

## FACTEURS PRONOSTIQUES DU CARCINOME HEPATOCELLULAIRE (CHC) : LE CLIP PERD GAGNE !

Jean Claude Barbare (1, 2), Sandra Colette (1), Caroline Tournoux (1), Xavier Paoletti (1), Franck Bonnetain (2)  
1. INCa 2. FFCD

### Introduction

S'il existe diverses classifications de prédiction de survie des malades atteints de CHC aucun consensus n'émerge sur le choix de celle à retenir pour la pratique et les essais cliniques. En effet, les études comparant les scores, effectuées chez des malades atteints de CHC sur cirrhose d'étiologie principalement virale, ont donné des résultats discordants. Le but de cette étude a été :

- 1) d'évaluer les performances des 4 principaux scores chez des patients atteints de CHC développé sur cirrhose d'étiologie principalement alcoolique et d'identifier celui qui devrait être utilisé pour les essais futurs ;
- 2) de proposer une amélioration de ces scores spécifique de la situation avancée dans une population où l'étiologie est principalement alcoolique ;
- 3) de valider ces différents résultats sur un échantillon indépendant.

Ce travail a été effectué sur 3 essais cliniques randomisés menés par la FFCD.

### Patients et méthodes

Les bases de données de 3 essais de traitement palliatif du CHC n'ayant pas montré de bénéfice de survie chez les malades traités (essai FFCD-ANGH 9403 *tamoxifène vs traitement symptomatique*, essai FFCD 9402 *CEL + tamoxifène vs tamoxifène* et essai CHOC FFCD-ANGH 2001-01 *octréotide retard vs placebo*) ont été utilisées. Les données des essais FFCD 9402 et FFCD 9403 ont été poolées pour servir de base d'apprentissage. Ces essais avaient inclus respectivement 416 et 122 patients. Les 271 patients de l'essai CHOC ont constitué l'échantillon de validation externe.

**Comparaison des scores** : Les scores étudiés ont été ceux d'Okuda, du Cancer of the Liver Italian Program (CLIP), du Barcelona Clinic Liver Cancer group (BCLC) et du Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire (GRETCH). Nous avons comparé ces scores par 7 mesures différentes afin de déterminer la capacité discriminante, la monotonie du gradient et la précision de la prédiction.

**Développement d'un nouveau score** : Dans le but d'explorer l'amélioration de la performance des scores, il a été réalisé une analyse de survie multivariée (modèle de Cox) stratifiée par essai, à partir des variables recueillies lors de l'inclusion des patients dans les essais. Une construction de score par sélection de modèle a été réalisée en retenant les variables significativement liés à la survie ( $p < 0.10$ ). Une calibration a été réalisée pour donner au score une forme simple et aisément utilisable.

**Validation** : Pour valider les résultats sur la base CHOC, nous avons reproduit l'analyse comparative et appliqué le nouveau score sur cet échantillon indépendant.

## Résultats

La médiane de survie des 809 patients était de 5,6 mois (IC 95 % : [4,5 ; 6,2]). Les catégories 2 et 3 du score du CLIP ont été regroupées car conduisant à la même survie. Pour tous les scores, de 50% (CLIP) à 75% (BCLC) des sujets se trouvaient dans la catégorie intermédiaire révélant un manque de discrimination. L'évaluation chiffrée précise ces limites. La capacité prédictive des scores était globalement faible. Le score du CLIP avait les meilleurs résultats sur les différents tests statistiques, suivi par le score d'Okuda et du GRETCH, le score du BCLC ayant la moins bonne valeur pronostique.

Lors de l'analyse de survie multivariée, des critères appartenant aux classifications tels que le score OMS et la thrombose portale ainsi que d'autres critères tels que l'étiologie alcoolique et l'ictère étaient associés à la survie des patients. Parmi ces critères, l'adjonction du score OMS et/ou de l'alphafoetoprotéine à chacun des scores, a permis un apport significatif d'information par rapport aux scores pris isolément. Un score enrichi est proposé.

## Conclusion

Les résultats suggèrent que le score du CLIP est le plus adapté aux patients en situation palliative, en particulier lors des essais cliniques. Les résultats sont légèrement meilleurs en associant scores du CLIP et OMS. Néanmoins, les performances absolues de tous les scores étudiés y compris notre proposition sont décevantes. De nouvelles variables spécifiques de l'évolution de la cirrhose et du cancer sont nécessaires pour obtenir de meilleurs résultats.