin-Bilirubin Grades Accurately Predict Overall Survival in

- High-Risk Patients Undergoing Conventional Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. sept 2017;28(9):1224-1231.e2.
124. Sieghart W, Hucke F, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Müller C, et al. The ART of decision making: retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Baltim Md*. juin 2013;57(6):2261-73.
125. Hucke F, Sieghart W, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Müller C, et al. The ART-strategy: sequential assessment of the ART score predicts outcome of patients with hepatocellular carcinoma re-treated with TACE. *J Hepatol*. janv 2014;60(1):118-26.
126. Adhoute X, Penaranda G, Naude S, Raoul JL, Perrier H, Bayle O, et al. Retreatment with TACE: the ABCR SCORE, an aid to the decision-making process. *J Hepatol*. avr 2015;62(4):855-62.
127. Tseng C-L, Lai W-J, Huang C-J, Huang Y-H, Su C-W, Lee I-C, et al. The Effectiveness of ART Score in Selecting Patients for Transarterial Chemoembolization Retreatment: A Cohort Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. nov 2015;94(47):e1659.
128. Kloeckner R, Pitton MB, Dueber C, Schmidtman I, Galle PR, Koch S, et al. Validation of Clinical Scoring Systems ART and ABCR after Transarterial Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. janv 2017;28(1):94-102.
129. Tacher V, Lin M, Duran R, Yarmohammadi H, Lee H, Chapiro J, et al. Comparison of Existing Response Criteria in Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Chemoembolization Using a 3D Quantitative Approach. *Radiology*. janv 2016;278(1):275-84.
130. Lin M, Pellerin O, Bhagat N, Rao PP, Loffroy R, Ardon R, et al. Quantitative and volumetric European Association for the Study of the Liver and Response Evaluation Criteria in Solid Tumors measurements: feasibility of a semiautomated software method to assess tumor response after transcatheter arterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. déc 2012;23(12):1629-37.
131. Tandon P, Garcia-Tsao G. Prognostic indicators in hepatocellular carcinoma: a systematic review of 72 studies. *Liver Int*. avr 2009;29(4):502-10.
132. Mehta N, Fidelman N, Sarkar M, Yao FY. Factors associated with outcomes and response to therapy in patients with infiltrative hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. mai 2013;11(5):572-8.
133. Benvegnù L, Noventa F, Bernardinello E, Pontisso P, Gatta A, Alberti A. Evidence for an association between the aetiology of cirrhosis and pattern of hepatocellular carcinoma development. *Gut*. 1 févr 2001;48:110-5.
134. Park J-W, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen P-J, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. sept 2015;35(9):2155-66.
135. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 14 mai 2020;382(20):1894-905.
136. Edeline J, Crouzet L, Campillo-Gimenez B, Rolland Y, Pracht M, Guillygomarc'h A, Boudjema K, Lenoir L, Adhoute X, Rohou T, Boucher E, Clément B, Blanc JF, Garin E. Selective internal radiation therapy compared with sorafenib for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Apr;43(4):635-43.

## APPENDICES

Paramètres :	Points
Albumine <36g/l	1
Bilirubine >17µmol/L	1
Diamètre du plus volumineux nodule >70mm	1
AFP >400ng/mL	1
Classification :	
HAP A	0
HAP B	1
HAP C	2
HAP D	≥3

Appendice 1 : score HAP, d'après Kadalayil et al. 2013

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

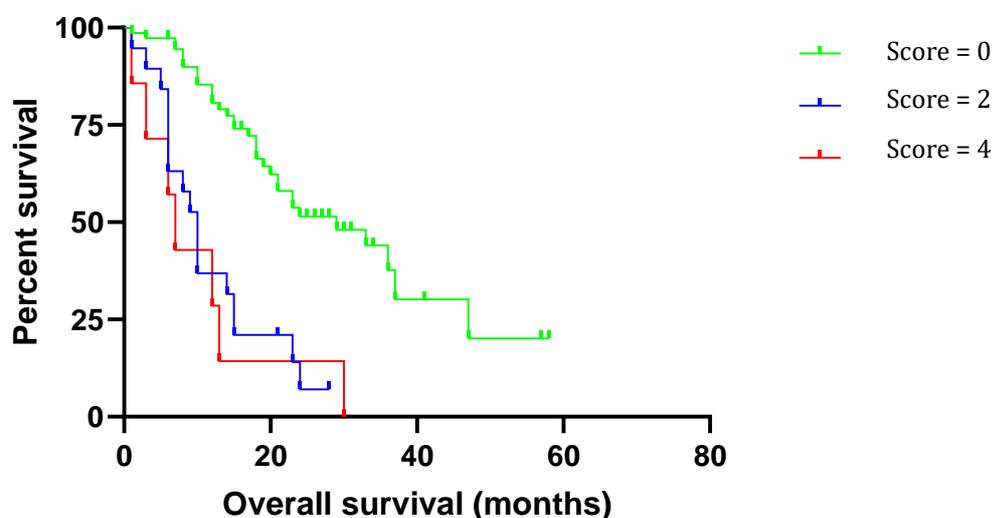
Appendice 2 : score NIACE, d'après Adhoute et al. 2017

Score ALBI = (log10 x 0,66) + (Albumine x -0,085)

Grade	1	2	3
Score d'ALBI	≤-2,6	>-2,6 à ≤-1,39	>-1,39

Appendice 3 : score ALBI, d'après Hansmann et al, J vasc Interv Radiol, 2015

### Overall survival according to AFP TACE score in Dijon

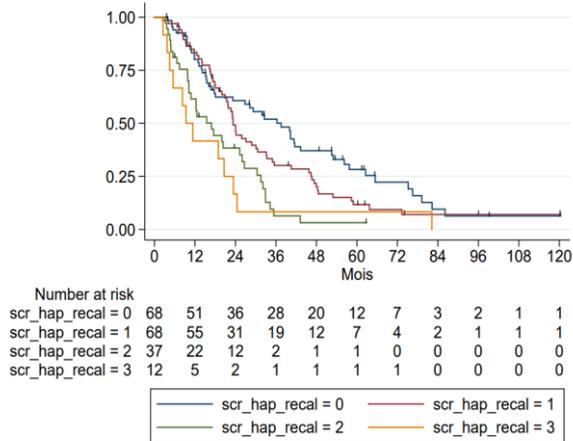


Appendice 4 : Courbe de survie de Kaplan Meier des patients porteurs d'un CHC traité par CEL en fonction du score AFP-somme des diamètres (n=89)

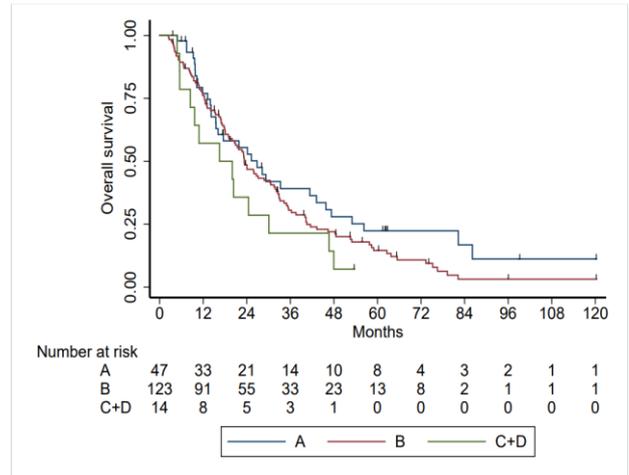
Caractéristiques

<b>Gender</b>	
- women	11 (11%)
- men	88 (89%)
<b>Age</b>	
- Average	66
- Median	66
<b>Etiology (nb)</b>	
- OH	47
- VHB	1
- VHC	13
- VHB - OH	5
- VHC - OH	1
- Hémochromatosis	2
- NASH	2
- OH- NSAH	14
- Vius - NASH	2
- Hémochromatosis - NASH	1
- NASH OH hémochromatosis	1
- no cirrhosis	6
<b>OMS (%)</b>	
0	84 (85%)
1	13 (13%)
2	2 (2%)
3	0
<b>AFP (ng/mL)</b>	
- Median	13
- >500ng/mL	20 (20%)
<b>Number of nodules</b>	
- Average	2,38
- Median	2
- Number > 3	23
<b>Sum of diameters</b>	
- Median	70
- > 130mm	11
<b>Diameter of the largest nodule (mm)</b>	
- Median	45
<b>Child (nb)</b>	
- A	82 (83%)
- B7	16 (16%)
- B8	1 (1%)
- B9	0
- C	0
<b>BCLC (nb)</b>	
- A	34 (34%)
- B	52 (53%)
- C	12 (13%)
- D	0

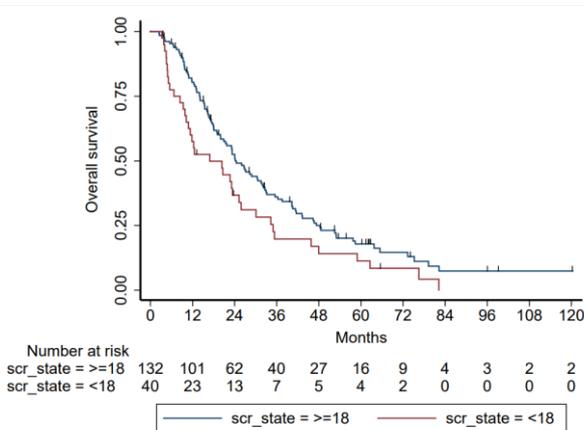
**Appendice 5 : Caractéristiques de la population de la cohorte de Dijon**



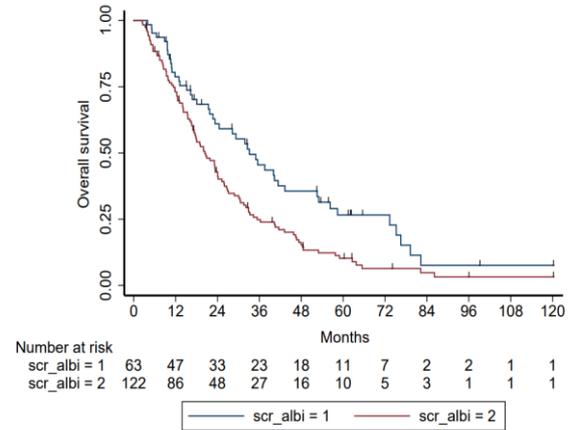
**Appendice 6 : Courbe de survie de Kaplan-Meier des patients porteurs d'un CHC traité par CEL en fonction du score HAP**



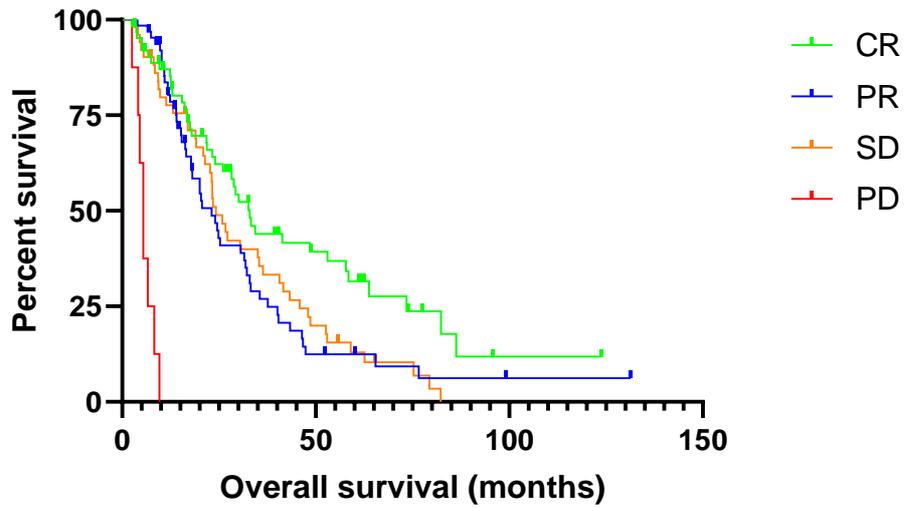
**Appendice 7 : Courbe de survie de Kaplan-Meier des patients porteurs d'un CHC traité par CEL en fonction de la classification BCL**



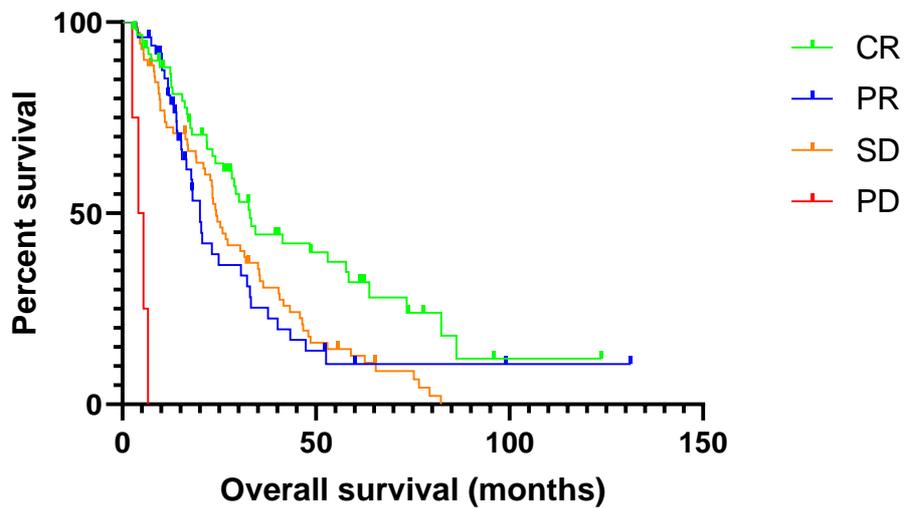
**Appendice 8 : Courbe de survie de Kaplan-Meier des patients porteurs d'un CHC traité par CEL en fonction du score STATE**



**Appendice 9 : Courbe de survie de Kaplan-Meier des patients porteurs d'un CHC traité par CEL en fonction du score Albi**



Appendice 10 : Courbe de survie de Kaplan-Meier des patients porteurs d'un CHC traité par CEL en fonction de la réponse radiologique (mRECIST) (n=185)



Appendice 11 : Courbe de survie de Kaplan-Meier des patients porteurs d'un CHC traité par CEL en fonction de la réponse radiologique (EASL) (n=185)

## CONCLUSION

Nous avons développé un score fiable et facile à utiliser permettant de distinguer deux groupes aux pronostics bien différents avant une première séance de CEL chez les patients présentant un CHC. Le score AFP-somme des diamètres inclut deux paramètres caractérisant la charge tumorale, aisément accessibles et cohérents avec les autres scores préexistants : le taux d'AFP et la somme des diamètres des nodules. Un score  $>0$  identifie les patients aux pronostics les plus péjoratifs qui ne tireront probablement pas de bénéfice à être traités par CEL (médiane de survie globale de 17.7 mois contre 28.3 mois dans le groupe au pronostic favorable). Sa valeur prédictive ainsi que sa capacité de discrimination sont meilleures que celles des scores existants. Son utilisation pourrait apporter un support supplémentaire à la classification BCLC afin de guider la prise en charge thérapeutique des patients présentant un CHC. Ce score a été validé sur une cohorte de validation indépendante extérieure mais il faudrait envisager une validation prospective sur un nombre plus important de patients. Enfin, nous avons essayé de définir un seuil de réponse radiologique prédictif de la survie globale après deux CEL. Le seuil de -65% semble être le plus pertinent mais présente une sensibilité insuffisante.

Clermont-Ferrand, le  
Pierre CLAVELOU  
Doyen - Directeur



Clermont-Ferrand, le 04/10/2021  
Le Président du Jury

UMFR de Médecine et des Professions Paramédicales  
Service de la formation – Pôle 4  
TSA 50400  
28, Place Henri-Dunant  
63001 Clermont-Ferrand Cedex 1

## SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## SERMENT D'HIPPOCRATE

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

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

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

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