

## International Validation and Refinement of Oncological Borderline Resectability Criteria for Hepatocellular Carcinoma Using Tumor Burden Score to Predict Survival

### Auteurs

Akabane, Miho; Kawashima, Jun; Altaf, Abdullah; Woldesenbet, Selamawit; Cauchy, François; Aucejo, Federico; Popescu, Irinel; Kitago, Minoru; Martel, Guillaume; Ratti, Francesca; Aldrighetti, Luca; Poultides, George A.; Imaoka, Yuki; Ruzzenante, Andrea; Endo, Itaru; Gleisner, Ana; Marques, Hugo P; Oliveira, Sara; Balaia, Jorge; Lam, Vincent; Hugh, Tom; Bhimani, Nazim; Shen, Feng; Pawlik, Timothy M.

### Résumé

Ce travail, mené par Akabane Miho et al. (1), vise à améliorer la prédiction de la survie globale (SG) après une résection hépatique à visée curative du carcinome hépatocellulaire (CHC). Pour cela, les auteurs ont validé de façon externe d'une part la classification de résecabilité limitée (BR: borderline), récemment introduite en 2023 par un panel d'experts japonais (2), et d'autre part, ont intégré le score de charge tumorale (TBS) (3), à cette classification, en le combinant à d'autres facteurs clinico-biologiques tels que la classe ASA, le score ALBI et le log(AFP). Cette démarche a abouti au développement du modèle composite TBS-BR.

Il s'agit d'une étude internationale multicentrique rétrospective portant sur 1766 patients ayant subi une résection hépatique à visée curative pour la prise en charge d'un CHC, sur une période de 23 ans (2000-2023). La collecte des données a été reposée sur des paramètres démographiques (âge, sexe...), biologiques (score ALBI, AFP...), tumorales (nombre de lésions, diamètre maximal...), ainsi que sur le score TBS, le type de traitement préopératoire et les caractéristiques de la chirurgie (voie d'abord, étendue...).

Les patients ont été répartis en trois groupes selon la catégorie BR et en corrélation avec la SG à cinq ans: type R-résécable (n=1504, SG= 65,1%), type BR1- Borderline1 (n= 249, SG= 48,2%), type BR2-Borderline 2 (n=13, SG=46,4%). Ils ont été ensuite reclassés selon une nouvelle catégorie créée par les auteurs, nommée TBS-BR. Celle-ci est basée sur le score TBS, la présence d'une macro-invasion vasculaire ou biliaire et les critères de propagation extra hépatique : type TBS-BR R (TBS<5, pas de macro-invasion vasculaire ou biliaire ni propagation extra-hépatique) , type TBS-BR BR1 (5≤TBS<7, macro-invasion limitée, i.e. Vp2-3/Vv2/B2-3, pas de propagation extra-hépatique), type TBS-BR BR2 (TBS ≥7 , macro-invasion majeure, i.e. Vp4/Vv3/B4 ou présence de propagation extra-hépatique).

L'analyse statistique de régression de Cox univariée et multivariée pour la prédiction de la survie globale (SG) en fonction de la catégorie TBS-BR a été réalisée après division de la cohorte en deux groupes : un ensemble d'entraînement (n = 1502) et un ensemble de test (n = 264). Cette analyse a identifié cinq facteurs indépendamment associés à la SG : TBS-BR1, TBS-BR2, la classe ASA > 2, le score ALBI et le log(AFP). Sur cette base, un modèle composite TBS-BR intégrant ces facteurs a été développé.

Afin d'évaluer l'efficacité de ce modèle dans la prédiction de la survie globale après résection hépatique à visée curative pour CHC, il a été comparé aux classifications BR et Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC). L'AUC en fonction du temps et les courbes AUROC aux différents points temporels post-opératoires ont démontré la supériorité du modèle composite TBS-BR par rapport à ces classifications: modèle composite TBS-BR à 1 ans : 0.73, 2 ans : 0.71, 3 ans : 0.73, 4 ans : 0.72

et 5 ans: 0.70, la classification BR à 1 ans: 0.60, 2 ans: 0.58, 3 ans: 0.59, 4ans: 0.59 et 5 ans: 0.57 et la classification BCLC à 1 ans: 0.65, 2 ans: 0.64, 3 ans: 0.64, 4 ans: 0.62 et 5 ans: 0.64.

En plus de la prédiction de la survie globale, ce modèle permet également de classer les patients en trois groupes de risque de mortalité (faible, moyen et élevé) et de stratifier la survie sans récurrence à cinq ans. Un outil en ligne basé sur le modèle composite TBS-BR est disponible pour prédire la mortalité à 1 an, 3 ans et 5 ans (<https://makbn.shinyapps.io/BRHCC/>).

## Discussion

Le carcinome hépatocellulaire est le cancer primitif du foie le plus fréquent. Il représente 75% des cas. La chirurgie reste parmi les principaux traitements à visée curatifs, qu'il s'agisse d'une résection ou d'une transplantation (4). Sa prise en charge est multidisciplinaire et repose sur plusieurs facteurs pronostiques qui guident la stratification de la maladie ainsi que le choix d'une stratégie thérapeutique adaptée à la fonction hépatique et à l'état général du patient.

La classification pronostique et thérapeutique de BCLC 2022 a été largement adoptée par les recommandations européennes dans la prise en charge du CHC. Malgré son actualisation depuis 2018 et son affinement pour la prédiction du pronostic avec l'ajout du score ALBI, taux d'AFP, score Child –Pugh et MELD (5), elle reste limitée en matière d'analyse des données continues, comme la taille tumorale, ainsi que des données ordinales, comme le nombre de nodules, qui sont restreintes à des valeurs seuils et fixes. Cela peut réduire la puissance statistique et conduire à l'exclusion de certains candidats à un traitement chirurgical potentiellement curatif.

En suivant les avancées récentes dans les thérapies systémiques contre le CHC et l'introduction de traitements comme le Lenvatinib et l'immunothérapie, la discussion sur la faisabilité des thérapies combinées, incluant une chirurgie associée à un traitement systémique chez les patients atteints de CHC avancé (stade C de la classification BCLC), voire une chirurgie de conversion, a bouleversé les algorithmes de prise en charge et conduit à la recherche de stratifications plus pertinentes, suivant le modèle discuté pour la prise en charge du cancer du pancréas.

Pour cela, des experts japonais ont développé en 2023 une nouvelle classification des patients en fonction de trois grades de résecabilité 'oncologique': R, BR1 et BR2, en considérant que la fonction hépatique est conservée et que la résection est techniquement réalisable. Cette nouvelle classification est intéressante car elle est basée sur les caractéristiques de la tumeur (nombre et taille), l'invasion vasculaire/biliaire et la dissémination extrahépatique, mais reste encore non validée à l'international (2).

Dans une étude monocentrique (6) portant sur 1 822 patients ayant bénéficié d'une résection hépatique pour CHC à visée curative et divisés en trois groupes selon la classification de résecabilité oncologique japonaise, l'analyse multivariée a confirmé que cette approche est corrélée avec la survie globale (BR1 : HR, 1.88 ; IC 95 %, 1.38–2.55 ; BR2: HR, 4.12 ; IC 95 %, 3.01–5.65), d'une part, et avec la survie sans récurrence, d'autre part (BR1 : HR, 1.86 ; IC 95 %, 1.44–2.41 ; BR2 : HR, 3.62 ; IC 95 %, 2.71–4.82). Toutefois, les données cliniques sur les résultats de la chirurgie des formes avancées sont limitées à quelques centres pratiquant ce type de chirurgie agressive. À titre de comparaison, le travail d'Akabane Miho et al. (1) est venu renforcer ces résultats par une validation externe sur une cohorte internationale multicentrique portant sur 1 766 patients. Il a montré, à son tour, que le concept BR est un outil efficace pour prédire la survie globale à long terme chez les patients opérés d'un CHC. Cependant, cette classification récente n'utilise que des données tumorales morphologiques catégorielles, soulignant ainsi la nécessité d'un affinement, ce qui a d'ailleurs été déclaré par les experts japonais eux-mêmes.

À ce titre, les auteurs de cet article se sont efforcés d'améliorer la classification japonaise en introduisant le score de la charge tumorale (Tumor Burden Score, TBS). Ce score mathématique (TBS), calculable à l'aide du théorème de Pythagore, utilise la taille tumorale maximale et le nombre de nodules tumoraux pour prédire la survie :

$$TBS^2 = (\text{diamètre tumoral maximal})^2 + (\text{nombre des nodules tumoraux})^2$$

Bien qu'il ait été considéré, dans d'autres études, comme un excellent outil pronostique prometteur pour les tumeurs hépatiques primaires et secondaires – y compris le carcinome hépatocellulaire (CHC) – que ce soit après une chirurgie de résection, une transplantation hépatique, ou même une chimioembolisation transartérielle (7,8,9), cela reste insuffisant pour conclure formellement à son applicabilité dans tous les cas.

En effet, chacune des études précédentes présente ses propres limites et contraintes, et les auteurs de cet article (1) ont affirmé la supériorité récente de ce score (TBS) pour la prédiction du pronostic, en s'appuyant en partie sur une étude issue du même groupe de travail, ce qui est discutable (7).

À ce stade, la proposition d'un modèle combiné TBS-BR semble dépourvue de fondement fiable, en l'absence d'une validation préalable et ultérieure de la classification BR par d'autres études plus solides, d'une part, et d'autre part, en raison de la catégorisation du score TBS en trois groupes, ce qui a altéré son efficacité en tant que variable continue, sans apporter de réelle valeur ajoutée et se contentant de reproduire mathématiquement la classification BR. En outre,

les indices C globaux basés sur la classification BR (AUC : 0,54) ou sur le modèle combiné TBS-BR seul (AUC : 0,58) par rapport à la survie globale restent modestes. En intégrant d'autres facteurs prédictifs, également utilisés dans la classification BCLC (5), (ici le score ASA, le log(AFP) et le score ALBI) les auteurs ont démontré des prédictions améliorés.

En comparant la courbe AUROC du modèle composite TBS-BR et des facteurs précédents (ASA, score ALBI et Log AFP) à chaque point temporel postopératoire (entre 0,70 et 0,73) avec ceux de la classification BR (entre 0,57 et 0,60) et BCLC (entre 0,62 et 0,65), on ne retrouve pas de supériorité significative. De plus, cette différence minimale ne peut pas être convaincante en l'absence de tests statistiques plus approfondis.

De manière globale, le concept de résecabilité dans le cadre du CHC avancé reste flou, et la résecabilité 'oncologique' selon la classification (BR) n'est pas toujours parallèle à la résecabilité 'chirurgicale'. Dans le contexte du CHC avancé, une chirurgie de conversion après traitement systémique n'est possible qu'en cas de réponse ou de stabilité oncologique, avec une fonction hépatique conservée et une résection techniquement réalisable. Cette possibilité technique est conditionnée par l'obtention d'une résection de type R0 et par un volume hépatique restant suffisant. Pour cette raison, d'autres études explorant de manière plus critique et plus large le modèle proposé par les auteurs sont nécessaires. L'intégration d'autres facteurs pronostiques, ainsi qu'une reconsidération de la résecabilité 'chirurgicale' en plus de la résecabilité 'oncologique', sont à discuter afin de mieux sélectionner les meilleurs candidats à la chirurgie.

## Conclusion

Pour conclure, le modèle BR et, par extension, le modèle composite TBS-BR constituent une étape inaugurale dans l'amélioration de la prise en charge des patients atteints de CHC avancé, qui à l'heure actuelle sont exclus du traitement chirurgical dans l'algorithme de prise en charge du BCLC. La reconsidération de cette classe thérapeutique pourrait changer dans l'avenir, notamment avec l'essor des nouvelles thérapies médicales. La prédiction du pronostic et de la survie globale après une résection hépatique permet de sélectionner les meilleurs candidats pour ce type de chirurgie agressive dans un cadre multidisciplinaire. À cette fin, d'autres études prospectives et randomisées sont nécessaires afin d'évaluer ce modèle, tout en minimisant les biais potentiels et en apportant les améliorations nécessaires.

### Points forts :

- La première cohorte internationale multicentrique validant la classification BR japonaise
- Méthodologie claire et bien expliquée.
- Optimisation de la place de la chirurgie dans la prise en charge du CHC avancé dans un cadre multidisciplinaire.
- Score pronostique pratique et accessible en ligne.
- Grand échantillon d'étude.

### Points faibles :

- Étude rétrospective.
- La classification BR n'a été validée que par cette étude.
- Le score TBS a été utilisé de façon catégorielle.
- Il manque des tests statistiques plus approfondis pour la comparaison entre les trois classifications (BCLC, BR, modèle composite TBS-BR).
- Hétérogénéité des centres (biais lié aux variations des techniques chirurgicales, des traitements et des imageries préopératoires).

## Références

1. Akabane M, Kawashima J, Altaf A, Woldesenbet S, Cauchy F, Aucejo F, et al. International Validation and Refinement of Oncological Borderline Resectability Criteria for Hepatocellular Carcinoma Using Tumor Burden Score to Predict Survival. *Ann Surg Open*. 2025;6(1):e557. doi:10.1097/AS9.0000000000000557
2. Akahoshi K, Shindoh J, Tanabe M, Ariizumi S, Eguchi S, Okamura Y, et al. Oncological Resectability Criteria for Hepatocellular Carcinoma in the Era of Novel Systemic Therapies: The Japan Liver Cancer Association and Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Expert Consensus Statement 2023. *Liver Cancer*. 2024;13(6):0-10. doi:10.1159/000538627.

3. Sasaki K, Morioka D, Conci S, Margonis GA, Sawada Y, Ruzzenente A, et al. The Tumor Burden Score: A New «Metro-ticket» Prognostic Tool For Colorectal Liver Metastases Based on Tumor Size and Number of Tumors. *Ann Surg.* 2018;267(1):132–141. doi:10.1097/SLA.0000000000002064.
4. Kinsey E, Lee HM. Management of Hepatocellular Carcinoma in 2024: The Multidisciplinary Paradigm in an Evolving Treatment Landscape. *Cancers (Basel).* 2024;16(3):666. doi:10.3390/cancers16030666. PMID: 38339417; PMCID: PMC10854554.
5. Reig M, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76(3):681–693.
6. Shindoh J, Kawamura Y, Akahoshi K, Matsumura M, Okubo S, Akuta N, et al. Clinical Utility of the Novel Oncological Criteria of Resectability for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer.* 2024;13(6):601–609. doi:10.1159/000539381.
7. Tsilimigras DI, Moris D, Hyer JM, Bagante F, Sahara K, Moro A, et al. Hepatocellular carcinoma tumour burden score to stratify prognosis after resection. *Br J Surg.* 2020;107(7):854–864. doi:10.1002/bjs.11464.
8. Moris D, Shaw BI, McElroy L, Barbas AS. Using Hepatocellular Carcinoma Tumor Burden Score to Stratify Prognosis after Liver Transplantation. *Cancers (Basel).* 2020;12(11):3372. doi:10.3390/cancers12113372.
9. Ho SY, Liu PH, Hsu CY, Ko CC, Huang YH, Su CW, et al. Tumor burden score as a new prognostic marker for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(12):3196–3203. doi:10.1111/jgh.15593.