

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (UICancer), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED) et de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO).

Chapitre : 7

Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie)

Date de cette version :

30/7/2015

Date de dernière mise à jour à vérifier sur www.snfge.org, rubrique TNCD

Mise en garde

Du fait de l'actualisation fréquente du TNCD, l'utilisation de ce document imprimé impose de **vérifier qu'une version plus récente** n'a pas été mise à disposition sur le site.

Si la date ci-dessus remonte à plus d'un an, ce document n'est certainement plus à jour et doit être remplacé par un nouveau.



7. Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie)

Groupe de travail : Jean-Frédéric Blanc (Coordonnateur du groupe, CHU Bordeaux) Jean-Claude Barbare (CHU Amiens), Valérie Boige (IGR, Villejuif), Karim Boudjema (Hôpital Pontchaillou, Rennes), Thomas Decaens (CHU Grenoble), Olivier Farges (Hôpital Beaujon, Clichy), Boris Guiu (CHU Montpellier), Philippe Merle (CHU , Lyon Nord), Janick Selves (Hôpital Purpan, Toulouse), Jean-Claude Trinchet (Hôpital Jean Verdier, Bondy), Gilles Créhange (Dijon)

Relecteurs de cette version : Thomas Aparicio (Hôpital Avicenne, Bobigny), Laurent Bedenne (CHU Dijon), Alexandra Heurgue-Berlot (CHU Reims), Alain Landau (CH Dreux), Jean-Marc Regimbeau (CHU Amiens), Bertrand Suc (CHU Toulouse).

Comment citer ce chapitre du TNCD ?

Blanc JF, Barbare JC, Boige V, Boudjema K, Créhange G, Decaens T, Farges O, Guiu B, Merle P, Selves L, Trinchet JC. «Carcinome hépatocellulaire». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, juin 2015, en ligne [<http://www.tncd.org>]

7.1. Introduction

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) se développe habituellement sur une cirrhose (75 à 80% des cas), plus rarement sur une hépatopathie chronique non cirrhotique, exceptionnellement sur un foie sain. En cas de cirrhose, il existe donc un cancer, un état précancéreux et une fonction hépatique précaire, particularités qui conditionnent le pronostic et la démarche thérapeutique. En France, l'incidence annuelle en 2012 était de 12,1/100 000 chez l'homme et de 2,4/100 000 chez la femme (rapport InVS 2013 www.invs.sante.fr). Comme dans les autres pays occidentaux, il a été constaté une forte augmentation d'incidence depuis 20 ans probablement liée à plusieurs facteurs, l'accroissement des cas liés au VHC, une meilleure identification diagnostique, ainsi qu'une meilleure prise en charge des autres complications de la cirrhose (Trinchet 2009). Il a été estimé par l'InVS et l'INCa que le nombre de nouveaux cas de cancer primitif du foie en France était passé de 1 800 en 1980 à 7 100 en 2008 et 8 723 en 2012. Le niveau de preuve de l'efficacité des traitements, en particulier à visée curative, est faible. Il n'existe pas de consensus sur la classification pronostique à utiliser. Le dépistage du CHC chez les malades atteints de cirrhose compensée par échographie semestrielle (Trinchet, 2011, EASL-EORTC 2012) sans dosage de l'alpha-fœtoprotéine, est recommandé et permet de diagnostiquer le CHC au stade curable dans plus de 70% des cas (EASL-EORTC 2012).

7.2. Diagnostic - Explorations pré-thérapeutiques

7.2.1. Diagnostic

7.2.1.1. Evaluation du foie non tumoral

- Le diagnostic de la cirrhose peut être facile sur des critères cliniques, biologiques (TP, plaquettes, albuminémie, marqueurs de fibrose), endoscopiques (varices œsophagiennes), et morphologiques (dysmorphie hépatique et signes d'hypertension portale en échographie ou scanner).
- Si le patient est asymptomatique, une biopsie du foie non tumoral est indispensable pour faire la preuve de la cirrhose. La biopsie peut aussi apporter des arguments aidant à identifier la cause de l'hépatopathie ou en faveur du sevrage alcoolique. Des méthodes alternatives non invasives (Fibrotest®, Fibromètre®, Hepascore®, Fibroscan®) sont validées par la Haute autorité de santé pour le diagnostic de cirrhose au cours de l'infection chronique par le VHC non traitée sans comorbidité et encore en cours d'évaluation pour les autres causes d'hépatopathie. En outre, la valeur de ces tests n'est pas connue en présence d'une tumeur hépatique.

7.2.1.2. Diagnostic du CHC

7.2.1.2.1. Introduction

Il est habituellement envisagé après la découverte d'une lésion focale nodulaire hépatique à l'échographie, ou à l'occasion de symptômes en cas de tumeur évoluée.

Après un engouement en faveur des critères de diagnostic non invasif (compréhensible compte tenu des difficultés fréquentes de réalisation de la biopsie, et parce que dans la majorité des cas aucun traitement spécifique du cancer ne pouvait être proposé), il convient d'en revenir à une attitude plus classique en oncologie plaçant la **preuve histologique comme référence du diagnostic de CHC**. En effet, à l'heure où plusieurs options thérapeutiques, y compris à visée curative, peuvent être proposées aux malades, le recours systématique aux critères non invasifs expose au risque d'erreur diagnostique, surtout en cas de nodule de diamètre inférieur à 3 cm (Compagnon, 2008). Le diagnostic des petits nodules découverts lors de la surveillance des cirrhoses par échographie est souvent difficile ; le diagnostic de CHC ne peut être affirmé que dans environ un tiers des cas (Trinchet, 2011). L'utilisation des critères non invasifs doit se faire dans des conditions techniques et d'interprétation rigoureuses, notamment des examens d'imagerie, ce qui nécessite une discussion en RCP. En l'absence de ces conditions, la biopsie est indispensable.

Par ailleurs, l'absence d'histologie pénalise la recherche dans la mesure où l'étude de fragments tumoraux est essentielle aux progrès des connaissances sur les mécanismes de la carcinogenèse et la détermination de biomarqueurs pronostiques et prédictifs de la réponse aux traitements (intérêt des tumorothèques).

7.2.1.2.2. Examens

7.2.1.2.2.1. Imagerie

La caractérisation du ou des nodule(s) repose sur l'examen de leur vascularisation.

Le scanner hélicoïdal et l'IRM avec triple acquisition artérielle, parenchymateuse et portale sont les deux examens de référence ; le signe le plus évocateur de CHC est l'existence d'un nodule **hypervascularisé** au temps artériel précoce avec lavage (*wash-out* : hypodensité ou hypointensité) à la phase portale ou à la phase tardive par rapport au parenchyme non-tumoral (EASL-EORTC 2012) ; cet aspect correspond à des nodules « déportalisés » ayant un apport artériel exclusif ; cette diminution du rehaussement au temps portal par rapport au foie non-tumoral est à distinguer d'une simple diminution du signal par rapport au temps artériel, qui peut être observée dans presque toutes les tumeurs hépatiques bénignes et malignes.

L'IRM semble être un peu supérieure au scanner en termes de sensibilité pour la détection et la caractérisation des nodules, permettant notamment de distinguer nodule de régénération et nodule cancéreux (Colli, 2006). L'IRM est utile lorsque le scanner n'apporte pas les éléments nécessaires au diagnostic, mais pour le chirurgien les renseignements morphologiques sont en général moins précis qu'avec le scanner.

L'échographie de contraste est le plus récent des examens permettant de caractériser la vascularisation d'un nodule. Sa sensibilité pour dépister l'hypervascularisation à la phase artérielle est supérieure à celle du scanner (Bolondi, 2005). La cinétique du *wash-out* en échographie de contraste est d'autant plus lente que le CHC est bien différencié. Cependant, une étude récente montre que des cholangiocarcinomes peuvent avoir en échographie Sonovue une dynamique de remplissage et de lavage identique à celle d'un CHC. De ce fait l'échographie avec produit de contraste ne peut plus être recommandée pour le diagnostic non invasif de CHC (Rimola, 2009). Par ailleurs l'échographie de contraste n'est pas adaptée au bilan d'extension du fait de son incapacité à étudier l'ensemble du foie.

Par définition, un *wash-out* suppose l'existence d'une hypervascularisation à la phase artérielle, qui peut être fugace et survenir entre 15 et 30 secondes après le début de l'injection intraveineuse, soit avant l'enregistrement des images en scanner ou en IRM. Cependant les nodules hypodenses à toutes les phases sont *a priori* des macronodules cirrhotiques, qui doivent être particulièrement surveillés en raison de leur risque de transformation en CHC. Une étude ayant comporté un suivi longitudinal rapporte l'apparition d'une prise de contraste dans 60 % des cas (Vullierme, 2010).

7.2.1.2.2.2. Ponction biopsie du foie tumoral

La biopsie est utile au diagnostic. En son absence, il a été constaté un pourcentage non négligeable de patients transplantés « pour un très probable CHC de moins de 2 cm » sans tumeur retrouvée à l'analyse de l'explant hépatique (Compagnon, 2008). D'autre part, un certain nombre de nodules correspondent, après examen histologique, à des nodules hépatocytaires bénins ou à des lésions non hépatocytaires (hémangiomes, cholangiocarcinomes) ; enfin, la cirrhose est un état pré-néoplasique où se développent des nodules cirrhotiques dont certains, les nodules dysplasiques, ont un potentiel certain de malignité, et dont le sous-typage histologique (bénins, dysplasiques de bas ou haut grade de malignité) est important pour la prise en charge.

La biopsie est également utile pour l'évaluation pronostique dans la mesure où le grade de différenciation tumorale est un facteur pronostique du CHC.

La biopsie utilisant des aiguilles de 14 à 18 G, qui fournit un matériel tissulaire permettant une analyse histologique, doit être préférée à la ponction aspiration à l'aiguille fine de 20 à 25 G qui ne permet qu'une analyse cytologique. Il est essentiel, chaque fois que c'est possible, de comparer des fragments de foie tumoral et non tumoral (Vullierme, 2010).

La biopsie doit être faite au travers d'une épaisseur notable de parenchyme non tumoral et, surtout si une transplantation est envisagée, avec une protection du trajet pariétal (aiguille coaxiale).

Lorsqu'une transplantation est envisagée, la biopsie ne doit pas être faite avant d'avoir contacté le centre référent en raison du risque d'essaimage du trajet de ponction, évalué à 2 % (Stigliano, 2007).

En cas de traitement percutané, une biopsie par l'aiguille introductrice doit être faite lors de la première séance.

Une étude prospective a évalué la performance de la biopsie dans le diagnostic des nodules solitaires de diamètre inférieur à 2 cm, détectés par échographie. Le diagnostic de CHC est confirmé à la première biopsie dans 70 % des cas et, en cas de première biopsie négative, le taux de faux négatifs atteint encore 39 % à la seconde biopsie (Forner, 2008). Il est probable que la performance de la biopsie sera augmentée par l'utilisation de marqueurs moléculaires de CHC, d'autant que certains sont applicables sur tissu inclus en paraffine. Cependant les classifications moléculaires ne sont pas encore prêtes pour une utilisation en pratique clinique.

En pratique, une biopsie « négative » n'élimine pas le diagnostic de CHC.

Selon les recommandations de l'AASLD, les biopsies des nodules de petite taille doivent être examinées par des anatomopathologistes experts. **En cas de biopsie négative d'un nodule suspect, les malades doivent être suivis par échographie et/ou scanner ou IRM tous les 3 à 6 mois jusqu'à ce que le nodule disparaisse, augmente de taille ou remplisse les critères diagnostiques de CHC ; si le nodule augmente de taille et reste atypique, une nouvelle biopsie est recommandée (EASL-EORTC, 2012).**

7.2.1.2.3. Critères de diagnostic du CHC

La **RÉFÉRENCE** est l'analyse histologique d'un fragment tumoral obtenu par ponction dirigée sous échographie ou scanner, comparé, chaque fois que c'est possible, à un fragment de foie non tumoral prélevé simultanément (*niveau de recommandation : accord d'experts*).

Une **OPTION**, en cas de nodule chez un cirrhotique, est l'utilisation de **critères non invasifs** ; la validité de ces critères, **qui ont été actualisés en 2011 par l'AASLD**, nécessite :

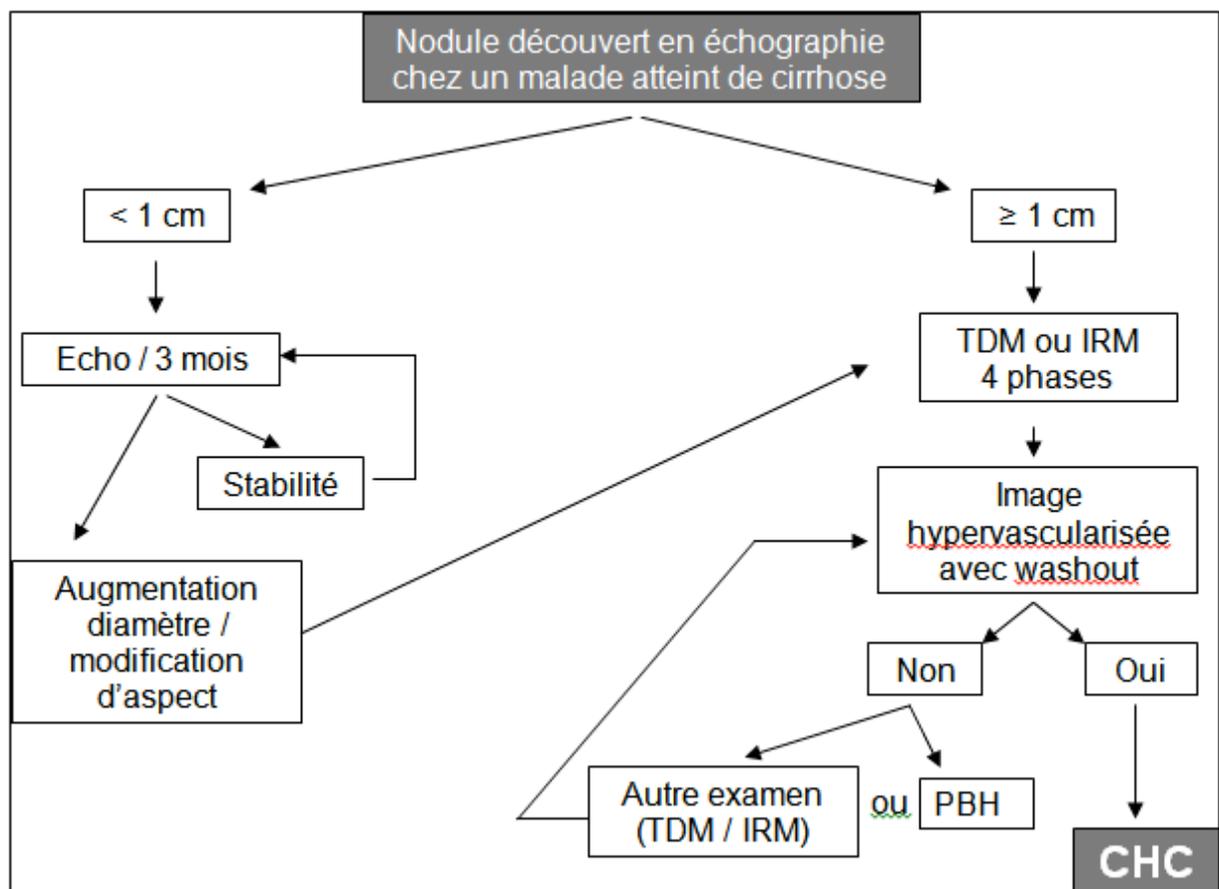
- la certitude du diagnostic de cirrhose ;
- le respect de recommandations techniques concernant la réalisation des examens d'imagerie, décrites sur le site de la Société française de radiologie ;
- que le diagnostic soit validé par une RCP « spécialisée », c'est-à-dire comportant au moins les compétences en hépato-gastroentérologie/hépatologie, radiologie diagnostique et interventionnelle, chirurgie hépatique et transplantation, oncologie médicale et oncologie radiothérapie (Bruix, 2011).

Dans ces conditions, le diagnostic de CHC peut être retenu pour les nodules de diamètre supérieur à 1 cm si, lors de l'exploration par une technique d'imagerie en coupe avec injection de produit de contraste et acquisition en 4 phases (scanner ou IRM), l'aspect est

typique de CHC (nodule hypervascularisé à la phase artérielle avec *wash-out* à la phase portale ou à la phase tardive).

Si l'aspect n'est pas typique, on peut soit explorer le nodule avec l'autre technique d'imagerie, soit réaliser une biopsie.

Les nodules de diamètre ne dépassant pas 1 cm doivent être surveillés par échographie (et/ou TDM ou IRM) tous les 3 mois. S'il n'y a pas d'augmentation du diamètre avec un recul de 2 ans, on peut revenir à la périodicité habituelle de la surveillance échographique (niveau de recommandation : grade C).



La présence de facteurs de risque de CHC (âge > 55 ans, sexe masculin, caractère évolué de la cirrhose), l'augmentation de la taille du nodule ou de l'alpha-fœtoprotéine (en l'absence d'élévation importante des transaminases) lors d'un contrôle réalisé à court terme et la présence d'une obstruction portale ayant les caractères d'une thrombose tumorale (hypervascularisation et élargissement de la veine), sont également des arguments en faveur

du diagnostic de CHC. Certains CHC infiltrants (10-15 % des cas) sont de diagnostic difficile, en l'absence de lésion focale en imagerie, et sont peu accessibles au traitement.

Une élévation de l'alpha-fœtoprotéine (AFP), même supérieure à 400 ng/ml, n'est pas suffisante pour poser le diagnostic de CHC, celle-ci pouvant être liée à des tumeurs germinales ou d'autres tumeurs digestives (Bruix, 2011; EASL-EORTC, 2012).

7.2.2. Éléments nécessaires à la discussion thérapeutique

Contrairement aux autres tumeurs solides, pour lesquelles la décision thérapeutique est prise en fonction de la classification TNM, il n'y a pas de classification pronostique consensuelle pour le CHC (Olthoff, 2011). De nombreuses classifications ou scores ont été proposés (Okuda, BCLC [qui est plus un algorithme thérapeutique qu'un score pronostique], CLIP, GRETCH, TNM-AJCC...) mais les études les comparant ont donné des résultats discordants. Même si la classification BCLC est souvent mise en avant dans les recommandations internationales, elle comporte certaines imperfections en particulier en situation palliative où la classe C regroupe des malades et des tumeurs de pronostics différents. Pour l'inclusion dans les essais thérapeutiques en situation palliative, il a été ainsi montré que la classification du CLIP (Cancer of the liver italian program) était la plus performante (Collette, 2008).

En pratique, en dehors des essais, la proposition thérapeutique doit être élaborée en RCP en fonction de l'extension tumorale, l'état du foie non tumoral et l'état général du patient.

7.2.2.1. Bilan d'extension tumorale

Il comporte, outre l'examen clinique et l'AFP, IRM abdominal + scanner thoracique (avec injection de produit de contraste) ou scanner thoraco-abdominal, afin de préciser la morphologie tumorale (localisation, nombre et taille des lésions, présence d'une capsule et/ou de tumeurs « filles »), la vascularisation portale et sus-hépatique, l'existence d'adénopathies ou de métastases viscérales (poumons, os, surrénales...), et le retentissement sur les voies biliaires. Le scanner permet le calcul des volumes hépatiques. L'écho-Doppler précise l'état du flux portal ou sus-hépatique. L'IRM peut être utile si le scanner ne caractérise pas bien l'extension tumorale. Aucun examen d'imagerie ne détecte les CHC de très petite taille,

fréquemment associés aux tumeurs visibles. Scanner cérébral et scintigraphie osseuse sont à effectuer en cas de point d'appel clinique.

Des développements sont en cours pour l'utilisation du TEP-scanner (Sharma, 2013) avec l'évaluation de nouveaux traceurs dont la choline. Cependant, en dehors de protocoles de recherche clinique le TEP-Scanner n'a pas de place dans le bilan d'extension du CHC.

7.2.2.2. L'évaluation du foie non tumoral est essentielle

La nature histologique du foie non tumoral, c'est-à-dire le **niveau d'atteinte en termes de fibrose**, doit être connue.

Il faut faire le bilan étiologique de l'hépatopathie, les indications thérapeutiques pouvant dépendre de l'étiologie.

En cas de fibrose sévère (cirrhose ou score Metavir F3), il convient d'évaluer la sévérité de l'hépatopathie : bilan clinique, biologique (TP, albuminémie, bilirubinémie, ALAT/ASAT), détermination du score de Child-Pugh, détermination du score MELD (Model for end-stage liver disease) si une transplantation est envisagée, et recherche de signes d'hypertension portale (endoscopie, écho-Doppler, numération plaquettaire). Lorsqu'une résection est envisagée, certains y ajoutent des tests « fonctionnels » (clairance du vert d'indocyanine) et/ou l'évaluation de l'hypertrophie du futur foie restant au décours d'une embolisation portale, et/ou, en l'absence de signes endoscopiques d'hypertension portale, une mesure de la pression portale par cathétérisme sus-hépatique.

Score de Child-Pugh

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie	Absente	Confusion	Coma
Ascite	Absente	Minime	Abondante
Bilirubinémie (µmol/L)	< 35	35 à 50	> 50
Albuminémie (g/L)	> 35	28 à 35	< 28
TP (%)	> 50	40 à 50	< 40

Score total	Classe
5 et 6	A
7 à 9	B
10 à 15	C

Score MELD : adresse du site de la Mayo Clinic
<http://www.mayoclinic.org/meld/mayomodel6.html>

7.2.2.3. Bilan général

- L'état général et d'activité doit être évalué (grade OMS) ;
- Les comorbidités et cancers liés au terrain doivent être recherchés, en particulier en cas de cirrhose alcoolique et/ou de tabagisme associé, notamment si une transplantation est envisagée : insuffisance cardiaque et respiratoire, cancers broncho-pulmonaires, ORL et du tractus digestif supérieur.
- Les éléments du syndrome dysmétabolique (HTA, diabète, dyslipidémie) et ses complications (en particulier les coronaropathies), doivent être recherchés car fréquemment associés au CHC et sources possibles de difficultés dans la prise en charge (risque opératoire, traitement par anti-agrégants plaquettaires, stents actifs...) ;
- Un bilan préopératoire en concertation avec l'anesthésiste (EFR, gazométrie, ECG, échocardiographie, scintigraphie myocardique...) doit être effectué si la chirurgie est envisagée ; les contre-indications au sorafenib doivent être recherchées en cas d'orientation vers un traitement palliatif. Si une chimioembolisation par doxorubicine est envisagée, une échocardiographie doit être effectuée.

7.2.2.4. Au terme du bilan, il est nécessaire :

- d'avoir évalué l'état du foie non tumoral ;
- d'avoir la certitude ou au moins une forte probabilité du diagnostic de CHC ;
- d'avoir évalué l'extension tumorale ;
- d'avoir recherché des signes de mauvais pronostic (« agressivité de la tumeur »), c'est-à-dire une extension vasculaire, le caractère infiltrant de la tumeur, une AFP > 1 000 µg/L, ou une évolutivité rapide jugée sur l'imagerie et/ ou l'augmentation de l'AFP.

7.3. Traitement

7.3.1. Traitements à visée curative

7.3.1.1.1. Transplantation

Elle n'est indiquée que chez les patients atteints de CHC sur cirrhose, chez qui elle est considérée comme le traitement « idéal » car traitant la tumeur et sa cause. L'indication consensuelle est le CHC strictement localisé au foie, soit unique et mesurant moins de 5 cm de diamètre, soit sous forme de 2 ou 3 nodules ne dépassant pas 3 cm de diamètre, en l'absence de thrombose portale ou sus-hépatique, y compris segmentaire (= critères de Milan = « petit CHC »). Dans ces conditions, la transplantation hépatique (TH) guérit 2/3 des malades avec des résultats comparables à ceux de la TH pour cirrhose sans tumeur (Bruix, 2005 ; Clavien, 2012). Des études rétrospectives ont montré à 5 ans des taux de survie globale de 63 à 80 % et des taux de récurrence de 4 à 20 %. Cependant, de fréquentes contre-indications (âge, état physiologique, co-morbidités, alcoolisme actif, refus d'un traitement au long cours), et la pénurie de greffons en limitent les indications.

Le CHC représente en France 30 % des 1 000 transplantations réalisées chaque année. En pratique, une indication de TH est discutée chez 10 % des patients atteints de CHC, et elle est réalisée chez 3 à 4 %. Cette auto-limitation est la conséquence de la pénurie de greffons et l'on observe deux tendances pour optimiser les résultats de la transplantation. La première est de privilégier la résection ou la destruction percutanée pour les CHC de diamètre inférieur à 3 ou 2 cm. La seconde, à l'inverse, est d'élargir, de façon prudente, les indications de TH au-delà des critères de Milan. Plusieurs équipes ont rapporté de bons résultats chez des malades rentrant dans des critères plus larges que ceux de Milan : critères de San Francisco, critères 5-5, critères « up-to seven » (Decaens, 2009; Mazzaferro, 2009). En France, cet élargissement des critères n'a pas été associé à une aggravation du pronostic, le taux de survie à 5 ans semblant identique à celui d'autres pays ayant conservé des critères restrictifs.

En pratique, en l'absence de consensus sur de nouveaux critères, pour les patients ayant un CHC au-delà des critères de Milan et pas de contre-indication à la TH, il est conseillé d'en référer à un centre de TH et de discuter cette option en RCP de recours.

En raison de l'allongement du délai avant TH, qui est passé pour les CHC de 3 mois dans la période 2003-2005 à 12 à 18 mois en 2014, il existe un risque de progression tumorale qui pose le problème d'un traitement « d'attente ». Son intérêt et ses modalités ne sont pas clairement définis. La réalisation d'essais thérapeutiques est souhaitable. **En pratique, la plupart des**

centres décident soit d'effectuer un traitement d'attente par chimioembolisation artérielle, soit d'opter pour un « premier traitement curatif », résection ou destruction percutanée.

Un *down-staging* par ces traitements ramène dans les critères de Milan des tumeurs initialement au-delà des critères habituels de transplantation conduisant à rediscuter une transplantation. La place du *down-staging* dans la stratégie de transplantation n'est cependant pas validée.

En pratique, compte-tenu de l'ensemble de ces données, l'inscription et le maintien sur la liste de transplantation en France se fait actuellement en fonction du « score alpha-fœtoprotéine » élaboré par les centres de transplantations, réévalué tous les 3 mois en liste d'attente (cf. tableau)

- tumeur < 2 cm l'évolution sur la liste de transplantation se fait selon le score de MELD sans tenir compte du CHC
- tumeur > 2 cm le score AFP est calculé (tableau ci-dessous). Si le score est > 2, les points donnés par l'ancienneté d'inscription sur liste sont annulés

Paramètre	Classe	Score
Taille	≤ 3cm	0
	3-6 cm	1
	> 6 cm	4
Nombre de nodules	≤ 3	0
	> 4	2
AFP (ng/ml)	≤ 100	0
	100-1 000	2
	> 1 000	3

La TH avec donneur vivant peut être envisagée si le délai d'attente prévisible paraît excessif, mais sa place est marginale.

En résumé, la transplantation s'inscrit dans une stratégie globale de prise en charge du CHC. De ce fait, le choix de réaliser des traitements en attente de greffe et le type de traitements doivent être établis en collaboration avec le centre de transplantation. Les patients potentiellement éligibles à une transplantation doivent donc être discutés dès le diagnostic initial de CHC, avant tout traitement, afin de définir avec le centre la meilleure stratégie.

7.3.1.1.2. Résection

Pour les CHC sur cirrhose, elle est discutée chez les patients ayant une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et pas de signe d'hypertension portale (Bruix, 2005; Bruix, 2011) . Le volume du futur foie restant doit représenter au moins 40 % du volume hépatique total.

Lorsqu'une hépatectomie droite est envisagée, celle-ci ne doit être réalisée que si une embolisation portale droite préalable a hypertrophié le foie gauche.

Dans ces conditions, la mortalité post-opératoire est < 5 %, et les taux à 5 ans de survie globale et sans récurrence sont respectivement d'environ 50 % et 30 % (Bruix, 2005). Du fait de l'amélioration du bilan pré-opératoire, de la technique chirurgicale et du contrôle de la maladie hépatique sous-jacente, des séries récentes ont rapporté un taux de survie sans récurrence à 5 ans de 65 % (Cherqui, 2009) voire plus (Lim, 2012)

On admet actuellement que le meilleur candidat à la résection a un seul nodule tumoral de moins de 5 cm. Il a cependant été publié par des centres spécialisés de bons résultats en termes de survie après résection de tumeurs plus volumineuses et/ou multiples (Regimbeau, 1999; Delis, 2010). Chez les malades non-candidats à une TH, l'existence d'une thrombose portale néoplasique homolatérale à la tumeur n'est pas une contre-indication à la résection si elle n'atteint ni la convergence ni le tronc de la veine porte (Shi, 2010) ; le dossier doit être discuté en RCP.

Idéalement, la résection d'un CHC doit consister en une résection anatomique comportant des marges de 2 cm (Shi, 2007; Slim, 2009). L'abord laparoscopique semble permettre d'étendre les indications de résections limitées aux patients Child-Pugh B ayant de petites tumeurs superficielles.

En l'absence de fibrose importante du foie non tumoral, la résection est le traitement de référence et les possibilités sont plus importantes qu'en cas de cirrhose, même pour les grosses tumeurs.

7.3.1.1.3. Destruction percutanée

C'est une alternative à la chirurgie ; méthode simple et habituellement bien tolérée, elle a l'avantage de préserver le parenchyme non tumoral. L'alcoolisation a été remplacée par la radiofréquence, qui nécessite moins de séances et, surtout, est associée à une survie sans récurrence locale et globale plus longue (Cho,2009). Un traitement par radiofréquence monopolaire est envisageable si la tumeur mesure moins de 3 cm, est accessible à la ponction sous échographie

ou scanner, et se situe à distance du hile, des grosses voies biliaires et des gros vaisseaux. Une anastomose bilio-digestive ou une ascite importante sont des contre-indications. La présence d'un pacemaker nécessite un bilan et un suivi cardiologiques.

Les durées de survie les plus longues sont observées chez les malades en rémission complète après traitement d'un CHC ≤ 3 cm de diamètre (Camma, 2005).

Si la radiofréquence est impossible, l'alcoolisation percutanée est une alternative pour les CHC < 2 cm.

Il est admis qu'une destruction percutanée doit être proposée aux malades ne relevant pas d'une résection ; en fait, cette hiérarchie entre les 2 méthodes ne repose pas sur un niveau de preuve suffisant pour les petits CHC. Deux essais randomisés ont comparé résection et destruction percutanée mais ils ne permettent pas de conclusion formelle (Chen, 2006 ; Huang, 2010). La comparaison « historique » des résultats entre radiofréquence et résection montre des taux de survie globale identiques, bien qu'il ait été constaté plus de récurrences avec la radiofréquence ; il faut donc faire appel à d'autres critères de choix entre radiofréquence et résection que la survie et donc à une discussion multidisciplinaire (voir Recommandations).

7.3.1.1.4. Traitement adjuvant

Après un traitement à visée curative par résection ou destruction percutanée, il y a un risque élevé de récurrence locale (échec du traitement) ou à distance (nouveau CHC). Cela pose le problème d'un traitement adjuvant ; un essai randomisé suggère l'intérêt de l'injection intra-artérielle hépatique de lipiodol radioactif (Lipiodol®) (Lau, 2008), néanmoins, du fait de sa toxicité, en particulier pulmonaire, le lipiodol n'est plus disponible en France. D'autres essais préliminaires suggèrent l'efficacité de l'immunothérapie passive et de l'administration de rétinoïdes. L'intérêt du sorafenib en adjuvant fait l'objet d'une étude randomisée de phase III dont les résultats ne sont pas disponibles.

Il n'y a pas de preuve pour recommander actuellement un traitement adjuvant (Bolondi, 2005 ; Bruix, 2005 ; Trinchet 2009 ; Bruix, 2011 ; EORTC-EASL, 2012). En revanche, la prise en charge parallèle de l'hépatopathie chronique améliore son pronostic et cela pourrait réduire le risque de récurrence tumorale. Cette prise en charge concerne le traitement étiologique, les comorbidités et, en cas de cirrhose, la prévention des complications de l'hypertension portale.

7.3.1.2. Traitements palliatifs

7.3.1.2.1. Chimioembolisation artérielle

Deux essais de phase III et deux méta-analyses ont rapporté en 2002 une prolongation de survie (+ 20 % de survie à 2 ans) chez les malades traités (Llovet, 2003; Bruix, 2011). La différence avec les essais négatifs précédents était que seuls les malades ayant une fonction hépatique conservée avaient été inclus ; d'autre part, les malades étaient atteints principalement de CHC sur hépatopathie chronique virale. L'intérêt de la chimioembolisation (CE) dans les CHC sur cirrhose alcoolique reste controversé : les résultats de l'essai FFCD 9402 (absence de gain de survie chez les malades traités) confirment ceux des études précédentes concernant les mêmes malades (Doffoel, 2008). L'indication consensuelle pour la CE est « traitement palliatif de première ligne des CHC évolués (en pratique, multinodulaires), en l'absence de métastase et d'anomalie significative du flux portal, chez les malades Child-Pugh A (les thromboses portales non tronculaires ne sont pas une contre-indication) ou B7, asymptomatiques et en bon état général (OMS 0) » (Bruix, 2005; EORTC-EASL, 2012).

Les modalités de la CE (type de chimiothérapie, agent d'embolisation, avec ou sans lipiodol, répétition systématique ou à la demande des séances) et de surveillance après traitement ne sont pas consensuelles.

De nouvelles modalités de CE utilisant des microsphères chargées de cytotoxiques sont en évaluation ; elles ont l'avantage d'une meilleure standardisation de la technique, mais, bien qu'une meilleure biodisponibilité du cytotoxique sur le site tumoral ait été constatée, leur supériorité sur la CE conventionnelle n'a pas été démontrée en termes de survie (Lammer, 2010).

Il existe un rationnel scientifique en faveur de l'association de la CE et d'anti-angiogènes. Cependant une telle association, avec le sorafenib (Lencioni, 2012) ou le brivanib (Kudo, 2013) n'a pas montré d'allongement de la survie globale dans les études cliniques de phase II et III et ne doit donc pas être utilisée en pratique actuellement.

7.3.1.2.2. Traitements médicamenteux

Le tamoxifène, les anti-androgènes, l'interféron et l'octréotide sont inefficaces (Bruix,2011). Malgré l'existence de réponses tumorales avec les chimiothérapies systémiques ou intra-artérielles hépatiques, aucune étude de phase III n'a démontré leur efficacité. Ainsi, **il n'existe pas de chimiothérapie de référence pour le traitement du CHC évolué, ce type de traitement ne devant être prescrit que dans le cadre d'essais thérapeutiques.**

Un essai de phase III randomisé (essai SHARP, N inclus = 602), ayant comparé **sorafénib** et placebo chez des malades atteints de CHC évolué, a montré un allongement significatif de la survie globale (médiane : 10,7 mois vs 7,9 mois) et de la survie sans progression (5,5 mois vs 2,8 mois) dans le bras sorafénib, mais sans amélioration de la survie sans progression clinique et sans qu'il soit constaté de réponses tumorales (réponses partielles : 2,3 %). Des effets indésirables sévères (grade ≥ 3) ont été observés chez 8 % des malades traités (diarrhée et syndrome mains-pieds) (Llovet, 2008). Des résultats identiques ont été constatés dans un essai phase III avec les mêmes critères d'inclusion dans la zone Asie-Pacifique (Cheng, 2009). A la suite de ces essais, le sorafénib (Nexavar®) a bénéficié d'une extension d'AMM en octobre 2007 avec le libellé « indiqué dans le traitement du carcinome hépatocellulaire ». Considérant cette indication comme insuffisamment précise, compte tenu des critères d'inclusion et des résultats de l'essai SHARP, un groupe de travail PRODIGE-AFEF a retenu comme indication du sorafénib (Nexavar®) : « **Traitement palliatif du CHC non éligible pour un traitement spécifique (TH, résection chirurgicale, destruction percutanée, CE), ou en récurrence après traitement spécifique, chez les malades en état général conservé (OMS 0 à 2) et Child-Pugh A** » (Boige, 2008). Cette recommandation a été reprise par la Commission de transparence de la HAS en 2008. Une attention particulière doit être portée au bon usage du sorafénib exposé dans les recommandations du groupe de travail PRODIGE-AFEF (Boige, 2008), dans une mise au point récente (Rosmorduc, 2010) et dans le résumé des caractéristiques du Nexavar®. Bien que dans l'essai SHARP le sorafénib n'ait été arrêté qu'en cas de progression *symptomatique*, la majorité des experts est en faveur de son arrêt devant une progression *tumorale* en imagerie, et recommandent alors l'inclusion dans un essai de deuxième ligne.

Un grand essai randomisé de phase III a confirmé chez plus de 1 000 patients la supériorité du sorafénib sur le sunitinib avec une meilleure survie globale (médiane 10,2 mois vs 7,9 mois ; $p < 0,001$) et beaucoup moins de décès toxiques (1 % vs 9 %) (Cheng A. Proc ASCO 2011 : abstr 4000).

Des essais de phase II ont suggéré une activité antitumorale avec d'autres thérapies ciblées, comme le bevacizumab. Néanmoins, aucune autre thérapie ciblée n'a montré une efficacité supérieure à celle du sorafénib en phase III, que cela soit en comparaison directe au sorafénib pour le brivanib (Johnson, 2013) ou en association avec une thérapie ciblée (erlotinib) ou une chimiothérapie (étude Gonext/PRODIGE 10). Par ailleurs, la pravastatine, dont l'efficacité contre placebo avait été suggérée par un essai randomisé asiatique, n'apporte pas de bénéfice par rapport au sorafénib seul (résultat de l'étude intermédiaire de l'essai PRODIGE 11).

7.3.1.3. Méthodes en développement

Elles ont été évaluées seulement dans des essais de phase II. La preuve de leur efficacité n'ayant pas été démontrée, leur emploi doit être réservé aux essais thérapeutiques, ou discuté en RCP de recours, dans des cas où aucun autre traitement validé n'est possible. En effet, malgré un taux élevé de réponses complètes Il n'est pas encore établi si ce traitement peut-être considéré comme un traitement curatif,

7.3.1.3.1. La radiochirurgie ou radiothérapie stéréotaxique (6 à 20 Gy/séance)

Ce traitement a été évalué depuis le début des années 90. Des études de phase I et II ont montré la faisabilité et la reproductibilité de la technique à plus grande échelle grâce aux accélérateurs de dernière génération, avec des complications rares. Le contrôle local à 1 an et 2 ans est entre 90 et 100 %, avec des taux de survie globale à 1 an et 2 ans respectivement de 80-90% et 70%. Cette technique est réalisable même pour de gros CHC, qui ne sont pas une contre-indication à la radiothérapie stéréotaxique - 6 séances de 6 à 9 Gy en fonction de la dose reçue par le foie sain (Andolino, 2011 ; Kwon, 2010 ; Bujold, 2013).

Ce traitement peut être offert dans des services français expérimentés, ayant des équipements dédiés. Elle nécessite des accélérateurs de particules de dernière génération avec système d'imagerie inclus pour réaliser un *gating* respiratoire pendant la planification de traitement ou de *tracking* hépatique pendant les séances. Des systèmes de contention dédiés sont nécessaires.

La radiothérapie stéréotaxique est réservée aux patients non accessibles à la résection chirurgicale, la transplantation et la radiofréquence. Elle s'applique aux lésions < 5 cm, car au-delà il existe un risque important d'hépatite radique.

7.3.1.3.2. Radiothérapie conformationnelle focalisée à haute dose (≤ 5 Gy/séance)

Un nodule de CHC peut être stérilisé par radiothérapie externe conformationnelle focalisée à haute dose avec une tolérance acceptable chez les patients Child-Pugh A (Merle, 2009). Cette technique a l'avantage de délivrer de fortes doses d'irradiation sur le nodule tumoral en épargnant, de façon relative, le parenchyme hépatique péri-tumoral. Elle ne doit être discutée que chez les patients ayant un CHC < 5 cm qui ne peuvent pas bénéficier des options curatives. Pour les CHC de plus grande taille (5 - 10 cm), la radiothérapie conformationnelle est possible., mais les études de cohorte montrent qu'il est préférable de l'associer à la CE (Merle, 2014). La meilleure indication serait les CHC uniques de 4-10 cm non éligibles pour la résection chirurgicale, la RFA ou la transplantation hépatique.

L'essai TACERTE est la 1ère étude randomisée visant à valider cette stratégie. La faisabilité doit être évaluée après réalisation d'un scanner de simulation.

7.3.1.3.3. Chimioembolisation artérielle hypersélective

Une étude rétrospective suggère que la CE hypersélective est plus efficace que la CE conventionnelle en termes de nécrose tumorale chez des malades en attente de TH (Dharancy, 2007). La sélectivité du cathétérisme semble permettre de traiter la tumeur sans « déborder » sur le foie non tumoral. Il pourrait s'agir d'un traitement à visée curative pour des CHC de petite taille en cas d'impossibilité du traitement chirurgical ou percutané. Pour être réalisable la CE hypersélective doit s'adresser à une tumeur mono- ou pauci pédiculée, et donc plutôt périphérique que centro-hépatique, et pas trop volumineuse ($< 8 - 10$ cm). L'état du foie non tumoral ne semble pas être un facteur limitant puisque le parenchyme non tumoral n'est pas concerné ; des résultats préliminaires suggèrent qu'une nécrose complète est obtenue dans plus de 50 % des cas.

7.3.1.3.4. Radioembolisation

Ce nouveau traitement consiste en l'injection intra-artérielle hépatique de microsphères porteuses d'Yttrium-90, associant une embolisation et une radiothérapie « interne » par rayonnement bêta. Il est ainsi inutile d'isoler le patient en chambre plombée après la procédure. L'absence de perfusion portale est une contre indication. Dans des études rétrospectives et de cohortes, le taux de réponse était de 40 à 50 %, le temps à progression de 13 mois et la médiane de survie globale de 20 mois (Salem, 2011). Dans deux études rétrospectives comparatives, la radioembolisation entraînait un

temps à progression supérieur et un taux de complications moindre que la chimioembolisation, mais il n'y avait pas de différence de survie globale (Hilgard, 2010 ; Salem, 2011).

La place de la radio-embolisation dans la stratégie thérapeutique n'est pas encore définie ; elle est actuellement évaluée dans des essais, et sinon est inaccessible en France.

7.3.1.3.5. Nouvelles modalités de destruction percutanée

De nouvelles méthodes (radiofréquence multipolaire, micro-ondes de seconde génération, électroporation irréversible) sont en cours d'évaluation. Notamment, l'utilisation de sondes multipolaires permettrait de traiter de façon curative des tumeurs plus volumineuses, en particulier celles mesurant entre 3 et 5 cm (Seror, 2008)

L'association CE - destruction percutanée semble également contrôler des tumeurs plus volumineuses jusqu'à 7 cm (Peng, 2013). Cette association reste à évaluer dans de grands essais.

7.3.2. Références - Options - Études cliniques

7.3.2.1. CHC sur cirrhose

La discussion se fait à partir de 2 critères principaux, l'extension tumorale et l'état anatomique et fonctionnel du foie non tumoral. D'autre part, les indications de résection, destruction percutanée et CE sont limitées aux malades en bon état général (OMS 0) et celles du sorafénib aux malades en état général « conservé » (OMS \leq 2).

En pratique, en RCP, 2 situations peuvent être constatées en termes d'extension tumorale. Si le CHC entre dans les critères de Milan, ou au contraire ne relève que d'un traitement palliatif (métastases, extension vasculaire...), l'option thérapeutique doit être discutée en fonction du score de Child-Pugh. Si, en revanche, chez des malades Child-Pugh A, l'option curative ou palliative n'est pas évidente, c'est-à-dire lorsque la tumeur pourrait bénéficier d'un traitement à visée curative (nodule unique volumineux relevant éventuellement d'une résection, malade transplantable entrant dans les « nouveaux » critères de transplantabilité), ou si aucun des traitements validés n'est possible, il est recommandé de discuter le dossier en **RCP spécialisée de recours** afin de bénéficier, en particulier, de l'expertise d'équipes de transplantation, et de radiologie interventionnelle (*niveau de recommandation : accord d'experts*).

7.3.2.1.1. Petit CHC

1 nodule < 5 cm ou 2 à 3 nodules < 3 cm (Critères de Milan)

7.3.2.1.1.1. Cirrhose Child-Pugh A

Recherche de **contre-indication à la transplantation hépatique (TH)** : âge > 70 ans, métastase extra hépatique y compris ganglionnaire, maladie extra hépatique sévère, infection VIH non contrôlée, obstruction portale néoplasique.

7.3.2.1.1.1.1. En l'absence de contre-indication à la TH :

Références

Référer à un centre de transplantation (*niveau de recommandation : grade B*).

Discussion d'un traitement local (résection hépatique, destruction percutanée, CEL). Selon les équipes, trois **OPTIONS** peuvent être discutées : a) mise sur liste d'attente sans traitement néo adjuvant si le délai d'attente prévisible est court ; b) traitement local et mise sur liste d'attente ; c) traitement local à visée curative (destruction percutanée ou résection), transplantation «de sauvetage» discutée en cas de récurrence, option à privilégier en cas de CHC inférieur à 2-3 cm de diamètre. La stratégie thérapeutique doit être d'emblée discutée avec le centre de transplantation (*niveau de recommandation : grade C*).

7.3.2.1.1.1.2. En présence de contre-indication à la TH :

Références

Discussion entre résection et destruction percutanée, (*niveau de recommandation : grade B*).

En cas de contre-indication à la résection ou à une destruction percutanée, discussion de radiothérapie stéréotaxique dans un centre régional de référence (*avis d'expert*)

Critères permettant de choisir entre destruction percutanée et résection chirurgicale en cas de petit carcinome hépatocellulaire (aucun critère n'est en lui-même décisif)

	Destruction percutanée	Résection
Nombre et taille des nodules tumoraux	nodule unique ≤ 3 cm	nodule unique de 3 à 5 cm
	2 ou 3 nodules situés dans des zones éloignées	2 ou 3 nodules situés dans le même segment
Localisation des nodules tumoraux	profonde	superficielle
Fonction hépatique	bonne ^a	excellente ^b
Hypertension portale	oui	non

a Malades appartenant principalement à la classe A de Child-Pugh.

b Critères à définir.

- **Traitement néo-adjuvant ou adjuvant après résection ou radiofréquence :**

Références

- **Pas de traitement adjuvant (niveau de recommandation : grade C)**
- **Prise en charge de l'hépatopathie chronique**
 - Traitement étiologique : arrêt de l'alcool, éradication du VHC, contrôle du VHB...
 - Prise en charge des comorbidités : alcool, surpoids, diabète...
 - En cas de cirrhose, recherche de VO et autres lésions d'HTP et traitement préventif éventuel.

Études cliniques

Essai RTF-2 : étude pilote de phase-II non randomisée multicentrique testant l'efficacité et la tolérance de l'association chimioembolisation + radiothérapie de conformation comme approche néoadjuvante de la résection chirurgicale du carcinome hépatocellulaire de grande taille (> 5 cm).

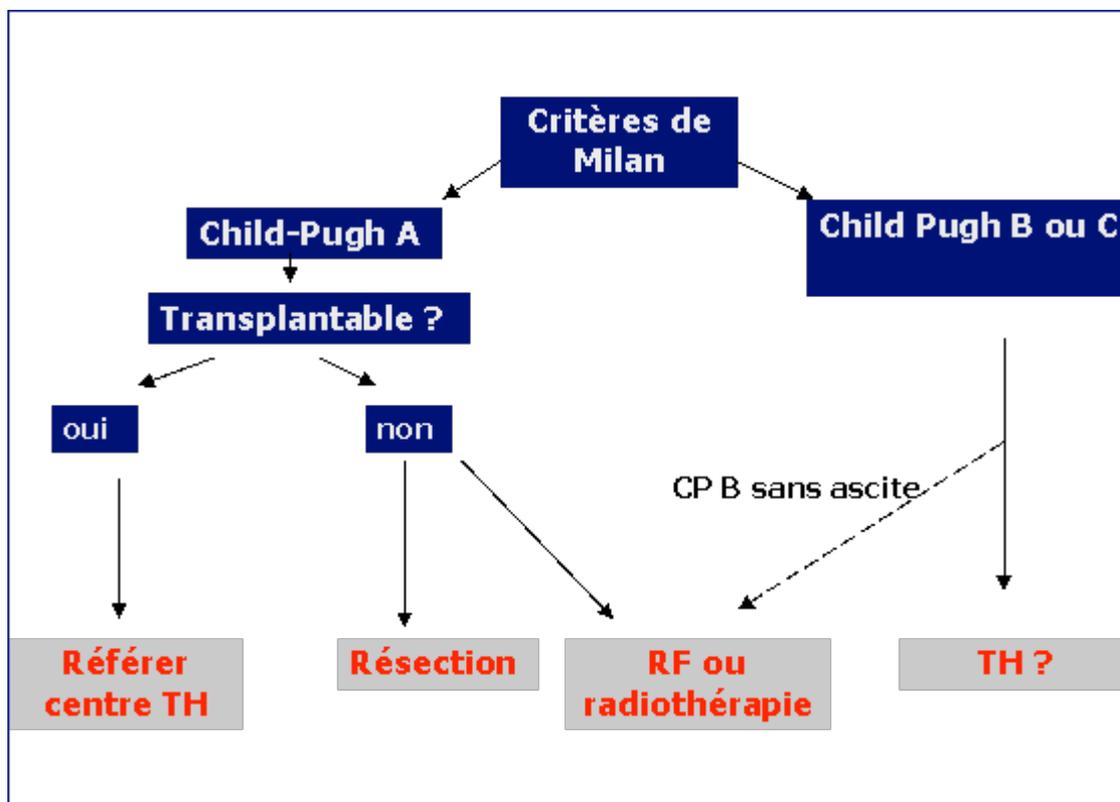
Promoteur : Hospices civils de Lyon. Coordonnateurs : philippe.merle@chu-lyon.fr; francoise.mornex@chu-lyon.fr

7.3.2.1.1.2. Cirrhose Child-Pugh B et C

Le problème thérapeutique est la sévérité de la cirrhose et non le CHC.

Références

- **Transplantation hépatique (TH)** pour cirrhose grave, à discuter avec un centre de référence (*niveau de recommandation : grade C*).
- Si contre-indication à la TH : **destruction percutanée** pour les malades de la classe B de Child-Pugh n'ayant pas d'ascite (*niveau de recommandation : grade C*).
- Lorsqu'un traitement étiologique est possible (sevrage alcoolique, éradication virale C, contrôle de la répllication virale B...), la cirrhose peut s'améliorer et la discussion thérapeutique vis-à-vis du CHC peut être réévaluée.



7.3.2.1.2. CHC non curable

7.3.2.1.2.1. Cirrhose Child-Pugh A

- En l'absence de contre-indication à la chimioembolisation (obstruction portale ou métastase extra-hépatique)

Référence

- **Chimioembolisation artérielle** (*niveau de recommandation : grade A*).

Etudes cliniques

- **TACERTE** : efficacité de l'association de la radiothérapie conformationnelle (RTC) à haute dose et de la chimioembolisation intra-artérielle hépatique utilisant des *DC Beads* (TACE DC Beads) dans le traitement du CHC. Coordonnateur : cyrille.feray@univ-nantes.fr

- **Étude FFCD 1307 - IDASPHERE II** : phase II monobras multicentrique étudiant la chimioembolisation des CHC ne relevant pas d'un traitement curatif, par billes chargées en idarubicine. Coordonnateurs :

b-guiu@chu-montpellier.fr

Barbare.Jeanclaude@chu-amiens.fr

philippe.merle@inserm.fr

- En cas de non-indication de la chimioembolisation (N+, M+, anomalie du flux portal) ou d'échec chez un patient à l'état général conservé (OMS ≤ 2) :

Références

Sorafénib (*niveau de recommandation : grade A*).

Études cliniques

Traitement de première ligne

- **Étude Soramic** : essai ouvert multicentrique prospectif comparant l'association de sorafénib et radioembolisation par microsphères chargées à l'yttrium-90 versus sorafénib seul.

Promoteur : SIRTEX. Coordonnateur : Pr Rosmorduc

- **Étude STOP-HCC** : phase III randomisée étudiant l'efficacité et la tolérance de l'association radioembolisation par terasphère et sorafénib contre sorafénib seul chez des patients avec invasion vasculaire portale et métastase ganglionnaire ou pulmonaire de moins d'1 cm de diamètre. Promoteur : Biocompatible.

- **ESAI E7080-G000-304** : étude de phase III, randomisée, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance du lenvatinib (E7080) contre sorafénib chez des patients atteints d'un CHC avancé.

Promoteur : ESAI. Coordonnateur national : jean-frederic.blanc@chu-bordeaux.fr

- **Essai Transgene** : étude de phase III randomisée évaluant l'efficacité et la tolérance du virus oncolytique JX594 + sorafénib contre sorafénib seul chez les patients atteints d'un CHC avancé

Traitement de deuxième ligne

- **Étude ARQ197-A-U303** : étude de phase III randomisée, en double aveugle, du tivantinib (arq 197) dans le CHC inopérable avec hyperexpression de *met* ayant reçu un traitement systémique antérieur. Promoteur : Daiichi Sankyo.

- **Étude Exelixis KL184-309** : étude de phase III, randomisée contrôlée en double aveugle du cabozantinib (XL184) contre placebo dans le CHC déjà traité par sorafénib. Promoteur : Exelixis

- **Étude ReLIVE** : étude ouverte multicentrique, randomisée et contrôlée comparant l'efficacité et la tolérance de 2 doses de Doxorubicine-Transdrug™ (DT) (20 mg/m² et 30 mg/m²) en perfusions intraveineuses lentes et répétées par rapport aux traitements habituels chez les patients atteints de CHC avancé après progression ou intolérance au sorafénib. Promoteur : Bioalliance.

- **Étude AB 10006** : étude de phase I/II, ouverte multicentrique, randomisée et non contrôlée évaluant l'efficacité et la tolérance du masitinib associé à l'étoposide, du masitinib associé à l'irinotecan chez les patients atteints de CHC avancé après progression sous sorafénib en première ligne. Promoteur : AB Science.

- **Étude REACH-2** : étude ouverte multicentrique et contrôlée de phase III comparant l'efficacité et la tolérance du ramucirumab par rapport au placebo chez des patients préalablement traités par sorafénib pour CHC avec un taux d' α -foetoprotéine > 400 ng/ml. Promoteur : Lilly oncology.

- Des études de phase I/II concernant en particulier des immunothérapies (anti-PD1) sont en cours d'activation en France.

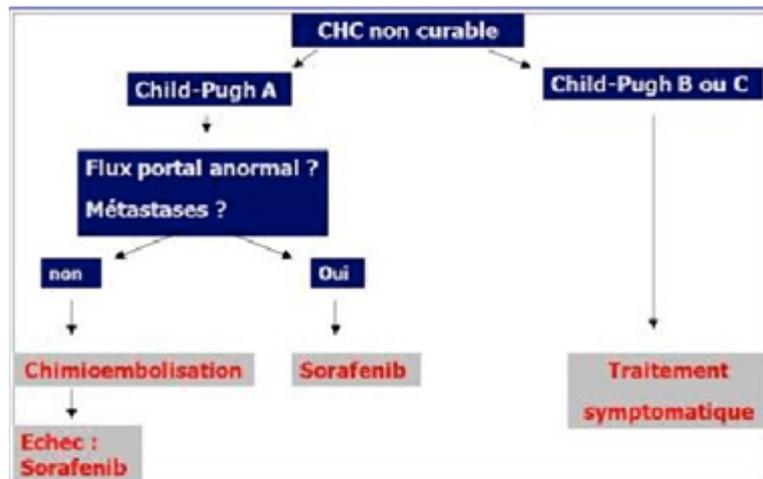
7.3.2.1.2.2. Cirrhose Child-Pugh B ou C

Référence

Traitement symptomatique (*niveau de recommandation : grade C*).

Études cliniques

Essai PRODIGE 21-AFEF de phase II randomisé comparant l'administration en continu de sorafénib (800 mg/j) ou de pravastatine (40 mg/j) ou de l'association sorafénib-pravastatine ou des soins de support pour le traitement palliatif du CHC sur cirrhose Child B. Coordonnateur : jean-frederic.blanc@chu-bordeaux.fr



7.3.2.2. CHC sur foie non cirrhotique

Référence

Résection (*niveau de recommandation : grade C*)

Les indications sont plus larges que lorsqu'il existe une cirrhose. L'examen histologique du foie non tumoral est donc indispensable et doit être disponible au moment de la discussion en RCP. La résection donne de bons résultats lorsqu'il n'y a pas d'envahissement portal.

Options

Si une résection n'est pas retenue, la discussion des autres traitements se fait selon les mêmes critères que lorsqu'il existe une cirrhose (*niveau de recommandation : accord d'experts*).

7.4. Surveillance (*niveau de recommandation : avis d'expert*)

Il n'existe pas de données dans la littérature permettant de recommander une surveillance optimale, notamment en ce qui concerne sa durée ; il est probable, mais pas démontré, que le risque de cancer soit plus élevé chez les patients ayant déjà eu un CHC que chez les patients « naïfs » de tumeur.

L'IRM est la modalité de choix pour la surveillance post-thérapeutique du foie. Lorsque l'IRM n'est pas disponible, un scanner hépatique peut être réalisé. Il n'y a pas lieu de surveiller le poumon avec la radiographie pulmonaire : le scanner thoracique est la modalité de choix.

Les critères de jugement sont les critères RECIST modifiés c'est-à-dire appliqués à la partie de la tumeur prenant le contraste à la phase artérielle (considérée comme tumeur « viable ») : **réponse complète** si disparition des lésions cibles, **réponse partielle** si diminution d'au moins 30 % de la somme des diamètres des tumeurs « viables », **progression** si apparition d'une nouvelle lésion « viable » ou augmentation d'au moins 20 % de la somme des diamètres des tumeurs « viables », en prenant comme référence la plus petite somme de ces diamètres depuis le début du traitement, **stabilisation** dans tous les autres cas (Llovet, 2008; Vilgrain, 2010).

Lorsque la concentration sérique d'AFP était élevée avant traitement, sa normalisation après traitement curatif est un autre argument important pour évaluer l'efficacité thérapeutique. Dans ce cas, le dosage périodique de l'AFP est également recommandé pour dépister une récurrence. En cas d'hépatopathie chronique « active », la concentration basale de l'AFP sérique (qui peut être modérément élevée) doit être prise en compte dans l'interprétation des résultats.

7.4.1. Après transplantation

Les modalités seront discutées avec le centre de transplantation. Il convient de surveiller les patients de manière étroite durant les 2 premières années durant lesquelles le taux de récurrence est le plus élevé. Les sites extra hépatiques (en particulier le poumon) sont les plus fréquemment atteints lors d'une récurrence. Les modalités de surveillance pourront être adaptées selon les risques individuels de récurrence (taille et nombre de tumeurs, envahissement vasculaire, différenciation, AFP).

7.4.2. Après résection

Le taux élevé de récurrence sous forme essentiellement hépatique uni- ou pauci-nodulaire justifie une surveillance étroite :

* Clinique + biologie (test hépatiques et AFP) tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois ;

* Scanner thoracique tous les 6 mois pendant 2 ans ;

* Imagerie hépatique : on distingue deux périodes successives

1. Surveillance post-thérapeutique

IRM (ou à défaut TDM) hépatique - échographie du foie par un opérateur entraîné en alternance tous les 3 mois pendant 2 (à 3) ans.

En l'absence de facteurs de risque (nombre de nodules < 3, taille < 5cm, absence d'envahissement vasculaire, tumeur bien différenciée), certains préconisent cette surveillance pendant seulement 1 an.

2. Après cette surveillance, détection de nouveaux CHC

Deux **OPTIONS** possibles

a) IRM (ou à défaut TDM) hépatique tous les 6 mois à vie

b) Échographie hépatique tous les 6 mois à vie.

7.4.3. Après destruction percutanée

Le suivi doit se faire idéalement dans le centre ayant pratiqué le geste par IRM (ou TDM) et échographie en fonction des habitudes des centres selon un rythme trimestriel pendant 2/3 ans puis semestriel. En l'absence de consensus, et compte-tenu des contraintes d'accessibilité aux équipements de radiologie (IRM/TDM) il pourra être proposé au minimum le schéma de surveillance suivant :

* Clinique + biologie (test hépatiques et AFP) tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois ;

* Scanner thoracique tous les 6 mois pendant 2 ans ;

* Imagerie hépatique : on distingue deux périodes successives

1. Surveillance post-thérapeutique

IRM hépatique à M1 puis IRM (ou à défaut TDM) hépatique - échographie du foie par un opérateur entraîné en alternance tous les 3 mois pendant 2 (à 3) ans.

En l'absence de facteurs de risque (nombre de nodules < 3, nodule < 3cm, si utilisation d'une technique monopolaire, pas de proximité d'un vaisseau \geq 4mm), certains préconisent cette surveillance pendant 1 an.

2. Après cette surveillance, détection de nouveaux CHC

Deux attitudes possibles :

a) IRM (ou à défaut TDM) hépatique tous les 6 mois à vie

b) Echographie hépatique tous les 6 mois à vie.

7.4.4. Après radiothérapie stéréotaxique ou de conformation

Une IRM est souhaitable et ne doit pas être programmée trop précocement (plutôt 3 mois après la fin de l'irradiation). La sémiologie radiologique doit être affinée car il est souvent difficile de différencier la persistance de tissu tumoral vivace avec une réaction d'hépatite post-radique péri-lésionnelle.

La poursuite de la surveillance n'est pas standardisée mais pourrait être identique à celle préconisée après destruction per-cutanée (*avis d'expert*).

7.4.5. Après chimioembolisation (*avis d'expert*)

Contrôle 6 semaines après une séance, avec évaluation clinique et biologique (tests hépatiques et AFP) et IRM hépatique (+ scanner sans injection en cas de chimioembolisation lipiodolée).

Etant donné l'hétérogénéité des pratiques, les modalités de surveillance seront adaptées au cas par cas et en fonction du rythme des sessions.

7.4.6. En cas de traitement par sorafénib (*avis d'expert*)

Une surveillance clinique + biologie (test hépatiques et AFP) est recommandée tous les mois.

Imagerie tous les 2 à 3 mois par scanner thoraco-abdomino-pelvien ou IRM hépatique et scanner thoracique.

7.4.7. Dépistage d'autres cancers (*absence de consensus d'experts*)

Liés à l'intoxication alcool-tabagique éventuelle.

Références bibliographiques

- Andolino, DL., Johnson CS. Et al. (2011). "Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma." *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15;81(4):447-53.
- Boige, V., J. C. Barbare, et al. (2008). "[Use of sorafenib (Nexavar) in the treatment of hepatocellular carcinoma: PRODIGE AFEF recommendations]." *Gastroenterol Clin Biol* 32(1 Pt. 1): 3-7.
- Bolondi, L., S. Gaiani, et al. (2005). "Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma." *Hepatology* 42(1): 27-34.
- Bruix, J. and M. Sherman (2005). "Management of hepatocellular carcinoma." *Hepatology* 42(5): 1208-1236.
- Bruix, J. and M. Sherman (2011). "Management of hepatocellular carcinoma: an update." *Hepatology* 53(3): 1020-1022.
- Bujold A, Massey CA, et al. (2013) "Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma." *J Clin Oncol.* 31(13):1631-9.
- Camma, C., V. Di Marco, et al. (2005). "Treatment of hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis with radio-frequency thermal ablation (RFTA): a prospective study." *J Hepatol* 42(4): 535-540.
- Chen, M. S., J. Q. Li, et al. (2006). "A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma." *Ann Surg* 243(3): 321-328.
- Cheng, A. L., C. King, et al. (2009). "Patient 3: 19-year-old man with acute knee pain and swelling and a 2-year history of recurrent similar symptoms." *Br J Sports Med* 43(12): 950, 957-958.
- Cherqui, D., A. Laurent, et al. (2009). "Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma: long-term survival and role of secondary liver transplantation." *Ann Surg* 250(5): 738-746.
- Cho, Y. K., J. K. Kim, et al. (2009). "Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies." *Hepatology* 49(2): 453-459.

- Clavien, P. A., M. Lesurtel, et al. (2012). "Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report." *Lancet Oncol* **13**(1): e11-22.
- Collette, S., F. Bonnetain, et al. (2008). "Prognosis of advanced hepatocellular carcinoma: comparison of three staging systems in two French clinical trials." *Ann Oncol* **19**(6): 1117-1126.
- Colli, A., M. Fraquelli, et al. (2006). "Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review." *Am J Gastroenterol* **101**(3): 513-523.
- Compagnon, P., S. Grandadam, et al. (2008). "Liver transplantation for hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy." *Transplantation* **86**(8): 1068-1076.
- Decaens, T., M. Hurtova, et al. (2009). "[Liver transplantation for hepatocellular carcinoma]." *Gastroenterol Clin Biol* **33**(1 Pt 1): 61-69.
- Delis, S. G., A. Bakoyiannis, et al. (2010). "Hepatic resection for hepatocellular carcinoma exceeding Milan criteria." *Surg Oncol* **19**(4): 200-207.
- Dharancy, S., J. Boitard, et al. (2007). "Comparison of two techniques of transarterial chemoembolization before liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a case-control study." *Liver Transpl* **13**(5): 665-671.
- Doffoel, M., F. Bonnetain, et al. (2008). "Multicentre randomised phase III trial comparing Tamoxifen alone or with Transarterial Lipiodol Chemoembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients (Federation Francophone de Cancerologie Digestive 9402)." *Eur J Cancer* **44**(4): 528-538.
- Duvoux, C., F. Roudot-Thoraval, et al. (2012). Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* (4):986-94.
- EASL-EORTC (2012). "EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma." *J Hepatol* **56**(4): 908-943.
- Forner, A., R. Vilana, et al. (2008). "Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma." *Hepatology* **47**(1): 97-104.
- Hilgard, P., M. Hamami, et al. (2010). "Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival." *Hepatology* **52**(5): 1741-1749.
- Huang, J., L. Yan, et al. (2010). "A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria." *Ann Surg* **252**(6): 903-912.
- Johnson, P. J., S. Qin, et al. (2013). "Brivanib Versus Sorafenib As First-Line Therapy in Patients With Unresectable, Advanced Hepatocellular Carcinoma: Results From the Randomized Phase III BRISK-FL Study." *J Clin Oncol* **31**(28): 3517-3524.
- Kudo M , R. Finn et al., (2013). "A Randomized, Double-Blind, Multicenter Phase 3 Study of Brivanib versus Placebo as Adjuvant Therapy to Trans-Arterial Chemoembolization in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Initial Results." *ILCA meeting*: CO-22.
- Kwon J.H., Bae S, et al. (2010). " Long-term effect of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma ineligible for local ablation therapy or surgical resection. Stereotactic radiotherapy for liver cancer." *BMC Cancer*. 3;10:475.
- Lammer, J., K. Malagari, et al. (2010). "Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study." *Cardiovasc Intervent Radiol* **33**(1): 41-52.

- Lau, W. Y., E. C. Lai, et al. (2008). "Adjuvant intra-arterial iodine-131-labeled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial-update on 5-year and 10-year survival." *Ann Surg* **247**(1): 43-48.
- Lencioni R, J.M. Llovet et al , (2012). "Sorafenib or placebo in combination with transarterial chemoembolization (TACE) with doxorubicin-eluting beads (DEBDOX) for intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC): Phase II, randomized, double-blind SPACE trial." *J Clin Oncol* **30**(Suppl 4): LBA154.
- Lim, K. C., P. K. Chow, et al. (2012). "Systematic review of outcomes of liver resection for early hepatocellular carcinoma within the Milan criteria." *Br J Surg* **99**(12): 1622-1629.
- Llovet, J. M. and J. Bruix (2003). "Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival." *Hepatology* **37**(2): 429-442.
- Llovet, J. M., A. M. Di Bisceglie, et al. (2008). "Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma." *J Natl Cancer Inst* **100**(10): 698-711.
- Llovet, J. M., S. Ricci, et al. (2008). "Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma." *N Engl J Med* **359**(4): 378-390.
- Mazzaferro, V., J. M. Llovet, et al. (2009). "Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis." *Lancet Oncol* **10**(1): 35-43.
- Merle, P., F. Mornex, et al. (2009). "Innovative therapy for hepatocellular carcinoma: three-dimensional high-dose photon radiotherapy." *Cancer Lett* **286**(1): 129-133.
- Merle, P.**, A. Rode A, et al. (2014)"Efficacy and safety of transarterial chemoembolization combined to conformal radiotherapy for uninodular hepatocellular carcinoma." *Int J Cancer Ther Oncol* : 2(4):
- Olthoff, K. M., A. Forner, et al. (2011). "What is the best staging system for hepatocellular carcinoma in the setting of liver transplantation?" *Liver Transpl* **17 Suppl 2**: S26-33.
- Peng, Z. W., Y. J. Zhang, et al. (2013). "Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial." *J Clin Oncol* **31**(4): 426-432.
- Regimbeau, J. M., O. Farges, et al. (1999). "Is surgery for large hepatocellular carcinoma justified?" *J Hepatol* **31**(6): 1062-1068.
- Rimola, J., A. Forner, et al. (2009). "Cholangiocarcinoma in cirrhosis: absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma." *Hepatology* **50**(3): 791-798.
- Rosmorduc, O., C. Chevreau, et al. (2010). "[Use of sorafenib in patients with hepatocellular or renal carcinoma]." *Gastroenterol Clin Biol* **34**(3): 161-167.
- Salem, R., R. J. Lewandowski, et al. (2011). "Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma." *Gastroenterology* **140**(2): 497-507 e492.
- Seror, O., G. N'Kontchou, et al. (2008). "Large (≥ 5.0 -cm) HCCs: multipolar RF ablation with three internally cooled bipolar electrodes--initial experience in 26 patients." *Radiology* **248**(1): 288-296.
- Sharma, B., A. Martin, et al. (2013). "Positron emission tomography-computed tomography in liver imaging." *Semin Ultrasound CT MR* **34**(1): 66-80.
- Shi, J., E. C. Lai, et al. (2010). "Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus." *Ann Surg Oncol* **17**(8): 2073-2080.
- Shi, M., R. P. Guo, et al. (2007). "Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial." *Ann Surg* **245**(1): 36-43.
- Slim, K., J. Y. Blay, et al. (2009). "[Digestive oncology: surgical practices]." *J Chir (Paris)* **146 Suppl 2**: S11-80.

- Stigliano, R., L. Marelli, et al. (2007). "Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? Seeding risk for percutaneous approach of HCC." Cancer Treat Rev **33**(5): 437-447.
- Trinchet, J. C. (2009). "[Hepatocellular carcinoma: increasing incidence and optimized management]." Gastroenterol Clin Biol **33**(8-9): 830-839.
- Trinchet, J. C., C. Chaffaut, et al. (2011). "Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities." Hepatology **54**(6): 1987-1997.
- Vilgrain, V. (2010). "Advancement in HCC imaging: diagnosis, staging and treatment efficacy assessments: hepatocellular carcinoma: imaging in assessing treatment efficacy." J Hepatobiliary Pancreat Sci **17**(4): 374-379.
- Vullierme, M. P., V. Paradis, et al. (2010). "Hepatocellular carcinoma--what's new?" J Visc Surg **147**(1): e1-12.