

**Dissection 035 – Avril 2024, écrite par :**  
Maria Conticchio (Italie, France), David Fuks (France), Stylianos Tzedakis (France)

Journal: *Hepatology*  
IF : 25.7

## Predicting futility of upfront surgery in perihilar cholangiocarcinoma: Machine learning analytics model to optimize treatment allocation

*Auteurs : Francesca Ratti, Rebecca Marino, Pim B. Olthof, Johann Pratschke, Joris I. Erdmann, Ulf P. Neumann, Raj Prasad, William R. Jarnagin, Andreas A. Schnitzbauer, Matteo Cescon, Alfredo Guglielmi, Hauke Lang, Silvio Nadalin, Baki Topal, Shishir K. Maithel, Frederik J.H. Hoogwater, Ruslan Alikhanov, Roberto Troisi, Ernesto Sparrelid, Keith J. Roberts, Massimo Malagò, Jeroen Hagendoorn, Hassan Z. Malik, Steven W.M. Olde Damink, Geert Kazemier, Erik Schadde, Ramon Charco, Philip R. de Reuver, Bas Groot Koerkamp, Luca Aldrighetti, and the Perihilar Cholangiocarcinoma Collaboration Group*

### Résumé

Dans ce travail, Ratti et al. cherchent à identifier un sous-groupe de patients atteints de cholangiocarcinome péri-hilaire (PHC) pour lequel le bénéfice de la chirurgie pourrait être compromis par la morbidité, la mortalité et le risque de récurrence tumorale précoce.

Les données de cette étude proviennent d'une base de données multi-institutionnelle qui comprend les patients consécutifs opérés d'une chirurgie élective pour PHC dans 27 centres occidentaux (avec une expérience de plus de 15 résections hépatiques majeures par an) à partir de janvier 2000. Les données de 2271 patients ont été analysées rétrospectivement. Comme il n'existe ni consensus international sur la prise en charge préopératoire, ni standardisation de la technique chirurgicale, les indications de résection étaient validées en réunion de concertation pluridisciplinaire locale. L'optimisation préopératoire était standardisée avec un drainage biliaire endoscopique ou percutané pour traiter l'ictère et la réalisation d'une embolisation portale était proposée en cas de volume insuffisant du futur foie restant. La résection consistait en une hépatectomie majeure standard ou élargie associée à une résection du segment 1, associée à une résection de la confluence biliaire et à un curage ganglionnaire du pédicule hépatique et de l'artère hépatique propre (stations 8 et 12).

Le groupe considéré comme « chirurgie futile » était défini à partir d'un critère composite associant le taux de complications post-opératoires graves (définies comme de grade 3 ou plus selon le système de classification Clavien-Dindo<sup>1,2</sup>), et la récurrence tumorale précoce (RP) (définie comme une rechute à l'imagerie dans les 12 mois suivant la chirurgie). Parmi les 2271 patients sélectionnés, 309 (13,6 %) constituaient le groupe « chirurgie futile ». Le taux de mortalité globale à 90 jours était de 12,5 %, tandis que le taux global de morbidité grave et le taux de RP étaient respectivement de 30,3% et de 22,7%. En analyse multivariée, le score ASA  $\geq 3$  ( $p = 0,005$ ), le CA19-9  $\geq 100$  U/mL ( $p = 0,013$ ), une bilirubine au diagnostic  $\geq 50$  mmol/L ( $p = 0,025$ ), une cholangite préopératoire ( $p = 0,002$ ), l'atteinte de la veine porte ( $p = 0,02$ ), le diamètre tumoral  $\geq 3$  cm ( $p = 0,001$ ), et la résection du côté gauche, i.e. hépatectomie gauche standard ou élargie ( $p < 0,001$ ) étaient tous des facteurs de risque indépendants de futilité. Les auteurs ont développé un nomogramme pour prédire le risque de chirurgie "futile" avec un modèle analytique d'apprentissage automatique, comprenant tous les facteurs de risque indépendants. Les points totaux obtenus, allant de 0 à 8, stratifiaient le risque en trois catégories : faible risque (inférieur à 30% ; plage de score : 0–2), risque intermédiaire (de 30% à 60% ; plage de score 3–5), et haut risque (supérieur à 60% ; plage de score 6–8).

Le groupe "chirurgie futile" présentait un taux plus élevé de marge de résection R1 (57,3% vs 25,7%,  $p < 0,001$ ), un stade T plus élevé ( $p < 0,001$ ), un statut ganglionnaire "N+" plus élevé (63,4% vs. 36,5%,  $p < 0,001$ ), et un taux plus

élevé d'invasion péri-nerveuse (77,0% vs. 62,7%,  $p < 0,001$ ) par rapport à leurs homologues considérés comme « chirurgies non futiles ». De plus, les auteurs ont montré que la survie globale médiane (SG) pour les patients du "groupe futile" était statistiquement inférieure à celle du "groupe non futile" [10 mois (6–14) vs. 26 mois (22–31),  $p < 0,001$ ]. De même, la médiane de survie sans maladie (DFS) était également statistiquement inférieure [6 mois (3–10) vs 18 mois (15–28),  $p < 0,001$ ].

#### Commentaires sur l'article

Il s'agit du premier score qui prend en considération simultanément le risque oncologique et le risque de morbidité post-opératoire dans l'analyse des patients opérés d'un PHC. En effet, la résection hépatique avec des marges de résection R0 reste la seule option curative du PHC<sup>3</sup>, même s'il est accepté que la chirurgie est associée à un risque élevé de morbidité et de mortalité, variant de 26% à 68% et de 1,4% à 18%<sup>4,5</sup>, respectivement. L'évaluation de ce score préopératoire représente un outil important dans l'identification du groupe de patients pour lesquels les complications post-opératoires graves associées à une récurrence précoce pourraient péjorer les bénéfices escomptés de la résection chirurgicale. L'objectif d'un score de risque prédictif est de pouvoir influencer sur les variables/caractéristiques modifiables pour optimiser les résultats chirurgicaux ou, lorsque cela est impossible, de considérer des stratégies thérapeutiques alternatives.

La question clé pour l'analyse de ce travail concernait le concept de "chirurgie futile". Ratti et al. ont défini l'association de complications majeures et une récurrence précoce comme étant un "groupe futile", tandis que plusieurs autres études précédentes ne considéraient que la récurrence précoce comme indicateur pour améliorer la sélection des patients et éviter une hépatectomie considérée comme futile<sup>6,7,8</sup>. Compte tenu de l'incidence élevée de complications majeures<sup>9</sup>, il paraît discutable de ne pas proposer une chirurgie à visée curative sur la base du risque de présenter ce type de complication (comme par exemple un drainage radiologique qui représente une complication majeure de grade 3 selon CD) d'un point de vue éthique. En effet, le décès post-opératoire seul aurait été un critère plus pertinent que l'ensemble des complications majeures. Étant donné que le critère de jugement composite n'a pas été atteint pour les patients décédés prématurément (et par définition sans récurrence précoce), il est impossible de savoir dans cette étude si les auteurs ont considéré ces patients comme faisant partie du groupe « futile » ou non.

Les auteurs ont également fait l'hypothèse que les complications post-opératoires (fistule biliaire, hémorragie, complications septiques, insuffisance hépatique post-hépatectomie) retarderaient naturellement l'accès à la chimiothérapie adjuvante, ce qui aurait théoriquement un impact sur le contrôle de la maladie. Néanmoins, il n'y avait pas de différence dans le délai d'administration de la chimiothérapie adjuvante entre les groupes de patients "chirurgie futile" et "chirurgie non futile". La discussion concernant le retard d'accès à la chimiothérapie adjuvante est plus pertinente pour les patients atteints de métastases hépatiques que pour ceux atteints de PHC. En effet, le bénéfice réel de la chimiothérapie adjuvante dans les cancers biliaires n'est pas évident sur le plan de la survie à long terme<sup>10</sup>. Il faut cependant noter que les thérapies ciblées basées sur le sous-typage moléculaire spécifique changeront bientôt la donne dans le contrôle de la maladie<sup>11</sup>.

La force du score de risque proposé par Ratti et al. réside dans la détection de facteurs de risque préopératoires prédictifs d'échec de la stratégie qui représentent intrinsèquement les principaux défis du traitement de cette pathologie. Comme cela est souvent le cas, certaines variables préopératoires telles que le score ASA ne peuvent pas être optimisées avant l'intervention. De plus, il est très probable que l'émergence de nouvelles thérapies ciblées pour le traitement du PHC permettra une meilleure sélection des patients pour la chirurgie. En d'autres termes, il est possible dans le futur que l'évolution du CA19-9 après un traitement néoadjuvant plutôt que le CA19-9 au moment du diagnostic qui déterminera l'agressivité tumorale. La présence d'une infection biliaire au moment de la chirurgie est connue pour favoriser les complications infectieuses post-opératoires pouvant entraîner la mort du patient. Les infections biliaires sont principalement liées à un drainage biliaire endoscopique ou percutané suboptimal. Dans tous les cas, la stratégie

préopératoire de drainage biliaire doit être discutée entre les équipes chirurgicales, radiologiques et endoscopiques, étant donné la morbidité et mortalité liés au drainage préopératoire surtout pour les hépatectomies gauches<sup>12,13</sup>. D'un point de vue méthodologique, les auteurs ont utilisé une méthode validée (méthodologie de l'étude Framingham Heart Study<sup>14</sup>), pour évaluer le risque de futilité. Ils ont utilisé un modèle d'apprentissage automatique pour créer un score de risque de 8 points, mais malheureusement, bien qu'un nombre significatif de centres ait participé (27 centres HPB tertiaires occidentaux), une validation croisée interne-externe aurait été souhaitable pour tester la robustesse de leurs résultats. Un dernier point faible est représenté par la période d'étude remontant au début des années 2000. Les avancées dans le diagnostic et l'optimisation préopératoire ont permis de faire évoluer le concept de résection chirurgicale curative du PHC au cours des 20 dernières années.

En conclusion, l'étude de Ratti et al. souligne la complexité de la prise en charge des patients atteints de PHC. L'intention de développer ce score prédictif leur a permis d'effectuer une analyse précise des données multi-institutionnelles, permettant une sélection préopératoire optimale des candidats atteints de PHC qui bénéficieraient le plus de la chirurgie curative. Néanmoins, parler de "chirurgie futile", telle que définie par les auteurs, pour une pathologie complexe en l'absence de véritables alternatives thérapeutiques à la résection chirurgicale à ce jour soulève des questions éthiques.

#### Points faibles :

- Définition de la futilité de la chirurgie discutable
- Absence d'une validation croisée interne-externe
- Période d'étude très longue

#### Forces :

- Étude multicentrique
- Problématique d'actualité dans la prise en charge d'une pathologie agressive

#### Lecture recommandée / Références

1. Clavien PA, Barkun J, De Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, De Santibañes E, Pekolj J, et al (2009). The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications: Five-Year Experience. *Ann Surg*. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2>.
2. Dindo D, Demartines N, Clavien PA (2004). Classification of Surgical Complications: A New Proposal with Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Ann Surg*. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>.
3. Ito F, Agni R, Rettammel RJ, Been MJ, Cho CS, Mahvi DM, Rikkers LF, Weber SM (2008). Resection of Hilar Cholangiocarcinoma: Concomitant Liver Resection Decreases Hepatic Recurrence. *Ann Surg*. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31817f2bfd>.
4. Hirano S, Kondo S, Tanaka E, Shichinohe T, Tsuchikawa T, Kato K, Matsumoto J, Kawasaki R (2010). Outcome of Surgical Treatment of Hilar Cholangiocarcinoma: A Special Reference to Postoperative Morbidity and Mortality. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. <https://doi.org/10.1007/s00534-009-0208-1>.
5. Franken L, Schreuder AM, Roos E, Van Dieren S, Busch O, Besselink M, Van Gulik T (2020). Morbidity and Mortality Following Major Liver Resection in Patients with Perihilar Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *HPB*. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2020.04.197>.
6. Fromer MW, Scoggins CR, Egger ME, Philips P, McMasters KM, Martin RCG (2022). Preventing Futile Liver Resection: A Risk-Based Approach to Surgical Selection in Major Hepatectomy for Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10761-0>.



7. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH (1999). Clinical Score for Predicting Recurrence after Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer: Analysis of 1001 Consecutive Cases. *Annals of Surgery*. <https://doi.org/10.1097/00000658-199909000-00004>.
8. Alaimo L, Lima HA, Moazzam Z, Endo Y, Yang J, Ruzzenente A, Guglielmi A, Aldrighetti L, et al (2023). Development and Validation of a Machine-Learning Model to Predict Early Recurrence of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. <https://doi.org/10.1245/s10434-023-13636-8>.
9. Mueller M, Breuer E, Mizuno T, Bartsch F, Ratti F, Benzing C, Ammar-Khodja N, Sugiura T, et al (2021). Perihilar Cholangiocarcinoma – Novel Benchmark Values for Surgical and Oncological Outcomes From 24 Expert Centers. *Ann Surg*. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005103>.
10. Rizzo A, Brandi G (2021). BILCAP Trial and Adjuvant Capecitabine in Resectable Biliary Tract Cancer: Reflections on a Standard of Care. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1864325>.
11. Gray S, Lamarca A, Edeline J, Klumpen HJ, Hubner RA, McNamara MG, Valle JW (2022). Targeted Therapies for Perihilar Cholangiocarcinoma. *Cancers (Basel)*. <https://doi.org/10.3390/cancers14071789>.
12. Farges O, Regimbeau JM, Fuks D, Le Treut YP, Cherqui D, Bachellier P, Mabrut JY, Adham M, et al (2013). Multicentre European Study of Preoperative Biliary Drainage for Hilar Cholangiocarcinoma. *Br J Surg*. <https://doi.org/10.1002/bjs.8950>.
13. Kennedy TJ, Yopp A, Qin Y, Zhao B, Guo P, Liu F, Schwartz LH, Allen P, et al (2009). Role of Preoperative Biliary Drainage of Liver Remnant Prior to Extended Liver Resection for Hilar Cholangiocarcinoma. *HPB*. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2009.00090.x>.
14. Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB (2004). Presentation of Multivariate Data for Clinical Use: The Framingham Study Risk Score Functions. *Stat Med*. <https://doi.org/10.1002/sim.1742>.