

Le Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) est un travail collaboratif sous égide de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (UNICANCER), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED), de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO), de l'Association de Chirurgie Hépato-Bilio-Pancréatique et Transplantation (ACHBT), de la Société Française de Pathologie (SFP), de l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF), du Réseau National de Référence des Tumeurs Rares du Péritoine (RENAPE), de Société Nationale Française de Colo-Proctologie (SNFCP) et de la Société Française de Radiologie (SFR) (dont la Société d'Imagerie Abdominale et Digestive (SIAD) et la Fédération de Radiologie Interventionnelle (FRI)).

## Chapitre : 7

### Carcinome hépatocellulaire

#### (cancer primitif du foie)

(sous l'égide de l'AFEF, Association Française pour l'étude du Foie)

Date de cette version :

**28/09/2023**

Date de dernière mise à jour à vérifier [www.tncd.org/www.snfge.org](http://www.tncd.org/www.snfge.org)

#### 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.



## Recommandations communes avec l'AFEF

**GROUPE DE TRAVAIL :** Jean-Frédéric BLANC (Bordeaux), coordonnateur, Anne Sophie BAUMANN (Nancy), Valérie BOIGE (Villejuif), Karim BOUDJEMA (Rennes), Mohamed BOUATTOUT (Clichy-la-Garenne), Gilles CREHANGE (Paris), Barbara DAUVOIS (Orléans), Thomas DECAENS (Grenoble), François DEWAELE (Nantes), Julien EDELINE (Rennes) Olivier FARGES (Clichy-la-Garenne), Boris GUIU (Montpellier), Antoine HOLLEBECQUE (Villejuif), Philippe MERLE (Lyon), Valérie PARADIS (Clichy-la-Garenne) Gaël ROTH (Grenoble), Isaac RUIZ (Créteil)

**RELECTEURS :** A ABERGEL (Clermont-Ferrand), T APARICIO (Paris), O BOUCHE (Reims), JP BRONOWICKI (Nancy), E BUC (Clermont-Ferrand), JF CADRANEL (Creil), T de BAERE (Villejuif), A HEURGUE (Reims), F HUGUET (Paris), A LANDAU (Dreux), M LAPEYRE (Toulouse), JY MABRUT (Lyon), B MENAHEM (Caen), I OLLIVIER-HOURNAUD (Caen), JM PERON (Toulouse), L QUINTANE (Valence), F DARLOY (Douai), JM REGIMBEAU (Amiens), C SILVAIN (Poitiers), B SUC (Toulouse)

### Comment citer ce chapitre

Blanc JF, Debaillon-Vesque A, Roth G, Barbare JC, Baumann AS, Boige V, Boudjema K, Bouattout M, Crehange G, Dauvois B, Decaens T, Dewaele F, Farges O, Guiu B, Hollebecque A, Merle P, Selves J, Aparicio T, Ruiz I, Bouché O ; Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) ; (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, AFEF, SIAD, SFR/FRI). Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2021 Mar;45(2):101590. doi: 10.1016/j.clinre.2020.101590. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33780876.

**Et mise à jour 2023 :** JF Blanc (Coordonnateur), AS Baumann , V Boige, K Boudjema, M Bouattout, G Crehange, B Dauvois, T Decaens, F Dewaele, J Edeline, O Farges, B Guiu, A Hollebecque, P Merle, V Paradis, Roth, I Ruiz. « Carcinome hépatocellulaire ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, septembre 2023, en ligne [<http://www.tncd.org>]

## 7.1. INTRODUCTION

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) se développe généralement sur une cirrhose (75 à 80 % des cas), plus rarement sur une hépatopathie chronique non cirrhotique, et exceptionnellement sur un foie sain. Dans les cas de CHC développés sur cirrhose, le pronostic et l'approche thérapeutique sont conditionnés à la fois par le stade du cancer et par la fonction hépatique. En France, l'incidence annuelle en 2018 était de 12,5/100000 chez l'homme et de 2,5/100000 chez la femme (rapport InVS 2020 <http://lesdonnees.e-cancer.fr/>). Comme dans d'autres pays occidentaux, une forte augmentation d'incidence a été observée au cours des 20 dernières années probablement due à plusieurs facteurs, notamment l'augmentation des cas liés au Virus de l'hépatite C (VHC), et aux stéatopathies métaboliques, l'amélioration des méthodes de diagnostic, ainsi qu'une meilleure prise en charge des autres complications de la cirrhose (Trinchet 2009). L'InVS et l'INCa ont estimé que le nombre de nouveaux cas de cancer primitif du foie en France était passé de 1800 en 1980 à 8723 en 2012 puis à 10580 en 2018.

Le dépistage du CHC chez les malades atteints de cirrhose CHILD A/B (ou CHILD C en attente de transplantation) par échographies semestrielles (Trinchet, Chaffaut et al. 2011, EASL 2018) sans dosage de l'alpha-fœtoprotéine, est recommandé par l'EASL. Le programme de dépistage permet de diagnostiquer le CHC à un stade accessible à un traitement à visée curative dans plus de 70 % des cas (EASL-EORTC 2012). Des études plus récentes ont également montré que le dépistage semestriel correctement réalisé chez les patients avec cirrhose virale permet d'améliorer significativement la survie globale des patients (cohorte française CIRVIR, Costentin, Layese 2018). La détection précoce permet un accès plus fréquent à des traitements à visée curative avec un rapport coût-efficacité très favorable (Cadier, Bulsei 2017).

## 7.2. DIAGNOSTIC - EXPLORATIONS PRE-THERAPEUTIQUES

### 7.2.1. Diagnostic

#### 7.2.1.1. Évaluation du foie non tumoral

- Le diagnostic de la cirrhose peut être fortement évoqué 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).
- En l'absence d'argument clinique, radiologique ou biologique pour une cirrhose, une biopsie du foie non tumoral est indispensable pour faire la preuve de la cirrhose ou d'une hépatopathie chronique sous-jacente. Elle permet en effet d'évaluer la sévérité de l'atteinte hépatique (activité) et aide à l'identification de son étiologie. La valeur des tests non invasifs de fibrose (Fibrotest®, Fibromètre®, Hepascore®, Fibroscan®) n'est pas établie en présence d'une tumeur hépatique.

### 7.2.1.2. Diagnostic du CHC

Le diagnostic du CHC est généralement envisagé suite à la découverte d'une lésion hépatique à l'échographie, ou à l'occasion de symptômes lorsque la tumeur est à un stade évolué. La **preuve histologique doit être la référence pour le diagnostic de CHC, sauf en cas de contre-indication à une biopsie per-cutanée**. Étant donné que plusieurs options thérapeutiques, y compris à visée curative, sont désormais disponibles, le recours systématique aux critères non invasifs expose au risque d'erreur diagnostique, en particulier pour les nodules de moins de 3 cm de diamètre (Compagnon, Grandadam et al. 2008). Des études indiquent par ailleurs que des cholangiocarcinomes intra-hépatiques (y compris pour des tailles de 2,0 à 3,5 cm) - qui partagent les principaux facteurs de risque de CHC - peuvent avoir une cinétique de rehaussement identique à celle des CHC aussi bien en TDM (Mendiratta-Lala, Park et al. 2016) qu'en IRM (Huang, Wu et al. 2016). Le diagnostic des petits nodules découverts lors de la surveillance des cirrhoses par échographie est souvent difficile ; la sensibilité des critères non invasifs est faible pour les tumeurs de moins de 10 mm (Lee, Lee et al. 2015) pour lesquelles le diagnostic de CHC ne peut être affirmé que dans environ un tiers des cas (Trinchet, Chaffaut et al. 2011).

**L'utilisation des critères non invasifs - valables uniquement en cas de cirrhose sous-jacente - doit se faire avec rigueur sur le plan technique et dans leur interprétation, en particulier en ce qui concerne les examens d'imagerie. Cette démarche nécessite une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). En l'absence de ces conditions, la biopsie est indispensable.**

Par ailleurs, le manque d'examen histologique pénalise la recherche dans la mesure où l'étude de la tumeur, de même celle du foie non tumoral, sont essentielles aux progrès des connaissances sur les mécanismes de carcinogenèse et la détermination de biomarqueurs pronostiques et prédictifs de la réponse aux traitements (intérêt des tumorothèques).

### 7.2.1.3. Examens

#### 7.2.1.3.1. Imagerie

La caractérisation du ou des nodule(s) repose sur l'examen de leur vascularisation. La standardisation de l'imagerie (technique et interprétation) est un enjeu important qui a conduit à la création du système LI-RADS (Liver Imaging Reporting and DataSystem) (Santillan, Cherniayk et al, 2017) définissant radiologiquement plusieurs catégories de nodules allant du nodule bénin au CHC. Les critères (CT/MRI LIRADSVR v2018, CT/MRI LI-RADSVR v2018 et gradés en 5 stades : 1 (définitivement bénin – en imagerie) au 5 (définitivement malin – en imagerie). <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/LI-RADS/LI-RADS-2018-Core.pdf?la=en>) qui prennent en compte le rehaussement à la phase artérielle, la taille tumorale, le lavage et la croissance sur des examens successifs améliorent le diagnostic en particulier pour les petits nodules. Il est à noter que si l'AASLD a adopté officiellement le système LI-RADS (Marrero JA, Kulik LM 2018), à ce stade l'EASL ne l'a pas encore fait. L'utilisation de ces critères doit être encouragée pour permettre une meilleure standardisation des comptes-rendus radiologiques et un suivi optimal des malades.

Il est important de souligner que les critères de diagnostic non invasifs utilisant LI-RADS n'ont été validés que dans les populations de patients atteints de cirrhose ou d'une infection chronique par le virus de l'Hépatite B (VHB). En dehors de ce cadre, les patients présentant des lésions hépatiques de fibrose sans cirrhose ou une maladie vasculaire du foie, doivent bénéficier d'une biopsie pour le diagnostic du CHC, même si une cinétique typique est présente (Mitchell DG, Bruix J, 2015).

- **Le scanner hélicoïdal et l'IRM** avec triple acquisition artérielle, portale et tardive sont les deux examens de référence ; le signe le plus évocateur de CHC est l'existence d'un nodule **hypervascularisé** au temps artériel précoce (**wash-in**) avec lavage (**wash-out** : hypodensité ou hypointensité par rapport au parenchyme hépatique non tumoral) à la phase portale ou à la phase tardive par rapport au parenchyme non-tumoral (EASL 2018) ; 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 légèrement supérieure au scanner en termes de sensibilité pour la détection et la caractérisation des nodules, permettant notamment de distinguer les nodules de régénération des nodules cancéreux (Colli, Fraquelli et al. 2006).
- **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, Gaiani et al. 2005). La cinétique du *wash-out* en échographie de contraste est d'autant plus lente que le CHC est bien différencié. Cependant, des cholangiocarcinomes peuvent avoir en échographie de contraste de type SonoVue une dynamique de remplissage et de lavage identiques à celle d'un CHC (Rimola, Forner et al. 2009). De ce fait, l'échographie avec produit de contraste n'est pas recommandée pour le diagnostic non invasif de CHC

Par ailleurs, l'échographie de contraste est peu accessible et 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. 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, Paradis et al. 2010).

- **Le TEP-scan au 18F-FDG et/ou à la choline** n'ont pas leur place dans le diagnostic du CHC. En effet, la captation du FDG-PET est observée dans moins de 40 % des cas (Chalaye, Costentin 2018) et la plupart des CHC bien différenciés sont négatifs. Un autre traceur, la 11C-choline, pourrait être utile pour détecter des tumeurs bien différenciées. Cependant, le taux global de détection de la TEP/CT est inférieur à celui de la TDM et de l'IRM (Chotipanich, Kunawudhi 2016).

#### 7.2.1.3.2 Ponction biopsie du foie tumoral

- **La biopsie est utile au diagnostic**

En l'absence de celle-ci, un pourcentage significatif de patients transplantés a été diagnostiqués « probablement atteints d'un CHC de moins de 2 cm », mais aucune tumeur n'a été retrouvée lors de l'analyse de l'explant hépatique (Compagnon, Grandadam et al. 2008). De façon générale la valeur prédictive positive des résultats d'imagerie est directement proportionnelle à la taille de la tumeur, avec une précision sensiblement plus faible pour les lésions plus proches du seuil de 1 cm (Roberts LR, 2018). Les critères secondaires parfois utilisés tels que le rehaussement concentrique progressif, le rehaussement périphérique à la phase artérielle sont associés à une tumeur maligne dans plus de 90 % des cas, mais seulement 36% sont des CHC. Il est donc recommandé de classer tous les cas présentant des caractéristiques douteuses dans la catégorie LR-M au lieu de LR-5 et de procéder à une biopsie pour établir un diagnostic définitif. (Fowler KJ, Tang AN 2018). La distinction précise des observations LR-5 et LR-M peut être difficile, en particulier pour les lecteurs non experts, ce qui peut conduire à un sur-diagnostic de CHC (Fowler KJ, Tang AN 2018).

Dans 10-15 % des cas le CHC est d'aspect infiltrant à l'imagerie sans lésion focale évidente). Une biopsie en foie tumoral et non tumoral est alors recommandée.

Par ailleurs, un certain nombre de nodules correspondent, après examen histologique, à des nodules bénins hépatocytaires (régénératifs ou non), à des hémangiomes, à des lésions malignes (cholangiocarcinomes ou tumeurs mixtes de type hépto-cholangiocarcinomes).

Enfin, la cirrhose peut être considérée comme un environnement pré-néoplasique dans lequel se développent des nodules cirrhotiques dont certains évoluent en nodules dysplasiques, avec un risque de transformation maligne allant d'environ 20% (nodules dysplasiques de bas grade de malignité) à 60 % (nodules dysplasiques de haut grade de malignité). Leur caractérisation et le diagnostic différentiel entre nodule dysplasique de haut grade et CHC bien différencié est possible par la biopsie en combinant une analyse histologique standard et une analyse immunohistochimique (Park YN. 2011 ; Di Tommaso L, Destro A, 2009). La caractérisation précise de ces nodules (de moins de 2 cm) est importante pour la prise en charge. La coexistence possible de nodules de CHC et de nodule de cholangiocarcinome sur foie cirrhotique peut conduire à réaliser des biopsies sur

plusieurs nodules chez le même patient si ceux-ci ont des comportements différents en imagerie.

- **La biopsie est utile pour la caractérisation des tumeurs à visée thérapeutique**

La caractérisation des tumeurs devient un élément indispensable pour la prise en charge. En effet, de plus en plus de données démontrent que les CHC présentent une grande hétérogénéité tant sur les plans histologiques que moléculaires, se répartissant en différents sous-types pathomoléculaires caractérisés par des anomalies génétiques et des profils d'expression génique qui permettent d'établir des classifications transcriptomiques du CHC (Zucman-Rossi, Villanueva et al. 2015). Récemment un groupe français a proposé une classification identifiant 6 sous-types basés sur des critères cliniques, histologiques, génétiques et moléculaires (Calderaro, Couchy et al. 2017). L'ensemble de ces connaissances permettront dans un futur proche un diagnostic plus précis ouvrant la voie à une stratégie thérapeutique personnalisée, adaptée à chaque groupe de patients. À l'heure actuelle, il semble judicieux que chaque patient potentiellement candidat à un traitement dispose d'un échantillon tant de la tumeur que du tissu hépatique non tumoral, afin d'anticiper les avancées futures dans ce domaine. La biopsie est également utile pour l'évaluation pronostique dans la mesure où le grade de différenciation tumorale est un facteur pronostique du CHC (Sia, Villanueva et al. 2017) et qu'il a été montré que les sous-types moléculaires (G1 à G6) identifiables sur l'histologie sont associés à des profils évolutifs différents (Calderaro, Couchy et al. 2017). Ainsi, le sous-type « macrotrabéculaire/massif » associé à des mutations *p53*, représentant environ 12% des CHC, est de mauvais pronostic (Ziol). Cependant, les classifications moléculaires ne sont pas actuellement utilisées en routine pour orienter les choix thérapeutiques.

- **Conditions techniques de réalisation et risques de la biopsie**

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, insuffisante en particulier pour le diagnostic différentiel avec les nodules dysplasiques reposant sur des critères architecturaux. Il est essentiel, de comparer des fragments de foie tumoral et non tumoral (Vullierme, Paradis et al. 2010).

La biopsie doit être faite au travers d'une épaisseur notable de parenchyme non tumoral et avec une protection du trajet pariétal (aiguille coaxiale). Cette technique limite le risque



d'essaimage sur le trajet de ponction (1,3% contre 3,1% sans protection) (Fotiadis N, De Paepe KN 2020). Du fait de ce risque, même mineur, lorsqu'une transplantation est envisagée, la biopsie ne doit pas être faite avant d'avoir contacté le centre référent même si la réalisation d'une biopsie ne semble pas affecter l'évolution oncologique des patients avec un CHC en indication de transplantation (Fuks, Cauchy et al. 2014).

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

- **Performances diagnostiques de la biopsie hépatique**

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, Vilana et al. 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. Parmi ceux-ci, la présence des mutations du promoteur de *TERT* permet d'affirmer que le nodule est déjà engagé dans le processus de malignité et doit être considéré comme un CHC (Nault JC, Martin Y 2020).

- **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 résultat non concluant ou discordant avec l'imagerie (par exemple description de tissu cirrhotique uniquement alors qu'il existe un nodule hyperartérialisé en imagerie), une deuxième biopsie est conseillée. Après deux biopsies négatives, 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.

#### 7.2.1.3.3. Marqueurs tumoraux

- Une élévation de l'alpha-fœtoprotéine (AFP), même supérieure à 400 ng/ml, n'est pas en elle-même assez spécifique pour poser le diagnostic de CHC celle-ci pouvant être

augmentée en cas de tumeurs germinales ou d'autres tumeurs digestives (Bruix and Sherman 2011, 2012). Un tel résultat doit néanmoins faire activement rechercher un CHC avec la réalisation d'une imagerie en coupes hépatique, notamment en contexte d'hépatopathie chronique.

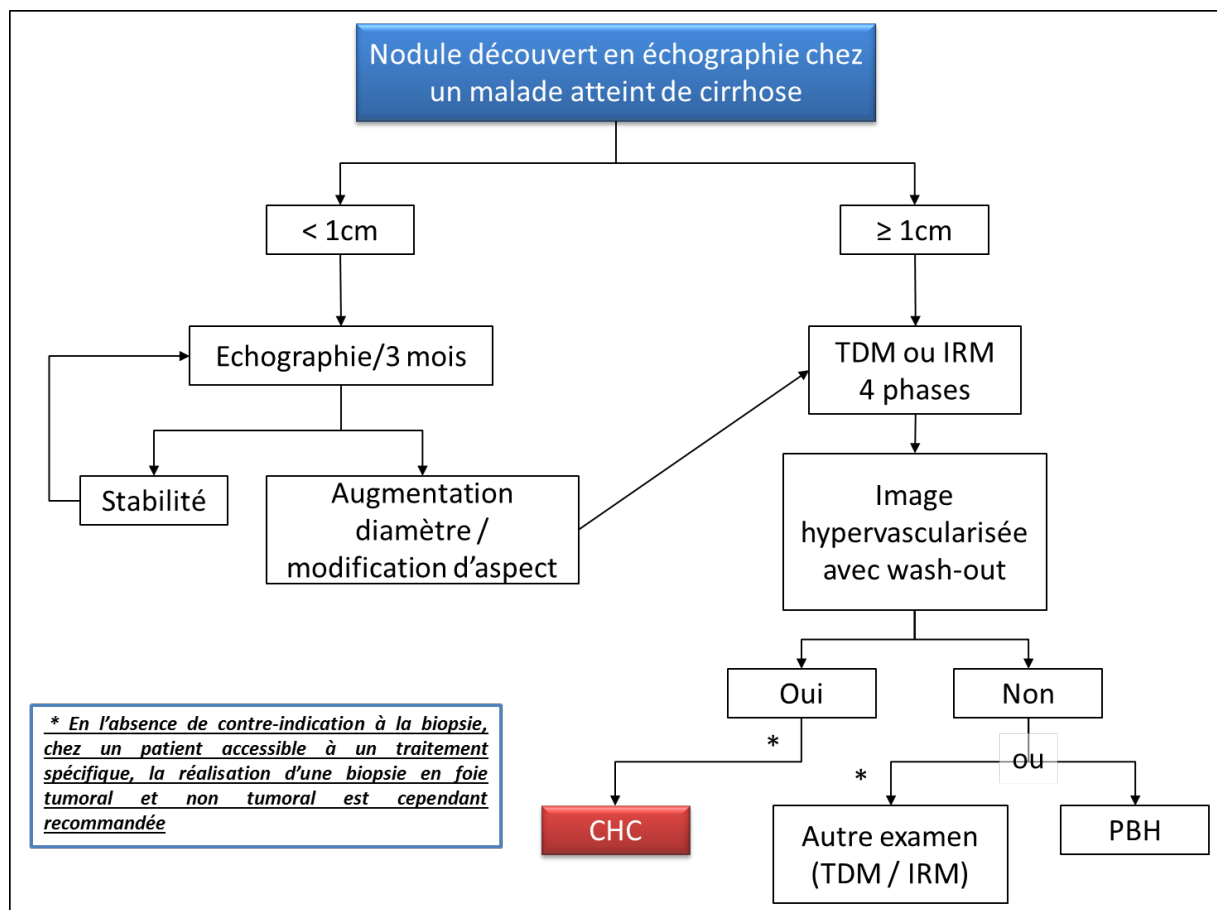
#### 7.2.1.4. Critères de diagnostic du CHC

#### REFERENCES

- **Analyse histologique** d'un fragment tumoral obtenu par ponction biopsie dirigée sous échographie ou scanner, comparée à un fragment de foie non tumoral prélevé simultanément (*niveau de recommandation : accord d'experts*).

#### OPTIONS

- Lorsqu'un nodule est détecté chez un patient atteint de cirrhose, l'utilisation de critères non invasifs est proposée, en particulier chez les patients non accessibles à la biopsie. Cependant, la validité de ces critères, qui ont été actualisés en 2018 en intégrant la classification LIRADS 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 ;
  - la validation du diagnostic non invasif 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 and Sherman 2011).
- Dans ces conditions, le diagnostic de CHC peut être retenu pour les nodules de plus de 1 cm de diamètre 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).
- Les nodules de moins de 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*).



## 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, Forner et al. 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 les classes B et C regroupent des malades et des tumeurs de pronostics différents. Chez les patients inclus dans les essais thérapeutiques en situation palliative, la classification du CLIP (*Cancer of the Liver Italian Program*) était la plus performante pour évaluer le pronostic des patients (Collette, Bonnetain et al. 2008).

En pratique, toutes les classifications ont en commun trois paramètres indispensables à la prise de décision thérapeutique : l'extension tumorale (nombre, taille des tumeurs, extension

vasculaire / extra-hépatique), l'état du foie sous-jacent (fonction hépatique, hypertension portale) et l'état général du patient.

#### 7.2.2.1. Bilan d'extension tumorale

Il comporte, outre l'examen **clinique et l'AFP** (intérêt dans le pronostic et le suivi), **une imagerie adaptée par IRM abdominale + scanner thoracique ou scanner thoraco-abdominal (avec injection de produit de contraste)**. L'imagerie correctement réalisée permet 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. Un scanner cérébral et une scintigraphie osseuse seront réalisés en cas de point d'appel clinique.

Certaines études ont évalué l'utilisation du **TEP-scan** (Sharma, Martin et al. 2013) avec de nouveaux traceurs telle que la choline qui semble améliorer la détection des lésions extra-hépatiques (Lopci, Torzilli et al. 2015) et pourrait modifier certains choix thérapeutiques (Chalaye, Costentin 2018). La captation du 18-FDG pourrait être associée à des formes histologiques de plus mauvais pronostic (HU S, 2023), à l'invasion tumorale (Hong, Suh 2016) et à un risque accru de récurrence post-opératoire (Lim C 2019). Le TEP-scan pourrait ainsi avoir une utilité dans la sélection des patients candidats à une résection ou une transplantation. Néanmoins, en l'absence d'études prospectives validant ces données, la réalisation d'un TEP-scan ne peut être recommandée de façon systématique (et ne doit pas retarder la prise en charge). Elle pourra être discutée au cas par cas en RCP spécialisée. L'étude prospective PET-HCC01, en cours en France (NCT03201380) a pour objectif d'évaluer l'impact de la TEP-FDG et choline sur les modifications de la prise en charge du CHC.

#### ESSAI CLINIQUE

- **PET HCC01** : étude prospective évaluant la combinaison des Tomographies par Émission de Positons au 18F-FDG et à la 18 F-Fluorocholine pour l'optimisation du staging et la modification du traitement chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC). Coordonnateur : Jean-Charles Nault

### 7.2.2.2. L'évaluation du foie non tumoral est essentielle

L'aspect histologique du foie non tumoral, incluant le **degré de l'atteinte en termes de fibrose**, doit être connue.

Un bilan étiologique de l'hépatopathie est également nécessaire, car les indications thérapeutiques peuvent varier en fonction de l'étiologie sous-jacente.

En cas de fibrose sévère (score F3) ou cirrhose (score F4), il est essentiel d'évaluer la sévérité de l'hépatopathie. Cela implique un bilan clinique, biologique (TP, albuminémie, bilirubinémie, ALAT/ASAT), détermination du score de Child-Pugh, détermination du score MELD (*Model for end-stage liver disease*), du score ALBI (Johnson PJ, Berhane S. 2015) et la recherche de signes d'hypertension portale. Lorsqu'une résection est envisagée, le volume de foie restant est évalué par volumétrie. D'autres analyses ne sont pas recommandées de façon systématique mais peuvent être faites au cas par cas avant résection chirurgicale (tests « fonctionnels » de type clairance du vert d'indocyanine), mesure de la pression portale par cathétérisme sus-hépatique...).

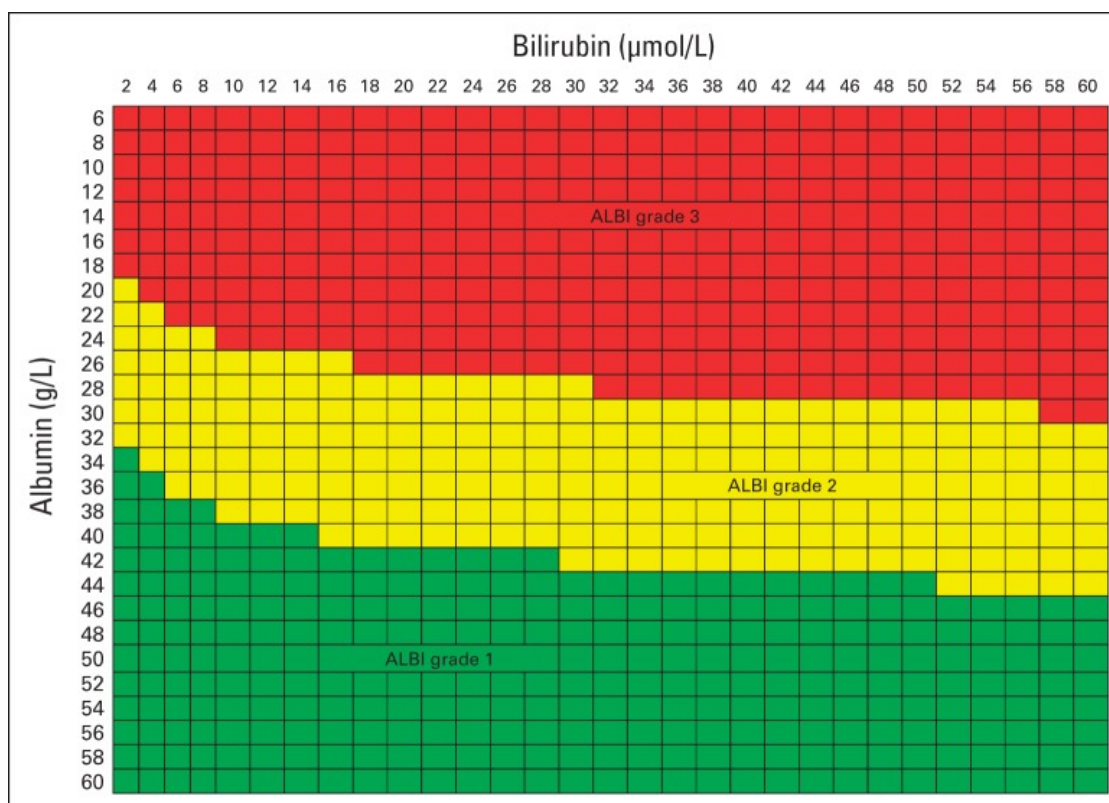
#### Score Child-Pugh

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

Model for End Stage Liver Disease (MELD) Score	
MELD =	$3,78 \times \log_e \text{ Bilirubinémie (mg/dL) } +$ $11,20 \times \log_e \text{ INR } +$ $9,57 \times \log_e \text{ créatinine sérique (mg/dL) } +$ $6,43 \text{ (constante pour l'étiologie hépatique)}$
Adresse du site de la Mayo Clinic: <a href="http://www.mayoclinic.org/meld/mayomodel6.html">http://www.mayoclinic.org/meld/mayomodel6.html</a>	

### Score Albi :

$(\log_{10}\text{bilirubine } (\mu\text{mol/L}) * 0,66) + (\text{Albumine } (\text{g/L}) * -0,085)$  (Johnson. J Clin Oncol 2015).



### 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 pré-opératoire en concertation avec l'anesthésiste (EFR, gazométrie, ECG, échocardiographie, scintigraphie myocardique...) doit être effectué si la chirurgie est envisagée.
- Si un traitement systémique est envisagé des contre-indications à l'immunothérapie et aux traitement anti-angiogéniques seront recherchées.

#### 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.
- d'avoir évalué l'état général du patient.

### 7.3. TRAITEMENT

#### 7.3.1. Traitements à visée curative

##### 7.3.1.1. Transplantation

Elle est indiquée chez les patients atteints de CHC sur cirrhose, et elle est considérée comme le traitement théorique « idéal » car traitant la tumeur et sa cause. L'indication consensuelle au niveau international est le CHC strictement localisé au foie, soit unique et mesurant de 2 à 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 hépatique, y compris segmentaire (= critères de Milan = « petit CHC ») (Mazzaferro , Regalia et al. 1996). 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 and Sherman 2005) ; (Clavien, Lesurtel et al. 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 1000 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 per-cutanée pour les CHC uniques. 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 » même s'il n'a pas été

trouvé de consensus international sur l'utilisation de ces critères étendus (Mehta N, Bhangui P et al. 2020). 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. Les critères d'attribution des greffons ont donc changé en 2013 avec l'adoption par l'Agence de la BioMédecine du score alpha-fœtoprotéine (AFP). En effet, il a été montré que jusqu'à un score de 2, les résultats de la greffe pour CHC sont excellents (Duvoux, Roudot-Thoraval et al. 2012). Ces résultats français ont été confirmés par une étude sud-américaine (Piñero, TisiBañaet al. 2016) et italienne (Notarpaolo, Layeseet al. 2017).

- **En pratique, 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.

- **En pratique, la plupart des centres décident soit d'effectuer un traitement d'attente par chimioembolisation (CE) artérielle ou par radiothérapie interne vectorisée, soit d'opter pour un « premier traitement curatif », résection ou destruction per-cutanée.**

Un *down-staging* par ces traitements ramène parfois dans les critères de transplantation des tumeurs initialement au-delà de ces critères conduisant à rediscuter une transplantation. Un essai de phase 2, bien qu'interrompu précocement montre clairement le bénéfice en terme de survie sans récurrence et de survie globale de la transplantation chez les patients initialement hors critères de Milan ayant pu être « downstagés » (Mazzaferro V, Citterio D, et al 2020). Il est donc capital de penser à la transplantation hépatique à chaque nouvelle évaluation tumorale des malades et de ne pas hésiter à demander un avis en centre de transplantation.

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 AFP élaboré par les centres de transplantation, réévalué tous les 3 mois en liste d'attente (cf. tableau)



- tumeur  $\leq 2$  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

Score Alpha-fœtoprotéine		
Paramètre	Classe	Score
Taille	$\leq 3$ cm	0
	3-6 cm	1
	$> 6$ cm	4
Nombre de nodules	$\leq 3$	0
	$> 4$	2
AFP (ng/ml)	$\leq 100$	0
	100-1 000	2
	$> 1\,000$	3

La TH avec donneur vivant pourrait être envisagée si le délai d'attente prévisible paraît excessif, mais sa place reste actuellement très marginale en France.

**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. De même, des malades initialement inéligibles qui le deviennent, doivent être adressés à un centre de transplantation.**

### 7.3.1.2. Résection

Pour les CHC sur cirrhose, elle est discutée chez les patients ayant une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et en tenant compte du degré d'hypertension portale (Bruix and Sherman 2005, Bruix and Sherman 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 and Sherman 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, Laurent et al. 2009) voire plus (Lim, Chow et al. 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, Farges et al. 1999, Delis, Bakoyiannis et al. 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, Lai et al. 2010). Cependant, dans cette situation, la chirurgie ne semble pas apporter de bénéfice en survie globale par rapport au sorafénib (Costentin C, Decaens T et al 2017).

Idéalement, la résection d'un CHC doit consister en une résection anatomique comportant des marges de 2 cm (Shi, Guo et al. 2007, Slim, Blay et al. 2009).

En l'absence de fibrose importante (< F3) du foie non tumoral, la résection est le traitement de référence, même pour les tumeurs volumineuses.

#### 7.3.1.3. Destruction per-cutanée

Cette méthode simple et habituellement bien tolérée, qui a l'avantage de préserver le parenchyme non tumoral, est une alternative à la chirurgie. 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 et des grosses voies biliaires.
- Une anastomose bilio-digestive ou une ascite importante sont des **contre-indications**.

Les durées de survie les plus longues sont observées chez les malades en rémission complète après traitement d'un CHC  $\leq 3$  cm de diamètre (Camma, Di Marco et al. 2005).

Il est admis qu'une destruction per-cutanée 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.

A ce jour, les données les plus nombreuses concernent la destruction par radiofréquence. Nous disposons ainsi de 6 études randomisées (Chen, Li et al. 2006, Lü, Kuang et al. 2006, Huang, Yan et al. 2010, Feng, Yan et al. 2012, Fang, Chen et al. 2014, Liu, Wang et al. 2016) et de 6 études rétrospectives (avec score de propension) ayant comparé la résection hépatique à la radiofréquence (Peng, Lin et al. 2012, Pompili, Saviano et al. 2013, Zhou, Lei et al. 2014, Kim, Shim et al. 2016, Liu, Hsu et al. 2016, Song, Wang et al. 2016). L'ensemble de ces études présente une puissance statistique limitée du fait d'effectifs de malades restreints. Parmi les études randomisées, seulement 2 études sont positives en survie globale et 3 en survie sans récurrence en faveur de la chirurgie. Parmi les études rétrospectives, 2 études sont positives en survie globale en faveur de la chirurgie et deux en survie sans récurrence en faveur de la chirurgie. La majorité des études montre un nombre de complications majeures significativement inférieur après la radiofréquence par rapport à la chirurgie.

Les deux techniques donnant des résultats équivalents pour les nodules de CHC  $< 3$  cm, le choix de la thérapeutique la plus adaptée au patient, doit se faire en tenant compte de la taille, de la localisation de la tumeur, du stade de l'hépatopathie sous-jacente, du projet thérapeutique global (attente de transplantation hépatique ou non...), de la disponibilité des outils, des techniques et de l'expérience des opérateurs (chirurgie et radiologie interventionnelle), ainsi que) et des souhaits du patient après une information éclairée des 2 options.

**D'autres techniques** de destruction per-cutanée sont disponibles :

- L'utilisation de **sondes multipolaires** permettrait de traiter de façon curative des tumeurs plus volumineuses, en particulier celles mesurant entre 3 et 5 cm et d'avoir un taux de récurrence local inférieur à la radiofréquence monopolaire (Seror, N'Kontchou et al. 2008) (Hocquelet, Aubé et al. 2017).

- La **destruction par micro-ondes** semble donner des résultats similaires à ceux obtenus par une ablathermie par radiofréquence selon une méta-analyse récente (Wicks JS, Dale BS et al.2023).
- **L'électroporation irréversible** est une technique non thermique qui pourrait trouver une place dans le traitement des tumeurs non ablatables par la chaleur (centrales proches du hile, contact avec structures digestives...) par son mode action intrinsèque. Mais plus de données sont nécessaires pour diffuser plus largement son utilisation.

#### 7.3.1.4. La 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 et 2 ans est entre 90 et 100 %, avec des taux de survie globale à 1 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 9Gy en fonction de la dose reçue par le foie non tumoral (Andolino, 2011 ; Kwon, 2010 ; Bujold, 2013).

Un essai randomisé de phase III a montré la non-infériorité d'une radiothérapie stéréotaxique à base de protons versus radiofréquence pour les récurrences de CHC de taille inférieure à 3 cm (Kim TH, Koh YH et al 2021).

Les résultats préliminaires d'un essai randomisé réalisé en Chine comparant radiofréquence et radiothérapie stéréotaxique pour des tumeurs de moins de 5 cm ont été présentés en 2023 (Zhang Y, XI M 2023). 166 patients ont été randomisés (83 dans chaque bras) avec des taux de contrôle local similaires à 1 an (88 % dans le groupe radiofréquence vs 94 % dans le groupe radiothérapie).

Une étude randomisée de phase III (Dawson LA, Winter KA 2023) a comparé chez les patients BCLC B ou C (82 %) - avec 74 % d'invasion portale VP3/4 et 4 % de métastases extra-hépatiques - un traitement par sorafénib versus radiothérapie stéréotaxique suivie par sorafénib. Cette étude a été clôturée prématurément du fait du changement de standard de traitement systémique en cours d'étude. La médiane de survie globale était

meilleure dans le bras radiothérapie stéréotaxique + sorafénib (15,8 vs 12,3 mois, HR 0,77,  $p=0,00554$ ) sans sur-toxicité significative. Cet essai suggère l'intérêt de la radiothérapie stéréotaxique, même en cas d'invasion vasculaire VP3-4, dans les BCLC B et C sous réserve de d'un bras contrôle par sorafénib sub-optimal à l'heure des immunothérapies.

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 intégré pour réaliser un *gating* respiratoire (synchronisation de la radiothérapie avec les mouvements respiratoires) ou du *tracking* hépatique (déplacement du faisceau en fonction des mouvements de la cible tumorale) pendant les séances. Ces méthodes permettent une meilleure tolérance en autorisant la respiration libre du patient, et peuvent ainsi être réalisées chez des patients plus fragiles notamment sur le plan cardio-respiratoire. Des systèmes de contention dédiés peuvent également être nécessaires.

La radiothérapie stéréotaxique est réservée aux patients avec CHC unique ou paucinodulaire non accessibles à la résection chirurgicale, à la transplantation et à l'ablation per-cutanée. Elle s'applique aux lésions < 10 cm, bien qu'au-delà de 5 cm, il semble exister un risque plus important d'hépatite radique.

### **Radiothérapie conformationnelle focalisée à haute dose ( $\leq 5$ 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, Mornex et al. 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 unique ou paucinodulaire < 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 des études de cohorte montraient l'importance de l'associer à la CE (Merle, 2014). La meilleure indication serait les CHC uniques de 4-10 cm non éligibles à la résection chirurgicale, la RFA ou la transplantation hépatique. La faisabilité doit être évaluée après réalisation d'un scanner de simulation. Récemment, l'intérêt d'associer radiothérapie et CE a été évalué dans une étude randomisée française, l'essai

TACERTE. Cette étude est négative, ne montrant pas de supériorité de l'association en comparaison avec la CE seule (Féray C, Campion L. 2023).

### **7.3.1.5. Traitement adjuvant**

#### **Traitement systémique**

Après un traitement à visée curative par résection ou destruction per-cutanée, il y a un risque élevé de récurrence locale (échec du traitement) ou à distance (nouveau CHC). Cela pose la question d'un traitement adjuvant. Plusieurs essais conduits en Asie (essentiellement sur des CHC développés sur cirrhose virale B) suggèrent l'intérêt d'une immunothérapie adoptive (Wang, Liu et al. 2016) mais cette stratégie reste difficile à mettre en place. Le sorafénib en traitement adjuvant après résection ou destruction per-cutanée a fait l'objet de plusieurs études dont une étude de phase III randomisée (Étude Storm) négative (Bruix, Takayama et al. 2015). Un traitement adjuvant par inhibiteur de tyrosine kinase ne peut pas être recommandé en traitement adjuvant (Bolondi, Gaiani et al. 2005, Bruix and Sherman 2005, Trinchet 2009, Bruix and Sherman 2011, 2012) Bruix, Takayama et al. 2015).

Plusieurs essais de phase III randomisés évaluent l'intérêt d'un traitement adjuvant par immunothérapie ou association immunothérapie - bévacizumab après résection ou destruction per-cutanée.

Les résultats de l'étude internationale de phase III IMbrave050 comparant après résection ou destruction per-cutanée l'association d'atézolizumab 1200 mg et bévacizumab 15 mg/kg toutes les 3 semaines pendant 1 an, à la surveillance active ont été communiqués en avril 2023 (Chow P ; Chen P 2023). Cette étude incluait des patients considérés comme à haut risque de récurrence après résection ((i)  $\leq 3$  tumeurs dont une  $> 5$  cm ou (ii)  $\geq 4$  tumeurs de moins de 5 cm ou (iii) présence d'invasion vasculaire et/ou d'une faible différenciation (grade 3-4)) ou des patients traités par radiofréquence ( $\leq 4$  tumeurs entre 2 et 5 cm). Cette étude comportait une majorité de patients asiatiques (83 %) avec hépatite B (62 %). Les tumeurs réséquées étaient le plus souvent uniques (90 %). 10% des patients ont reçu une chimio-embolisation adjuvante dans chaque bras. L'étude est positive pour son objectif principal de survie sans récurrence : 78 % vs 65 % à 1 an (HR 0,72

(0,56-0,93)  $p = 0,012$ ). Cependant, les courbes sans récurrence semblent se rapprocher après la fin de l'année de traitement, pour se rejoindre à environ 21 mois. Les données de survie globale ne sont pas analysables à la date de publication du fait d'un suivi médian court de 17,4 mois avec peu de décès ( $< 10\%$ ). Un suivi plus long avec des données de survie actualisées semble nécessaire pour bien mesurer l'effet de l'association atézolizumab-bévacizumab en situation adjuvante. Les résultats d'autres essais cliniques évaluant en situation adjuvante l'immunothérapie seule ou en association avec un anti-angiogéniques sont encore en attente.

### Traitement de l'hépatopathie sous-jacente

La prise en charge parallèle de l'hépatopathie chronique améliore son pronostic et pourrait réduire le risque de récurrence tumorale. Cette prise en charge concerne le traitement étiologique, les co-morbidités et, en cas de cirrhose, la prévention des complications de l'hypertension portale.

En 2016, une étude de cohorte rétrospective (Reig, Marino et al. 2016) a provoqué une controverse en suggérant un risque accru de récurrence de CHC chez les malades traités et guéris par les **nouveaux anti-viraux d'action-directe (AAD)**. Dans cette cohorte de 58 malades avec un suivi médian de 5,7 mois, 16 malades (27,6%) ont développé une récurrence. Suite à cette publication, différentes équipes ont rapportés leur expérience montrant des résultats discordants expliqués par des limites méthodologiques des différentes études. Cependant, dans l'analyse des trois cohortes françaises incluant plus de 6000 patients avec cirrhose virale C (HEPATHER, CirVir et Cupilt), il n'a pas été constaté d'augmentation du risque de récurrence de CHC après un traitement par AAD (ANRS, 2016) Ces résultats rassurants ont été confirmés par plusieurs autres cohortes de grande taille et une méta-analyse (Waziry R, Hajarizadeh B. 2017).

**L'administration des AAD** qui a été initialement priorisée chez des patients plus âgés, avec une fonction hépatique altérée et plus de comorbidités pourrait expliquer le risque plus élevé de développer un CHC au décours du traitement. Chez ces patients il est donc recommandé de réaliser une imagerie en coupe avant de mettre en place le traitement par AAD.

## 7.3.2. Traitements palliatifs

### 7.3.2.1. « Chimio » embolisation artérielle (CE)

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 and Bruix 2003, Bruix and Sherman 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, Bonnetain et al. 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 ou B7, asymptomatiques et en bon état général (OMS 0) » (Bruix and Sherman 2005, 2012). Les obstructions tumorales portales non tronculaires (stade C de la classification BCLC) ne représentent pas une contre-indication absolue à la chimioembolisation, néanmoins les résultats dans cette situation sont décevants, avec un risque élevé d'échec du traitement et un bénéfice non démontré par rapport au traitement systémique.

Plusieurs scores ont été développés pour aider à identifier les bons candidats à la CE. Aucun n'est clairement validé et consensuel, mais certains critères utilisés dans ces scores sont associés à une faible efficacité de la CE tels que le caractère hypovasculaire et/ou infiltratif, la taille maximale des lésions (> 7-10 cm), le caractère multinodulaire (plus de sept nodules), l'élévation de l'AFP ou de la CRP. Chez ces patients, le choix entre CE et le traitement systémique peut être guidé par ces scores.

- **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.** Néanmoins, l'attitude actuelle dans la plupart des centres est de privilégier des CE sélectives ou hyper-sélectives permettant une épargne plus importante du parenchyme non tumoral, ce qui est en accord avec les recommandations de l'ESMO 2018 (Vogel A, Cervantes A 2019). 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, Boitard et al. 2007). Il pourrait s'agir d'une option pour des CHC de petite taille en cas d'impossibilité du traitement chirurgical ou percutané, même si les résultats dans cette situation sont inférieurs à ceux attendus après destruction per-cutanée (Hocquelet, Seror et al. 2016). Pour être réalisable la CE hypersélective doit s'adresser à une tumeur mono- ou pauci pédiculée, étant donc plus souvent périphérique que centro-hépatique, et d'une taille inférieure à 7-10 cm. L'état du foie non tumoral ne semble pas être un facteur limitant dans ce cas 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.

- **D'autres modalités de CE utilisant des microsphères** chargées de cytotoxiques sont disponibles ; elles ont l'avantage d'une meilleure standardisation de la technique, mais, bien qu'un meilleur profil pharmacocinétique systémique du cytotoxique ait été constaté, leur supériorité sur la CE conventionnelle n'a pas été démontrée en termes de survie (Lammer, Malagari et al. 2010). Les billes chargées présentent par ailleurs une toxicité hépato-biliaire supérieure au lipiodol sur le foie non tumoral (Guiu, Deschamps et al. 2012, Monnier, Giui et al. 2017).
- Il existe un rationnel scientifique en faveur de **l'association de la CE avec des anti-angiogéniques et/ou des immunothérapies**. Cependant une telle association, avec le Sorafénib (Lencioni R 2012) ou le Brivanib (Kudo M 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. La place de l'association de la CE avec une immunothérapie seule ou en association avec un anti-angiogénique est actuellement évaluée dans des études de phase III telle que EMERALD-1 étudiant l'intérêt du durvalumab en induction suivi de durvalumab +/- bévacizumab post-CE (NCT03778957).
- Compte tenu de la disponibilité de plusieurs thérapies systémiques efficaces, le choix du bon moment pour passer de la CE au traitement systémique est crucial. La poursuite d'un traitement inefficace par CE peut en effet être délétère en retardant voire empêchant l'utilisation de traitements systémiques en cas de dégradation de la fonction hépatique. L'échec de la CE peut être défini par l'apparition d'une invasion macrovasculaire, d'une dissémination extra-hépatique, ou de façon moins consensuelle par une augmentation de l'AFP après CE, l'absence de réponse radiologique objective après deux CE ou l'apparition de nouvelles lésions dans le

territoire traité moins de six mois après la réalisation de la CE. La CE doit être également considérée comme en échec en cas de décompensation hépatique secondaire, et le passage aux traitements systémiques doit être discutés en cas de récupération de la fonction hépatique.

### **7.3.2.2. La radiothérapie interne sélective (Radioembolisation)**

Ce traitement consiste en l'injection intra-artérielle hépatique de microsphères porteuses d'un radioisotope (Yttrium-90 (Y90) ou Holium-166 (Ho166)), associant une embolisation et une radiothérapie « interne » par rayonnement  $\beta^-$ . Il existe plusieurs produits : produits basés sur l'Yttrium-90 (avec billes de verre -Theraspheres®- ou billes de résine -SIRSPHERES®), ou produits basés sur l'Holium-166 (Quiremspheres®). Il est inutile d'isoler le patient en chambre plombée après la procédure en cas d'utilisation d'Y90, mais l'utilisation d'une chambre plombée est nécessaire avec l'Holium-166. En l'absence de réel effet d'embolisation (justifiant d'utiliser le terme de radiothérapie interne sélective (RIS) plutôt que le terme radioembolisation), l'existence d'une extension vasculaire portale n'est pas une contre-indication au traitement. La RIS a été testée dans différents stades de la maladie.

#### ***En situation précoce (BCLC A)***

Cette approche est apparue après la description de traitements hypersélectifs, appelés « segmentectomie radique » (Vouche M, Habib A 2014). Le principe est la concentration de l'irradiation dans un ou deux segments, permettant une forte dose tumorale, sans crainte de toxicité sur le foie sain car la majeure partie du parenchyme est épargnée. Les résultats ont été confirmés dans une série rétrospective multicentrique rassemblant 162 patients qui avaient un CHC unique de 8cm ou moins, avec un traitement lobaire ou sélectif (étude LEGACY, Salem R, Johnson GE 2021). Avec un suivi médian de 29,9 mois, le taux de réponse mRECIST était de 88,3 % sur la lésion traitée et de 86,4 %. Le taux de contrôle local était de 100 % à 2 ans, et la survie à 3 ans de 86,6 %. Ces chiffres ont fait évoquer par les auteurs des résultats potentiellement similaires aux traitements curateurs (ablation, résection), bien que du fait des difficultés d'évaluation locale un suivi plus prolongé est nécessaire pour l'affirmer. Des études anatomopathologiques chez des patients secondairement réséqués ou transplantés ont montré des taux de réponse complète histologiques élevés lorsque la dose à la tumeur était supérieure à certains seuils (53% si >190Gy, 75% si >500Gy dans une étude avec microsphères de verre, (Toskich B, Vidal LL

2021). Ces résultats peuvent faire discuter la place de la RIS comme une option de traitement au stade A de la classification BCLC en cas de contre-indication à la résection ou à une ablation per-cutanée.

### ***En comparaison à la CE (BCLC A et B)***

Plusieurs études ont comparé la CE et la RIS. Dans les 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, Lewandowski et al. 2011). Dans deux études rétrospectives comparatives, la RIS permettait un temps à progression supérieur à la CE pour un taux de complications moindre, mais sans différence de survie globale (Hilgard, Hamami et al. 2010, Salem, Lewandowski et al. 2011). Ces études ont permis de définir les contre-indications au traitement (Child-Pugh>7, hyperbilirubinémie>35 µmol/L, l'ascite clinique, l'existence d'un shunt extra hépatique non accessible à l'embolisation) et les mauvaises indications (envahissement hépatique majeur >50 %, maladie extra-hépatique significative, thrombose portale tronculaire).

Deux études prospectives randomisées monocentriques de faible effectif ont suggéré une supériorité de la RIS par rapport à la CE. Dans l'étude PREMIERE, avec une majorité de patients BCLC A (n=45, Salem R, Gordon AC 2016), la RIS montrait une amélioration du temps jusqu'à progression (Hazard Ratio de 0,122; IC95% : 0,027–0,557; P=0,007), sans bénéfice sur la survie globale. Dans l'étude TRACE, avec une majorité des patients BCLC B (n=72 (Dhondt E, Lambert B 2022)), la RIS montrait une amélioration du temps jusqu'à progression (HR=0,29; IC95%: 0,14-0,60; P<0,001) et également en survie globale (HR=0,48; IC95%: 0,28-0,82; P=0,006), avec une toxicité similaire. L'amélioration du temps à progression a un intérêt particulier dans le contexte d'attente de transplantation hépatique. Ces études relancent le débat de l'avantage de la technique en comparaison avec la CE, même si des essais de plus forts effectifs semblent importants pour confirmer les résultats.

### ***En comparaison ou en association avec les traitements systémiques (BCLC B et C)***

Trois essais de phase III randomisés ont évalué la RIS chez des patients ayant échappé à la CE et en indication théorique de traitement par sorafénib.

- **L'essai français SARAH** (Vilgrain, Pereira et al. 2017) comparant la RIS au traitement par sorafénib a inclus 459 patients. L'objectif principal de l'étude (amélioration de la survie globale) n'était pas atteint (8 mois pour le bras RIS vs 9,9 mois pour le bras sorafénib, HR = 1,15 (IC 95 % : 0,94-1,41) Log-rank p = 0,18). De même il n'existait pas d'amélioration de la survie sans progression (4,1 vs 3,7 mois, p=0,256, HR = 1,03 (IC 95% : 0,85-1,25) Log-rank P = 0,76). Même si les effets indésirables - notamment fatigue et diarrhée - sont moins fréquents dans le groupe RIS (76 % versus 94 %) et que l'analyse de la qualité de vie en faveur de ce groupe, cette étude négative ne permet pas de positionner définitivement la RIS comme une alternative au traitement par sorafénib.
- **L'essai SIRveNIB** (Chow, Ghandi. 2018) est un essai similaire dans sa conception à l'essai SARAH, mené en Asie. 360 patients (182 Y90, 178 sorafénib) ont été inclus dont 30,6 % avec présence d'une thrombose portale. Cette étude est aussi négative, avec un critère de jugement principal de survie globale de 8,8 mois dans le groupe RIS versus 10,0 mois dans le bras sorafénib (HR 1,1), mois) et une survie sans progression de 5,8 vs 5,1 mois (HR 0,89).
- **L'essai SORAMIC** (Ricke, Sangro 2018) a inclus 424 patients atteints d'un CHC inopérable qui ont été randomisés pour recevoir un traitement par RIS avec des microsphères de résine d'yttrium-90 (SIR-Sphères®) et Sorafénib ou du Sorafénib seul. La médiane de survie globale était de 12,1 mois dans le bras radioembolisation + sorafénib (n = 216) et à 11,5 mois dans le bras sorafénib (n = 208) ce qui n'était pas significatif.

A la suite de ces résultats négatifs, de nouvelles études ont été mises en place avec pour but de mieux sélectionner les patients candidats à ce type de traitement et d'optimiser la dose de radioactivité administrée à la tumeur en réalisant une dosimétrie personnalisée visant à délivrer au moins 205 Gy à la tumeur (avec les microsphères de verre) et vérifiant la couverture complète de la masse tumorale, inclus l'éventuel thrombus, et gardant au moins 30 % de foie non traité (réserve hépatique). Dans l'étude randomisée de phase 2 DOSISPHERE (Garin, Tselikas et al 2021) s'intéressant aux CHC avec une lésion cible > 7 cm, accessibles à un traitement unilobaire et utilisant les microsphères de verre (Theraspheres®), l'objectif d'une dose tumorale > 205 Gy améliorait le taux de réponse, le taux de résection secondaire et la survie globale (médiane de 26 6 vs 10 7 mois, p=0,0096). L'analyse rétrospective des résultats de SARAH en fonction de la dosimétrie reproduit des

résultats similaires avec un seuil de 100 Gy (microsphères de résine, SIRsphere®) (Hermann AL, Dieudonné A et al 2020). Les résultats sont encourageants et ont conduit à des recommandations précises de réalisation technique du traitement permettant d'améliorer significativement les résultats (Salem R, Padia SA et al 2019). Néanmoins, des études prospectives et comparatives de phase 3 restent nécessaires pour positionner la place de la RIS par rapport aux traitements systémiques actuels d'immunothérapie.

Enfin, il existe un rationnel pour l'association de la RIS avec l'immunothérapie. Des premiers essais de phase 1/2 ont montré la faisabilité mais il n'existe pas d'étude randomisée à l'heure actuelle permettant de mieux préciser l'articulation entre la RIS et l'immunothérapie en situation avancée.

La place de la RIS dans la stratégie thérapeutique n'est pas formellement définie ; néanmoins malgré les résultats négatifs il existe des arguments, sur des études rétrospectives, pour un bénéfice de la RIS chez les patients avec envahissement vasculaire (n'atteignant pas le tronc porte) (Edeline, Crouzet L et al 2016). De ce fait, l'HAS a autorisé en 2018 l'utilisation des microsphères chargées à l'Yttrium-90 TheraSphere® "dans les carcinomes hépatocellulaires de stade BCLC B/C, avec thrombose portale, chez des patients ayant un état général conservé, une fonction hépatique préservée et qui ne sont pas éligibles ou en échec au sorafénib". Les indications devront donc être discutées au cas par cas en RCP spécialisée et pourront prendre en compte des critères de qualité de vie. Si une RIS est envisagée, une dosimétrie personnalisée cherchant à obtenir une dose seuil délivrée à la tumeur suffisante (205 Gy si sphères de verre, 100 Gy si sphères de résine) doit être utilisée tout en préservant au moins 30 % de réserve hépatique.

### **7.3.2.3. Traitements médicamenteux**

#### **Traitement de première ligne**

#### **Association atézolizumab-bévacizumab**

Les résultats de l'étude de phase III IMbrave 150 comparant l'association de l'atézolizumab 1200 mg toutes les 3 semaines (immunothérapie anti-PD-L1) et du bévacizumab 15 mg/kg toutes les 3 semaines (anticorps monoclonal ciblant le VEGF) au traitement par sorafénib ont très publiés en 2020 (Finn R, Qin S et al, 2020) avec une

mise à jour en janvier 2021 (Finn R, Qin S et al, 2021). Les patients inclus avaient un état général conservé (OMS 0/1) et un score de CHILD A. L'association montre un bénéfice significatif en survie globale (19,2 vs 13,4 mois, HR : 0,66,  $p < 0.0009$ ), en survie sans progression (6,9 contre 4,3 mois, HR : 0,65,  $p=0.0001$ ) en taux de réponse selon RECIST 1.1 (30 vs 11 %,  $p < 0.001\%$ ). Le pourcentage d'effets indésirables de grade 3-4 imputables au traitement était similaire entre les 2 bras (43 vs 46 %), néanmoins les effets indésirables imputables à la combinaison expérimentale (HTA, protéinurie, cytolyse) ayant un impact moindre sur la qualité de vie, le temps à détérioration de la qualité de vie était significativement allongé par l'association atézolizumab-bévacizumab. L'analyse des résultats met en exergue un risque accru de saignement par hypertension portale sous bévacizumab (11% vs 2% de saignement par rupture de varices œsophagiennes). Ce risque hémorragique semble supérieur en données de vraie vie avec 14% d'évènements hémorragiques dans la cohorte rétrospective de 216 patients avec CHC avancé traité par atézolizumab-bévacizumab de d'Alessio et al (d'Alessio Hepatology 2020). Un bilan endoscopique est donc justifié avant la mise en route de ce traitement et une prévention efficace de la rupture des varices doit être instaurée, dans l'idéal par bêta-bloquants.

## Cœur

L'association a obtenu une AMM en France en 2021 dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur uniquement chez les patients avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), un score ECOG 0 ou 1, et non éligibles aux traitements loco-régionaux ou en échec à l'un de ces traitements.

### **Association durvalumab-trémélimumab**

L'étude HIMALAYA publiée en juin 2012 (Abou-Alfa GK ; Lau G 2022) est un essai randomisé de phase III comparant en première ligne de traitement le sorafénib (389 patients) au schéma STRIDE (393 patients) associant une injection unique initiale de trémélimumab à la dose de 300 mg (anti-CTLA4) et des injections de durvalumab à la dose de 1500 mg (anti-PDL1) toutes les 4 semaines jusqu'à progression ou intolérance. Les patients inclus étaient en bon état général (OMS 0/1) avec une fonction hépatique préservée (CHILD A, 50 % ALBI 1). L'invasion tronculaire portale (VP4) était un critère d'exclusion. Une infection virale B ou C était présente dans 30 et 37 % des cas

respectivement. L'étude est positive dans son objectif principal avec une amélioration significative de la survie globale (16,4 vs 13,8 mois, HR 0,78 (0,65-0,92)). Les taux de survie à 24 mois (40,5 % vs 32,6 %), 36 mois (30,7 vs 20,2 %) et 48 mois (25,2 vs 15,1 %) étaient également augmentés. La médiane de survie sans progression n'était pas différente entre les deux groupes. Le pourcentage d'effets indésirables de grade 3-4 était similaire dans les deux groupes (50 % pour le schéma Stride, 52,4 % pour le sorafénib). Les taux de réponse étaient de 20,1% dans le bras bi-immunothérapie vs 5,1 % dans le bras sorafénib. On note 35,8 % d'effets immunomédiés dont 12,7 % de grade 3-4 conduisant à un traitement par corticostéroïdes dans 20 % des cas et un arrêt du traitement dans 5,7 % des cas. Aucun cas de rupture de varice œsophagienne n'a été rapporté pendant l'étude. Enfin, l'association durvalumab-trémélimumab était associée à une détérioration plus tardive de la qualité de vie.

L'association durvalumab-trémélimumab est accessible dans le cadre d'un accès précoce depuis avril 2023 en traitement de première ligne chez des patients avec fonction hépatique préservée (CHILD A) non éligibles aux traitements loco-régionaux ou en échec de ces traitements (avec une restriction dans le cadre de l'accès précoce aux patients non éligibles à l'association atezolizumab-bévacizumab).

### **Les inhibiteurs de tyrosine kinase**

- **Sorafénib**

L'essai randomisé de phase 3 SHARP (N inclus = 602), comparant sorafénib et placebo chez des malades atteints de CHC évolué, montrait 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 avec un taux de réponse tumorale faible selon les critères RECIST 1.1 % (réponses partielles : 2,3 %). Des effets indésirables sévères (grade  $\geq 3$ ) étaient observés chez 8% des malades traités (diarrhée et syndrome mains-pieds) (Llovet, Ricci et al. 2008). Des résultats identiques ont été constatés dans un essai de phase III avec les mêmes critères d'inclusion dans la zone Asie-Pacifique (Cheng, King et al. 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, Barbare et al. 2008). Cette recommandation a été reprise par la commission de transparence de la HAS en 2008. Plus récemment l'étude de phase II prodige 21 comparant chez les patients CHILD B un traitement par sorafénib vs soins de support a confirmé l'absence de bénéfice d'un traitement par sorafénib en cas de cirrhose CHILD-Pugh B8/9 et un bénéfice modeste en cas de score B7 (Blanc, Khemissa 2021). Chez ces patients la décision de traitement par sorafénib doit être prise après discussion du rapport bénéfice/risque en tenant compte de l'état général du patient et des comorbidités.

- **Lenvatinib**

Le lenvatinib (un inhibiteur des récepteurs 1 à 3 du VEGF, des récepteurs 1 à 4 du FGF, du récepteur  $\alpha$  du PDGF, de RET et de KIT) a montré une efficacité équivalente à celle du sorafénib (Kudo, Finn 2018) dans une étude de phase III de non-infériorité chez des patients avec un CHC au stade B ou C de la classification BCLC, un stade A de Child-Pugh, et un indice ECOG PS  $\leq 1$ . La SG médiane dans le bras lenvatinib était non inférieure à celle du bras sorafénib avec respectivement 13,6 vs 12,3 mois (HR 0,92). La durée médiane du traitement était de 5,7 mois pour le lenvatinib et de 3,7 mois (0,1-38,7) pour le sorafénib. La survie sans progression médiane (7,4 vs 3,7 mois) était significativement augmentée dans le bras lenvatinib (HR 0.66,  $p < 0.0001$ ) ainsi que le taux de réponse objective selon les critères RECIST modifiés (24 % vs 9 %,  $p < 0.0001$ ). Les effets indésirables les plus courants pour le lenvatinib étaient l'hypertension (42 %), la diarrhée (39 %), la diminution de l'appétit (34 %), la perte de poids (31 %) et la fatigue (30 %). Le lenvatinib est donc une alternative au sorafénib en traitement de première ligne. Une extension d'AMM européenne a été obtenue en 2018 mais le remboursement dans l'indication de CHC n'a pas été accordé en France.

- **Donafénib**

Une étude de phase II/III réalisée en Chine, versus sorafénib chez des patients avec score de CHILD  $\leq 7$ , et présentée à l'ASCO 2020 montre un bénéfice de cet inhibiteur



multicible de tyrosine kinase avec une amélioration de la survie globale (121 vs 10,,3 mois, HR 0,831,  $p = 0,0363$ ) sans différence en taux de réponse et survie sans progression (Feng B, Shukui Q. et al. 2020). On ne dispose pas de données de phase III sur une population occidentale.

- **D'autres inhibiteurs de tyrosine kinase** ont été étudiés en traitement de première ligne du CHC en phase II et III sans efficacité supérieure ou équivalente à celle du sorafénib en phase II ou III, que ce soit en comparaison directe au sorafénib pour le sunitinib ou le brivanib (Johnson, Qin et al. 2013) ou en association avec une thérapie ciblée (erlotinib) ou une chimiothérapie (étude Gonext/PRODIGE 10).

### **Immunothérapie en monothérapie**

Trois études de phase III randomisées ont évalué l'intérêt d'une immunothérapie en monothérapie versus sorafénib en traitement de première ligne de CHC chez des patients avec fonction hépatique préservée (CHILD A) et état général conservé (OMS 0-1).

- L'essai CheckMate 459 a étudié le nivolumab (anti-PD1) (Yau T, Park JW 2022). Cette étude de supériorité est négative dans son objectif principal avec une médiane de survie à 16.4 mois pour le bras nivolumab contre 14.7 mois pour le bras sorafénib (HR 0.85 (0.72-1.02),  $p=0.075$ ). La survie sans progression n'était pas non plus significativement différente. Les taux de réponse étaient de 15 % dans le bras nivolumab vs 7 % sous sorafénib.
- L'essai HIMALAYA comportait un bras durvalumab en monothérapie (anti-PDL1) comparé au sorafénib avec un objectif de non-infériorité (Abou-Alfa GK ; Lau G 2022). Cette étude est positive sur son objectif principal en survie globale de 16,6 mois dans le bras durvalumab vs 13,8 mois (HR 0,86 (0,73-1,03)). Le taux de réponse était de 17 % vs 5.1 % pour le sorafénib. Les effets secondaires immunomédiés étaient moins fréquents qu'avec l'association durvalumab-trémélimumab 16,5 vs 35.8 %, dont 6,4 vs 12.6 % de grade 3-4, 9,5 vs 20,1 % d'utilisation de corticoïdes et 2,6 vs 5,7 % d'arrêt de traitement.
- L'essai Rationale-301 étudiant le tislelizumab (anti-PD1) est positive pour son objectif principal de non-infériorité en survie globale (15,9 mois pour le tislelizumab

vs 14,1 mois pour le sorafénib HR 0,85 (0,712-1,019)) (Qin S, Kudo M 2022). Le taux de réponse sous tislelizumab était de 14,3 % vs 5,4 % sous sorafénib. On notait 17 % d'effets indésirables immunomédiés dont 12 % ayant nécessité un traitement par corticoïdes.

## **Combinaison d'immunothérapie et d'inhibiteurs de tyrosine-kinases**

Plusieurs études de phase III ont comparé l'association d'inhibiteurs de tyrosine kinase et d'immunothérapie vs sorafénib ou lenvatinib en première ligne chez des patients en bon état général (OMS 0-1) et avec une fonction hépatique préservée (CHILD A.)

- Cabozantinib-atézolizumab (COSMIC 312). Cette étude de phase III a inclus 432 patients traités par cabozantinib (40mg/j) et atézolizumab 1200 mg IV toutes les trois semaines et 217 patients traités par sorafénib avec un co-objectif principal : survie globale et survie sans progression (Kelley RK, Rimassa L 2022). La survie sans progression était améliorée dans le bras cabozantinib-atézolizumab (6,8 vs 4,2 mois HR 0,63 (0,44-0,91)) ainsi que le taux de réponse (13 % vs 5 %) mais sans bénéfice en survie globale (15,4 vs 15,5 mois HR 0,90 (0,69-1,18)). Les effets secondaires de grade 3-4 étaient plus fréquents dans le groupe atézolizumab-cabozantinib (64 % vs 46 %).
- Lenvatinib–pembrolizumab (LEAP 002). Après une étude de phase I encourageante cette association (lenvatinib 8 ou 12 mg selon le poids – pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines) a été comparée chez 295 patients au lenvatinib (8 ou 12 mg selon le poids) en monothérapie (399 patients). Même si les résultats de la phase I ont été confirmés avec une médiane de survie supérieure à 20 mois dans le bras lenvatinib (21,2 mois), cette étude est négative, avec une médiane de survie élevée dans le bras lenvatinib (19 mois, HR 0,84 (0,708-0,997, p= 0,0227 pour un seuil de significativité à 0,0185). La survie sans progression n'était pas non plus significativement améliorée. Le taux de réponse selon les critères RECIST était de 26,1 % pour la combinaison vs 17,5 % pour le lenvatinib. Le taux d'effets secondaires de grade 3-5 était de 62,2 % pour la combinaison vs 57,5% pour le lenvatinib.

- Rivoceranib-camrelizumab. Cette étude comportant une majorité de patients asiatiques (82,7 %) avec infection virale B (75 %) a comparé l'association rivoceranib (inhibiteur et tyrosine kinase plus spécifique du VEGFR2, donné à 250 mg/j) et camrelizumab (anti-PD1 200 mg toutes les 2 semaines) au sorafénib (Qin S, Chan LS 2022). L'étude est positive pour ses 2 co-objectifs principaux : la survie sans progression (5,6 vs 3,7 mois HR 0,52 (0,41-0,65)  $p < 0,0001$ ) et la survie globale (22,1 mois vs 15,2 mois HR 0,62 (0,49-0,8)  $p < 0,0001$ ). Les taux de réponse étaient de 25,4 % pour la combinaison vs 5,9 % pour le sorafénib selon les critères RECIST 1.1. Les effets secondaires de grade 3-4 étaient plus fréquents avec la combinaison (80,5 % vs 52 %). La transposabilité de ces résultats à la population non asiatique reste cependant incertaine.

## Traitement de seconde ligne

Aucune donnée d'essai clinique prospectif post première ligne avec immunothérapie n'est disponible.

Par contre, plusieurs essais cliniques de phase II et III ont évalué l'intérêt d'un traitement de seconde ligne après échec (ou intolérance) du sorafénib. Ces études ont testé - contre placebo - des inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant les voies du VEGF, de l'EGF et c-met, des anticorps monoclonaux (anti-VEGF) et des immunothérapies. A ce jour, quatre études de phase III sont positives après échec (progression ou intolérance) du sorafénib :

- **Régorafénib**

L'étude RESORCE (Bruix, Qin et al. 2017) randomisée contre placebo, en double aveugle a montré une efficacité du régorafénib (un inhibiteur de VEGFR1-3, c-Kit, TIE-2, PDGFR- $\beta$ , FGFR-1, RAF-1, BRAF, p38) à la dose de 160 mg/jour trois semaines sur quatre, chez des patients CHILDA après progression sous sorafénib. Le régorafénib augmente significativement la survie globale par rapport au placebo (10,6 versus 7,8 mois). Les principaux effets indésirables sont représentés par l'hypertension artérielle le syndrome pied-main et la diarrhée. Le régorafénib est donc un traitement validé de seconde ligne après échec du sorafénib chez des patients ayant une fonction hépatique préservée (CHILDA) et sans intolérance préalable au sorafénib.

- **Cabozantinib**

Les résultats de l'étude CELESTIAL (Abou-Alfa, Meyer, 2018) de phase III randomisée et randomisée en double aveugle comparant le cabozantinib au placebo en deuxième ou troisième ligne ont été publiés en juillet 2018. Les patients en bon état (PS 0-1), présentant une fonction hépatique préservée (CHILD A) et un échec (progression ou intolérance) sous sorafénib ont été inclus. La survie globale médiane était de 10,2 mois avec le cabozantinib contre 8 mois avec le placebo (HR 0,76). La survie sans progression était de 5,2 mois avec le cabozantinib comparativement à 1,9 mois avec le placebo (HR 0,44). Les principaux effets indésirables sont représentés par le syndrome pied-main, la diarrhée, l'hypertension artérielle et l'asthénie. Le cabozantinib peut donc être utilisé en traitement de seconde ligne après échec du sorafénib (progression ou intolérance).

- **Ramucirumab**

Le ramucirumab est un anticorps humanisé inhibant l'activation des ligands du récepteur VEGF-2, testé dans le traitement de deuxième ligne du CHC dans une étude de phase III randomisée versus placebo (étude REACH) (Zhu, Park et al. 2015). Bien que la survie globale médiane n'était pas augmentée de façon significative par rapport au placebo (9,2 vs 7,6 mois), un bénéfice significatif était observé dans le sous-groupe prédéfini de patients présentant une AFP > 400 ng /ml. Une deuxième étude de phase III (REACH-2) spécifiquement dédiée aux patients présentant une AFP > 400 a donc été conduite (Zhu, Kang, 2019) et a montré une amélioration significative de ; la survie globale (SG médiane de 8,5 vs 7,3 mois ; HR 0,710) et de la survie sans progression avec le ramucirumab. L'analyse poolée des études REACH2 et REACH (avec patients ayant une AFP > 400) confirment ces résultats (Zhu, Finn 2018) et montrent que le profil de tolérance du ramucirumab semble être meilleur que celui des inhibiteurs de la tyrosine kinase avec un délai avant détérioration clinique augmenté chez les patients recevant le ramucirumab (Zhu, Finn 2018). Le ramucirumab n'a pas reçu d'extension d'AMM en France.

- **Apatinib**

Cet inhibiteur du VEGF-R2 a été étudié à la dose de 750 mg/j en phase III versus placebo réalisée en Chine en seconde ligne (après échec du sorafénib ou de traitements à base d'oxaliplatine) chez des patients CHILD ≤ ou B7. La survie médiane était significativement allongée dans le bras apatinib (8,7 vs 6,8 mois, HR 0,785 p=0,0476) (Li, Quin et al 2020).

Il n'existe pas de données sur l'efficacité de ce traitement dans une population occidentale.

- **Pembrolizumab**

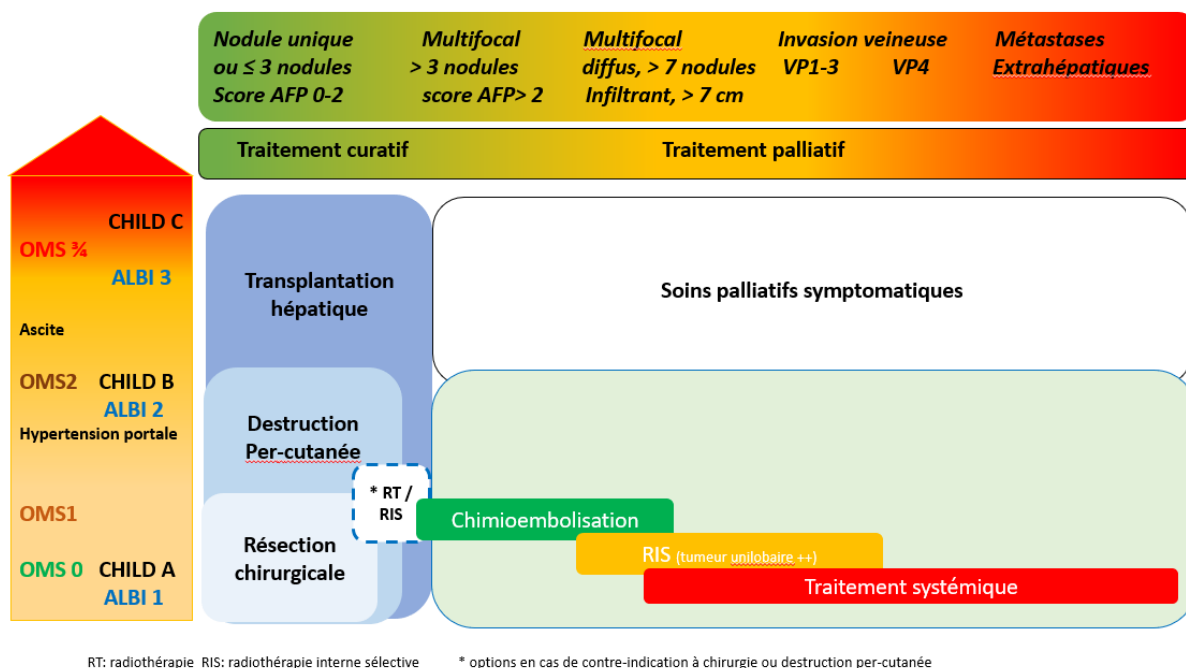
L'intérêt du pembrolizumab après échec du sorafénib a été évalué versus placebo dans deux études de phase III randomisées : une en population majoritairement non asiatique à 75 % (Finn RS, Ryoo BY 2020) et une en population asiatique (Qin S, Chen Z 2022). La première étude est négative pour son objectif principal avec une médiane de survie de 13,9 mois pour le pembrolizumab versus 10,6 mois pour le placebo (HR 0,78 (0,611-0,998)). La survie sans progression était de 3 mois pour le pembrolizumab vs 2,8 mois pour le placebo et le taux de réponse de 18,4 % vs 4,4 % pour le placebo. L'étude en population asiatique est par contre positive avec une amélioration significative de la survie globale (14,6 vs 13,0 mois; HR 0,79 (0,63-0,99) p = 0,0180) et de la survie sans progression (2,6 vs 2,3 mois; HR 0,74; (0,60-0,92) p = 0,0032). Le taux de réponse était de 12,7 % vs 1,3 % dans le groupe placebo.

### **7.3.3. Indications thérapeutiques**

#### **7.3.3.1. 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 per-cutanée et traitements loco-régionaux sont limitées aux malades en bon état général (OMS 0-1) et celles des traitements systémiques aux malades en état général « conservé » (OMS  $\leq$  2). Un diagramme d'aide à la décision thérapeutique prenant en compte ces différents paramètres est proposé.

## Diagramme d'aide à la décision thérapeutique



En pratique, en RCP, la stratégie thérapeutique est orientée par le bilan d'extension et le score de CHILD.

Trois situations sont schématiquement possibles :

- CHC sans extension vasculaire ou extra-hépatique avec un score AFP < 2 et/ou entrant dans les classiques critères de Milan (« petits CHC ») :** un traitement curatif doit être envisagé de principe. Le choix du traitement est influencé par le score de CHILD.
- En cas d'extension vasculaire macroscopique segmentaire ou tronculaire et/ou d'extension extra-hépatique** un traitement palliatif doit être envisagé et discuté selon le score de CHILD et le statut de performance OMS.
- Dans certains cas, chez les malades Child-Pugh A, l'option curative ou palliative peut ne pas être évidente** et justifier la discussion du dossier en RCP de recours afin de bénéficier, en particulier, de l'expertise d'équipes de transplantation, et de radiologie interventionnelle (*niveau de recommandation : accord d'experts*). Il s'agit par exemple des patients avec nodule unique volumineux relevant éventuellement d'une résection ou d'un traitement endovasculaire, ou de malades avec CHC multifocal au-delà des critères de transplantation mais pouvant bénéficier d'une stratégie de *down-staging*.

#### 7.3.3.1.1. CHC accessible à un traitement curatif

**Il s'agit des CHC qui sont potentiellement éligibles à une transplantation hépatique (d'emblée ou après *down-staging* efficace), définis par un score AFP < 2 et incluant le groupe des CHC entrant dans les critères de Milan.**

##### **7.3.3.1.1.1. 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, refus ou non compliance du patient.

##### **7.3.3.1.1.1.1. En l'absence de contre-indication à la TH :**

## **REFERENCES**

- **Référer à un centre de transplantation (*niveau de recommandation : grade B*).**
- **Discussion d'un traitement local ou loco-régional dit d'attente** (résection hépatique, destruction per-cutanée, chimioembolisation, radiothérapie interne sélective)). Selon les équipes, **trois OPTIONS** peuvent être discutées :
  - a) mise sur liste sans traitement d'attente si le délai d'attente prévisible est court
  - b) **traitement local et inscription sur liste d'attente**
  - c) **traitement local à visée curative** (destruction per-cutanée ou résection), puis **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*).

### 7.3.3.1.1.1.2. En présence de contre-indication à la TH :

#### REFERENCES

- Discussion entre résection et destruction per-cutanée, (*niveau de recommandation : grade B*).
- En cas de contre-indication à la résection ou à une destruction per-cutanée, discussion de **radiothérapie stéréotaxique** dans un centre régional de référence (*niveau de recommandation : grade B*) ou de **chimioembolisation hypersélective** (*avis d'experts*) ou de **radiothérapie interne sélective** (*niveau de recommandation : grade C*)

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

Critères permettant de choisir entre destruction percutanée et résection chirurgicale en cas de petit carcinome hépatocellulaire			
		Destruction percutanée	Résection
Nombre et taille des nodules tumoraux	Nodule unique	≤ 3 cm	3 à 5 cm
	≥ 2 nodules	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 <sup>a</sup>	Excellente <sup>b</sup>
Hypertension portale		Oui	Non
<sup>a</sup> Malades appartenant principalement à la classe A de Child-Pugh. <sup>b</sup> Critères à définir.			

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

#### REFERENCES

- Pas de traitement néo-adjuvant hors essai clinique (*niveau de recommandation : grade C*)



- **Pas de traitement adjuvant recommandé à ce jour (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 d'une hypertension portale cliniquement significative et mise en place si nécessaire d'un traitement par carvedilol.

## ESSAIS CLINIQUES

- **AB-LATE 02** : Atézolizumab néoadjuvant et atézolizumab + bévacicumab en adjuvant après ablation percutanée par radiofréquence de CHC : essai de phase II randomisé multicentrique. Coordonateur : Boris Guiu (Montpellier)  
<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04727307>
- **Étude LENVABLA** : étude de phase 2, évaluant le lenvatinib en situation néoadjuvante et adjuvante, chez des patients ayant un carcinome hépatocellulaire de stade BCLC de mauvais pronostic traité par ablation percutanée à visée curative. Coordonateur : Pierre Nahon (APHP)  
<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques/Etudes-cliniques/Etude-LENVABLA-etude-de-phase-2-evaluant-le-lenvatinib-dans-le-traitement-neo-adjuvant-et-adjuvant-chez-des-patients-ayant-un-carcinome-hepatocellulaire-de-stade-BCLC-de-mauvais-pronostic-traite-par-ablation-percutanee-a-visee-curative>
- La liste des essais de traitement adjuvant est disponible sur le site de l'INCa :  
<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques>

### 7.3.3.1.1.2. Cirrhose Child-Pugh B et C

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

## REFERENCES

- **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 per-cutanée** pour les malades avec un score  $\leq 7$  de Child-Pugh  $\leq B7$  en l'absence d'ascite importante (*niveau de recommandation : grade C*).
- Lorsqu'un traitement étiologique est possible (sevrage alcoolique, éradication virale C, contrôle de la réplication virale B...), la cirrhose peut s'améliorer et la discussion thérapeutique vis-à-vis du CHC peut être réévaluée.

### 7.3.3.1.2. CHC non curable

#### 7.3.3.1.2.1. Cirrhose Child-Pugh A

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

## REFERENCE

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

## OPTIONS

- Certaines caractéristiques tumorales (grande taille ( $> 7-10$  cm), nombre de lésions ( $> 7$  nodules), caractère infiltrant/hypovasculaire) rendent certains patients mauvais candidats à la chimio-embolisation. Ces patients pourraient être **orientés préférentiellement vers des traitements systémiques (avis d'experts) ou vers les essais cliniques dédiés**. (<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques>)
- **La radiothérapie interne sélective** peut être discutée – en particulier - en cas de tumeur volumineuse ou infiltrante/hypovasculaire, unilobaire en fonction des résultats de la dosimétrie (*niveau de recommandation grade C*).

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

**Traitement de première ligne**

**REFERENCES**

- **Atézolizumab (1200 mg) et bévacicumab (15 mg/kg)** toutes les 3 semaines (*niveau de recommandation : grade A*).
- **Trémélimumab 300 mg J1 - durvalumab 1500 mg** toutes les 4 semaines (*niveau de recommandation : grade A*).
- **Si contre-indication ou sur-risque** hémorragique, rénal, cardiovasculaire pressenti sous bévacicumab, privilégier l'association tremelimumab-durvalumab
- **Si contre-indication à l'immunothérapie**
  - **Sorafénib** : 800mg par jour en deux prises en continu (*niveau de recommandation : grade A*).
  - **Lenvatinib** : 12 mg par jour si > 60 kg et 8 mg par jour si poids < 60 kg (*niveau de recommandation : grade A / en attente de remboursement*). Son utilisation en cas d'intolérance (toxicité grade 3-4) non contrôlable précoce au sorafénib pourra être discutée

**OPTION**

- **Radioembolisation** : en cas de CHC avec invasion vasculaire macroscopique portale sans atteinte tronculaire (< VP4) chez les patients OMS 0-1, avec une fonction hépatique préservée et en l'absence de localisation extra-hépatique après évaluation dosimétrique (*niveau de recommandation : grade C*).

**ESSAIS CLINIQUES**

La liste des essais cliniques disponibles en traitement de première ligne est disponible sur le site de l'INCa : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais->

- Ipilimumab with atezolizumab-bevacizumab-bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma : The PRODIGE 81-FFCD 2101-TRIPLET-HCC trial. Coordonnateur : P Merle (Lyon)  
[https://ramdam.ffcd.fr/CUSTOM/GED/20230104/24498\\_160448.pdf](https://ramdam.ffcd.fr/CUSTOM/GED/20230104/24498_160448.pdf)
- ABE-LIVER : Ezurpimtrostat Autophagy Inhibitor in Association With Atezolizumab-Bevacizumab in First Line Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma (Phase II). Coordonnateur : G Roth (CHU Grenoble)  
<http://hector-essais-cliniques.fr/essais-clinique/2994>
- Evaluation of the Interest to Combine a CD4 Th1-inducer Cancer Vaccine Derived From Telomerase and Atézolizumab Plus Bévacicizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma (TERTIO) (Phase II) Coordonnateur : C Borg (CHU Besancon)  
<http://hector-essais-cliniques.fr/essais-clinique/2853>

## Traitement de deuxième ligne

**Les données dont on dispose en seconde ligne reposent sur les études post-sorafénib. Aucune donnée n'est disponible en seconde ligne après utilisation d'une immunothérapie en première ligne**

## REFERENCES

### Après traitement par sorafénib :

- **Régorafenib** à 160mg/jour trois semaines sur 4 (**niveau de recommandation : grade A**) : chez des patients ayant une fonction hépatique préservée (CHILD A), un index OMS <2, progressifs (et non intolérants) sous sorafénib.
- **Cabozantinib** : 60 mg/jour en continu (**niveau de recommandation : grade A**). Le cabozantinib peut être utilisé après échec du sorafénib en deuxième ou troisième ligne et chez les patients intolérants au sorafénib.

### Après traitement par immunothérapie en première ligne :

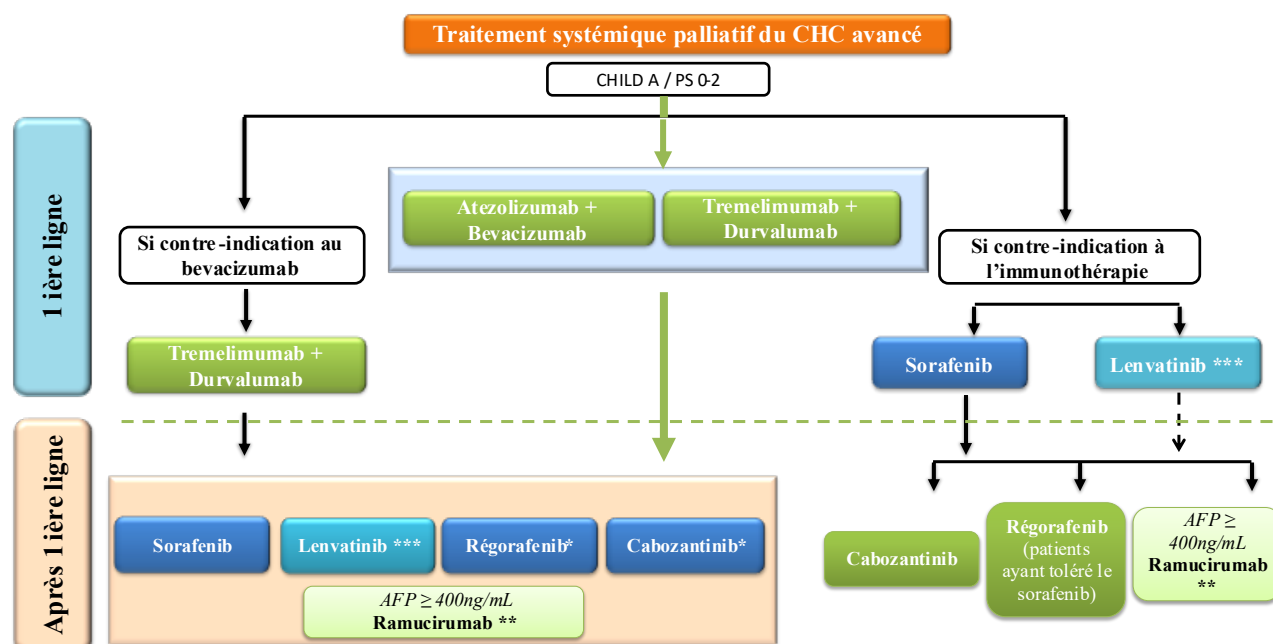
- Inhibiteur de tyrosine kinases : sorafenib, lenvatinib, regorafenib, cabozantinib (**avis d'experts**)
- Le régorafenib et le cabozantinib ont une indication post-sorafénib selon leur libellé d'AMM en France.

## OPTION

- **Radioembolisation** : chez des patients en échec du sorafénib, OMS 0-1, avec une fonction hépatique préservée en l'absence d'évolution extra-hépatique (*niveau de recommandation grade C*).

## ESSAIS CLINIQUES

- La liste des essais cliniques disponibles en traitement de seconde ligne est disponible sur le site de l'INCA : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques>



\* Libellé d'AMM: traitement après échec du sorafénib

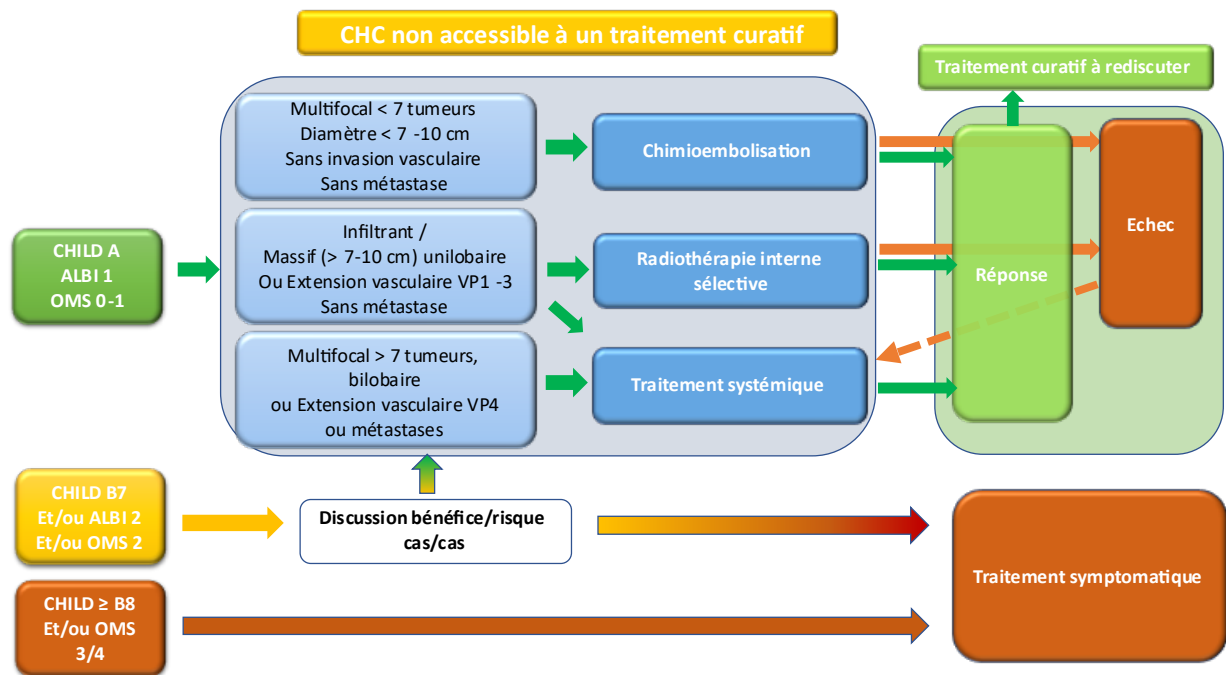
\*\* Pas d'AMM dans l'indication CHC en France

\*\*\* Pas de remboursement dans l'indication CHC en France

### 7.3.3.1.2.2. Cirrhose Child-Pugh B ou C

## REFERENCE

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



### 7.3.3.2. CHC sur foie non cirrhotique

#### REFERENCE

- **Réséction (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'experts)

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.

**REFERENCE** pas de référence

**OPTIONS** (*avis d'experts*)

- **L'IRM** - non irradiant - est la modalité de choix pour la surveillance post-thérapeutique du foie. Lorsque l'IRM n'est pas disponible, un **scanner hépatique injecté** 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, Di Bisceglie et al. 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 les poumons) sont les plus fréquemment atteints lors d'une récurrence.
- Les modalités de surveillance pourront être adaptées selon le risque individuel de récurrence (taille et nombre de tumeurs, envahissement vasculaire, degré de différenciation tumorale, 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

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

#### 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 per-cutanée

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 à 3 ans puis semestriel. En l'absence de consensus, et compte-tenu des contraintes d'accessibilité aux équipements de radiologie, 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 (ou à défaut TDM) hépatique à M1 puis IRM (ou à défaut TDM) hépatique et échographie du foie par un opérateur entraîné en alternance tous les 3 mois pendant 2 (à 3) ans.

## 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) Échographie hépatique tous les 6 mois à vie.

### 7.4.4. Après radiothérapie stéréotaxique ou de conformation

Une IRM est souhaitable.

- 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 viable 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 percutanée (*avis d'experts*).

### 7.4.5. Après chimioembolisation (*avis d'experts*)

- Contrôle 4 à 6 semaines après une séance.
- Evaluation clinique et biologique (tests hépatiques et AFP).
- IRM hépatique (+ scanner sans injection en cas de chimioembolisation lipiodolée) ou TDM triphasique à défaut.
- Étant 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 Après Radiothérapie Interne Sélective

### Une IRM est souhaitable

- 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 viable 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 percutanée (**avis d'experts**).

## 7.4.7. En cas de traitement systémique (*avis d'experts*)

- Une surveillance clinique + biologie (test hépatiques et AFP) est recommandée tous les mois.
- **Imagerie tous les 2 à 3 mois** par TDM thoraco-abdomino-pelviennne triphasique ou association IRM hépatique avec injection de produit de contraste et scanner thoracique.
- En cas de progression sous immunothérapie, une imagerie en coupe à 1 mois est conseillée pour confirmer la progression.

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

Liés à l'intoxication alcoolo-tabagique éventuelle.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, Cicin I, Merle P, Chen Y, Park JW, Blanc JF, Bolondi L, Klumpen HJ, Chan SL, Zagonel V, Pressiani T, Ryu MH, Venook AP, Hessel C, Borgman-Hagey AE, Schwab G, Kelley RK. (2018). "Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma". N Engl J Med. 2018 Jul 5;379(1):54-63.
2. Abou-Alfa GK; Lau G; Kudo M, Chan SL. Trémélimumab Plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evid 2022; 1 (8). <https://doi.org/10.1056/EVIDoA2100070>
3. 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.

4. ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma (ANRS CO22 HEPATHER, CO12 CirVir and CO23 CUPILT cohorts) (2016). "Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts". *J Hepatol*. 2016 Oct;65(4):734-40.
5. Blanc JF, Khemissa F, Bronowicki JP, Monterymard C, Perarnau JM, Bourgeois V, Obled S, Abdelghani MB, Mabile-Archambeaud I, Faroux R, Seitz JF, Locher C, Senellart H, Villing AL, Audemar F, Costentin C, Deplanque G, Manfredi S, Edeline J; PRODIGE 21 collaborators. Phase 2 trial comparing sorafénib, pravastatin, their combination or supportive care in HCC with Child-Pugh B cirrhosis. *Hepatol Int*. 2021 Feb;15(1):93-104.
6. Boige, V., J. C. Barbare and O. Rosmorduc (2008). "[Use of sorafénib (Nexavar) in the treatment of hepatocellular carcinoma: PRODIGE AFEF recommendations]". *Gastroenterol Clin Biol*32(1 Pt. 1): 3-7.
7. Bolondi, L., S. Gaiani, N. Celli, R. Golfieri, W. F. Grigioni, S. Leoni, A. M. Venturi and F. Piscaglia (2005). "Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma." *Hepatology*42(1): 27-34.
8. Bruix, J. and M. Sherman (2005). "Management of hepatocellular carcinoma." *Hepatology*42(5): 1208-1236.
9. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M, Cai J, Poon RT, Han KH, Tak WY, Lee HC, Song T, Roayaie S, Bolondi L, Lee KS, Makuuchi M, Souza F, Berre MA, Meinhardt G, Llovet JM; **STORM** investigators (2015). Adjuvant sorafénib for **hepatocellular carcinoma** after resection or ablation (**STORM**): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. Oct;16(13):1344-54..
10. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, Yokosuka O, Rosmorduc O, Breder V, Gerolami R, Masi G, Ross PJ, Song T, Bronowicki JP, Ollivier-Hourmand I, Kudo M, Cheng AL, Llovet JM, Finn RS, LeBerre MA, Baumhauer A, Meinhardt G, Han G; RESORCE Investigators (2017). Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafénib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. Jan 7;389(10064):56-66
11. Cadier B, Bulsei J, Nahon P, Seror O, Laurent A, Rosa I, Layese R, Costentin C, Cagnot C, Durand-Zaleski I, Chevreul K; ANRS CO12 CirVir and CHANGH groups (2017). "Early detection and curative treatment of hepatocellular carcinoma: A cost-effectiveness analysis in France and in the United States". *Hepatology*.
12. Apr;65(4):1237-1248..
13. Calderaro J, Couchy G, Imbeaud S, Amaddeo G, Letouzé E, Blanc JF, Laurent C, Hajji Y, Azoulay D, Bioulac-Sage P, Nault JC, Zucman-Rossi J (2017). "Histological subtypes of hepatocellular carcinoma are related to gene mutations and molecular tumour classification". *J Hepatol*. Oct;67(4):727-738.
14. Camma, C., V. Di Marco, A. Orlando, L. Sandonato, A. Casaril, P. Parisi, S. Alizzi, E. Sciarrino, R. Virdone, S. Pardo, D. Di Bona, A. Licata, F. Latteri, G. Cabibbo, G. Montalto, M. A. Latteri, N. Nicoli and A. Craxi (2005). "Treatment of hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis with radio-frequency thermal ablation (RFTA): a prospective study." *J Hepatol*42(4): 535-540.
15. Chalaye J, Costentin CE, Luciani A, Amaddeo G, Ganne-Carrié N, Baranes L, Allaire M, Calderaro J, Azoulay D, Nahon P, Seror O, Mallat A, Soussan M, Duvoux C, Itti E, Nault JC (2018). "Positron emission tomography/computed tomography with 18F-fluorocholine improve tumor staging and treatment allocation in patients with hepatocellular carcinoma". *J Hepatol*. Aug;69(2):336-344.

16. Chen, M. S., J. Q. Li, Y. Zheng, R. P. Guo, H. H. Liang, Y. Q. Zhang, X. J. Lin and W. Y. Lau (2006). "A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma." Ann Surg**243**(3): 321-328.
17. Cheng A.L., R.S. Finn, S.Qin, K-H.Han, K.Ikeda, F.Piscaglia, A.D. Baron, J.W. Park, G.Han, J.Jassem, J.F. Blanc, A.Vogel, D.Komov, T.R.J. Evans, C. López-López, C.E. Dutcus, M. Ren, S.Kraljevic, T.Tamai, M.Kudo. (2017) Phase III trial of lenvatinib (LEN) vs sorafénib (SOR) in first-line treatment of patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC).Journal of Clinical Oncology **35**, (15)\_suppl 4001-4001.
18. Cherqui, D., A. Laurent, N. Mocellin, C. Tayar, A. Luciani, J. T. Van Nhieu, T. Decaens, M. Hurtova, R. Memeo, A. Mallat and C. Duvoux (2009). "Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma: long-term survival and role of secondary liver transplantation." Ann Surg**250**(5): 738-746.
19. Cho, Y. K., J. K. Kim, M. Y. Kim, H. Rhim and J. K. Han (2009). "Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies." Hepatology**49**(2): 453-459.
20. Chotipanich C, Kunawudhi A, Promteangtrong C, Tungsuppawattanakit P, Sricharunrat T, Wongsap P (2016). "Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma Using C11 Choline PET/CT: Comparison with F18 FDG, ContrastEnhanced MRI and MDCT." Asian Pac J Cancer Prev;17(7):3569-73.
21. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, Khin MW, Khasbazar A, Ong J, Choo SP, Cheow PC, Chotipanich C, Lim K, Lesmana LA, Manuaba TW, Yoong BK, Raj A, Law CS, Cua IHY, Lobo RR, Teh CSC, Kim YH, Jong YW, Han HS, Bae SH, Yoon HK, Lee RC, Hung CF, Peng CY, Liang PC, Bartlett A, Kok KY, Thng CH, Low AS, Goh ASW, Tay KH, Lo RHG, Goh BKP, Ng DCE, Lekurwale G, Liew WM, Gebisi V, Mak KSW, Soo KC; Asia-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group. (2018) SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafénib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma." J Clin Oncol. 36(19):1913-1921.
22. Chow P; Chen P; Cheng AL; Kaseb AO, Kudo M et al. IMbrave050: Phase 3 study of adjuvant atézolizumab + bévacicumab + bevacizumab versus active surveillance in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) at high risk of disease. AACR 2023, Cancer Res (2023) 83 (8 Supplement): abstract CT003
23. Clavien, P. A., M. Lesurtel, P. M. Bossuyt, G. J. Gores, B. Langer and A. Perrier (2012). "Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report." Lancet Oncol**13**(1): e11-22.
24. Collette, S., F. Bonnetain, X. Paoletti, M. Doffoel, O. Bouche, J. L. Raoul, P. Rougier, F. Masskouri, L. Bedenne and J. C. Barbare (2008). "Prognosis of advanced hepatocellular carcinoma: comparison of three staging systems in two French clinical trials." Ann Oncol**19**(6): 1117-1126.
25. Colli, A., M. Fraquelli, G. Casazza, S. Massironi, A. Colucci, D. Conte and P. Duca (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.
26. Compagnon, P., S. Grandadam, R. Lorho, B. Turlin, C. Camus, Y. Jianrong, F. Laine, B. Meunier, Y. Deugnier and K. Boudjema (2008). "Liver transplantation for hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy." Transplantation**86**(8): 1068-1076.
27. Costentin CE, Layese R, Bourcier V, Cagnot C, Marcellin P, Guyader D, Pol S, Larrey D, De Lédinghen V, Ouzan D, Zoulim F, Roulot D, Tran A, Bronowicki JP, Zarski JP, Riachi G,

- Calès P, Péron JM, Alric L, Bourlière M, Mathurin P, Blanc JF, Abergel A, Serfaty L, Mallat A, Grangé JD, Attali P, Bacq Y, Wartelle C, Dao T, Thabut D, Pilette C, Silvain C, Christidis C, Nguyen-Khac E, Bernard-Chabert B, Zucman D, Di Martino V, Sutton A, Letouzé E, Imbeaud S, Zucman-Rossi J, Audureau E, Roudot-Thoraval F, Nahon P; ANRS CO12 CirVir Group (2018). "Compliance With Hepatocellular Carcinoma Surveillance Guidelines Associated With Increased Lead-Time Adjusted Survival of Patients With Compensated Viral Cirrhosis: A Multi-Center Cohort Study". *Gastroenterology*. 2018 Aug;155(2):431-442.
28. Costentin CE, Decaens T, Laurent A, Nault JC, Paule B, Letoublon C, Luciani A, Calderaro J, Adam R, Bricault I, Amaddeo G, Cherqui D, Mallat A, Samuel D, Duvoux C, Ganne-Carrié N, Roudot-Thoraval F, Vibert E (2017). Sorafenib vs surgical resection for hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion: A propensity score analysis. *Liver Int*. 2017 Jun **13**
  29. Dawson LA, Winter KA, Knox J, Zhu A, Krishnan S et al. NRG/RTOG 1112: Randomized phase III study of sorafenib vs. stereotactic body radiation therapy (SBRT) followed by sorafenib in hepatocellular carcinoma (HCC). *Journal of Clinical Oncology* 41, no. 4\_suppl (February 01, 2023) 489-489.
  30. Delis, S. G., A. Bakoyiannis, N. Tassopoulos, K. Athanassiou, D. Kelekis, J. Madariaga and C. Dervenis (2010). "Hepatic resection for hepatocellular carcinoma exceeding Milan criteria." *Surg Oncol***19**(4): 200-207.
  31. Dharancy, S., J. Boitard, T. Decaens, G. Sergent, E. Boleslawski, C. Duvoux, C. Vanlemmens, C. Meyer, J. Gugenheim, F. Durand, O. Boillot, N. Declerck, A. Louvet, V. Canva, O. Romano, O. Ernst, P. Mathurin and F. R. Pruvot (2007). "Comparison of two techniques of transarterial chemoembolization before liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a case-control study." *Liver Transpl***13**(5): 665-671.
  32. Dhondt E, Lambert B, Hermie L, Huyck L, Vanlangenhove P, Geerts A, Verhelst X, Aerts M, Vanlander A, Berrevoet F, Troisi RI, Van Vlierberghe H, Defreyne L. 90Y Radioembolization versus Drug-eluting Bead Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Results from the TRACE Phase II Randomized Controlled Trial. *Radiology*. 2022 Jun;303(3):699-710.
  33. Di Tommaso L, Destro A, Seok JY, Balladore E, Terracciano L, Sangiovanni A, et al. The application of markers (HSP70 GPC3 and GS) in liver biopsies is useful for detection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2009 Apr;50(4):746–54)
  34. Doffoel, M., F. Bonnetain, O. Bouche, D. Vetter, A. Abergel, S. Fratte, J. D. Grange, N. Stremsdoerfer, A. Bianchi, J. P. Bronowicki, F. X. Caroli-Bosc, X. Causse, F. Masskouri, P. Rougier and L. Bedenne (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.
  35. Duffy AG, Ulahannan SV, Makorova-Rusher O, Rahma O, Wedemeyer H, Pratt D, Davis JL, Hughes MS, Heller T, ElGindi M, Uppala A, Korangy F, Kleiner DE, Figg WD, Venzon D, Steinberg SM, Venkatesan AM, Krishnasamy V, Abi-Jaoudeh N, Levy E, Wood BJ, Greten TF (2017). Trémélimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2017 Mar;**66**(3):545-551.
  36. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, Francoz C, Compagnon P, Vanlemmens C, Dumortier J, Dharancy S, Gugenheim J, Bernard PH, Adam R, Radenne S, Muscari F, Conti F, Hardwigsen J, Pageaux GP, Chazouillères O, Salame E, Hilleret MN, Lebray P, Abergel A, Debette-Gratien M, Kluger MD, Mallat A, Azoulay D, Cherqui D; Liver Transplantation French Study Group (2012). Liver transplantation for

hepatocellular carcinoma: a model including  $\alpha$ -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology*. Oct;**143**(4):986-94.

37. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2018 Jul;**69**(1):182-23
38. Edeline J, Crouzet L, Campillo-Gimenez B, Rolland Y, Pracht M, Guillygomarc'h A, Boudjema K, Lenoir L, Adhoute X, Rohou T, Boucher E, Clément B, Blanc JF, Garin E. (2016). " Selective internal radiation therapy compared with sorafénib for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis". *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Apr;**43**(4):635-43
39. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, Kim TY, Choo SP, Trojan J, Welling T Rd, Meyer T, Kang YK, Yeo W, Chopra A, Anderson J, Dela Cruz C, Lang L, Neely J, Tang H, Dastani HB, Melero I (2017). Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. Jun 24;**389**(10088):2492-250
40. Fang, Y., W. Chen, X. Liang, D. Li, H. Lou, R. Chen, K. Wang and H. Pan (2014). "Comparison of long-term effectiveness and complications of radiofrequency ablation with hepatectomy for small hepatocellular carcinoma." *J Gastroenterol Hepatol***29**(1): 193-200.
41. Feng B, Shukui Q, Shanzhi G, Yuxian B, Zhendong C, Zishu W et al, Donafenib versus sorafénib as first-line therapy in advanced hepatocellular carcinoma: An open-label, randomized, multicenter phase II/III trial. *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 15\_suppl (May 20, 2020) 4506-4506.
42. Feng, K., J. Yan, X. Li, F. Xia, K. Ma, S. Wang, P. Bie and J. Dong (2012). "A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma." *J Hepatol***57**(4): 794-802.
43. Féray C, Campion L, Mathurin P, Archambreaud I, Mirabel X, Bronowicki JP, Rio E, Perret C, Mineur L, Oberti F, Touchefeu Y, Gournay J, Regnault H, Edeline J, Rode A, Hillion P, Blanc JF, Khac EN, Azoulay D, Luciani A, Pregliasco AG, Faurel-Paul E, Auble H, Mornex F, Merle P. TACE and conformal radiotherapy vs. TACE alone for hepatocellular carcinoma: A randomised controlled trial. *JHEP Rep*. 2023 Jan 29;**5**(4):10068
44. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atézolizumab plus bévacicumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020;**382**(20):1894—90
45. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle P, Ducreux M et al. Mbrave150: Updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atézolizumab (atezo) + bévacicumab (bev) versus sorafénib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Journal of Clinical Oncology* 39, no. 3\_suppl (January 20, 2021) 267-267.
46. Finn RS, Ryoo BY, 2, Merle P, Kudo M, Bouattour M et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 20;**38**(3):193-202
47. Finn RS, Kudo M, Merle P, Meyer T, Qin S, Ikeda M, et al. Primary results from the phase III LEAP-002 study: Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib as first-line (1L) therapy for advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Annals of Oncology* (2022) 33 (suppl\_7): S808-S869.
48. Forner, A., R. Vilana, C. Ayuso, L. Bianchi, M. Sole, J. R. Ayuso, L. Boix, M. Sala, M. Varela, J. M. Llovet, C. Bru and J. Bruix (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.

49. Fotiadis N, De Paepe KN, Bonne L, Khan N, Riddell A, Turner N, Starling N, Gerlinger M, Rao S, Chau I, Cunningham D, Koh DM. Comparison of a coaxial versus non-coaxial liver biopsy technique in an oncological setting: diagnostic yield, complications and seeding risk Eur Radiol. 2020 Dec;30(12):6702-6708
50. Fowler KJ, Potretzke TA, Hope TA, Costa EA, Wilson SR. LI-RADS M (LR-M): definite or probable malignancy, not specific for hepatocellular carcinoma. Abdom Radiol (NY). 2018;43(1):149–57.
51. Fowler KJ, Tang AN, Santillan C, Bhargavan-Chatfield M, Heiken J, Jha RC, et al. Interreader reliability of LI-RADS version 2014 algorithm and imaging features for diagnosis of hepatocellular carcinoma: a large international multireader study. Radiology. 2018;286(1):173–85.
52. Fuks D, Cauchy F, Fusco G, Paradis V, Durand F, Belghiti J.(2014). "Preoperative tumour biopsy does not affect the oncologic course of patients with transplantable HCC". J Hepatol. Sep;61(3):589-93.
53. Garin E, Tselikas L, Guiu B, Chalaye J, Edeline J, De Baere T et al. DOSISPHERE-01 Study Group. Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol . 2021 Jan;6(1):17-29.
54. Guiu B, Deschamps F, Aho S, Munck F, Dromain C, Boige V, Malka D, Leboulleux S, Ducreux M, Schlumberger M, Baudin E, de Baere T (2012). Liver/biliary injuries following chemoembolisation of endocrine tumours and hepatocellular carcinoma: lipiodol vs. drug-eluting beads. J Hepatol. Mar;56(3):609-17
55. Hermann AL, Dieudonné A, Ronot M, Sanchez M, Pereira H, Chatellier G, Garin E, Castera L, Lebtahi R, Vilgrain V; SARAH Trial Group. Relationship of Tumor Radiation-absorbed Dose to Survival and Response in Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Radioembolization with (90)Y in the SARAH Study. Radiology. 2020 Sep;296(3):673-684
56. Hilgard, P., M. Hamami, A. E. Fouly, A. Scherag, S. Muller, J. Ertle, T. Heusner, V. R. Cicinnati, A. Paul, A. Bockisch, G. Gerken and G. Antoch (2010). "Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival." Hepatology52(5): 1741-1749.
57. Hocquelet A, Aubé C, Rode A, Cartier V, Sutter O, Manichon AF, Boursier J, N'kontchou G, Merle P, Blanc JF, Trillaud H, Seror O (2017). Comparison of no-touch multi-bipolar vs. monopolar radiofrequency ablation for small HCC. J Hepatol. 2017 Jan;66(1):67-74
58. Hocquelet A, Seror O, Blanc JF, Frulio N, Salut C, Nault JC, Trillaud H (2017). "Transarterial chemoembolization for early stage hepatocellular carcinoma decrease local tumor control and overall survival compared to radiofrequency ablation". Oncotarget. 2017 May8(19):32190-3220
59. Hong G, Suh KS, Suh SW, Yoo T, Kim H, Park MS, Choi Y, Paeng JC, Yi NJ, Lee KW(2016). "Alpha-fetoprotein and (18)F-FDG positron emission tomography predict tumor recurrence better than Milan criteria in living donor liver transplantation." J Hepatol. ;64(4):852-9.
60. Hu S, Xie Y, Yang T, Yang Y, Zou Q, Jiao J, Zhang Y Tumor metabolism derived from <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in predicting the macrotrabecular-massive subtype of hepatocellular carcinoma.
61. .Quant Imaging Med Surg. 2023 Jan 1;13(1):309-319

62. Huang, B., L. Wu, X. Y. Lu, F. Xu, C. F. Liu, W. F. Shen, N. Y. Jia, H. Y. Cheng, Y. F. Yang and F. Shen (2016). "Small Intrahepatic Cholangiocarcinoma and Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Livers May Share Similar Enhancement Patterns at Multiphase Dynamic MR Imaging." Radiology**281**(1): 150-157.
63. Huang, J., L. Yan, Z. Cheng, H. Wu, L. Du, J. Wang, Y. Xu and Y. Zeng (2010). "A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria." Ann Surg**252**(6): 903-912.
64. Johnson, P. J., S. Qin, J. W. Park, R. T. Poon, J. L. Raoul, P. A. Philip, C. H. Hsu, T. H. Hu, J. Heo, J. Xu, L. Lu, Y. Chao, E. Boucher, K. H. Han, S. W. Paik, J. Robles-Avina, M. Kudo, L. Yan, A. Sobhonslidsuk, D. Komov, T. Decaens, W. Y. Tak, L. B. Jeng, D. Liu, R. Ezzeddine, I. Walters and A. L. Cheng (2013). "Brivanib Versus Sorafénib 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.
65. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, O'Beirne J, Fox R, Skowronska A, Palmer D, Yeo W, Mo F, Lai P, Iñarrairaegui M, Chan SL, Sangro B, Miksad R, Tada T, Kumada T, Toyoda H. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20;**33**(6):550-8
66. Kelley RK, Rimassa L, Cheng AL, Kaseb A, Qin S, Zhu AX et al. Cabozantinib plus atézolizumab versus sorafénib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2022 (23) 995-1008
67. Kim, G. A., J. H. Shim, M. J. Kim, S. Y. Kim, H. J. Won, Y. M. Shin, P. N. Kim, K. H. Kim, S. G. Lee and H. C. Lee (2016). "Radiofrequency ablation as an alternative to hepatic resection for single small hepatocellular carcinomas." Br J Surg**103**(1): 126-135.
68. Kim TH, Koh YH, Kim BH, Kim MJ, Lee JH, Park B, Park JW. Proton beam radiotherapy vs. radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial. *J Hepatol*. 2021 Mar;**74**(3):603-612
69. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park JW, Han G, Jassem J, Blanc JF, Vogel A, Komov D, Evans TRJ, Lopez C, Dutcus C, Guo M, Saito K, Kraljevic S, Tamai T, Ren M, Cheng AL.(2018) " Lenvatinib versus sorafénib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial". *Lancet*. Mar 24;**391**(10126):1163-117
70. Kudo M, Han G, Finn RS, Poon RT, Blanc JF, Yan L, Yang J, Lu L, Tak WY, Yu X, Lee JH, Lin SM, Wu C, Tanwandee T, Shao G, Walters IB, Dela Cruz C, Poulart V, Wang JH (2014). Brivanib as adjuvant therapy to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial.
71. *Hepatology*. Nov;**60**(5):1697-707
72. Lammer, J., K. Malagari, T. Vogl, F. Pilleul, A. Denys, A. Watkinson, M. Pitton, G. Sergent, T. Pfammatter, S. Terraz, Y. Benhamou, Y. Avajon, T. Gruenberger, M. Pomoni, H. Langenberger, M. Schuchmann, J. Dumortier, C. Mueller, P. Chevallier and R. Lencioni (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.
73. Lee YJ, Lee JM, Lee JS, Lee HY, Park BH, Kim YH, Han JK, Choi BI (2015). "Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging-a systematic review and meta-analysis". *Radiology*. Apr;**275**(1):97-109.



74. Lencioni R, Llovet JM, Han G, Tak WY, Yang J, Guglielmi A, Paik SW, Reig M, Kim DY, Chau GY, Luca A, Del Arbol LR, Leberre MA, Niu W, Nicholson K, Meinhardt G, Bruix J (2016). Sorafénib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. *J Hepatol.* May; **64**(5):1090-1098
75. Li Q, Qin S, Gu S, Chen X, Lin L, Wang Z et al. Apatinib as second-line therapy in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma: A randomized, placebo-controlled, double-blind, phase III study. *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 15\_suppl (May 20, 2020) 4507-4507.
76. Lim C, Salloum C, Chалаye J, Lahat E, Costentin CE, Osseis M, Itti E, Feray C, Azoulay D.
77. 18F-FDG PET/CT predicts microvascular invasion and early recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: A prospective observational study. *HPB (Oxford)*. 2019 Jun; **21**(6):739-747
78. Lim, K. C., P. K. Chow, J. C. Allen, F. J. Siddiqui, E. S. Chan and S. B. Tan (2012). "Systematic review of outcomes of liver resection for early hepatocellular carcinoma within the Milan criteria." *Br J Surg* **99**(12): 1622-1629.
79. Liu, H., Z. G. Wang, S. Y. Fu, A. J. Li, Z. Y. Pan, W. P. Zhou, W. Y. Lau and M. C. Wu (2016). "Randomized clinical trial of chemoembolization plus radiofrequency ablation versus partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria." *Br J Surg* **103**(4): 348-356.
80. Liu, P. H., C. Y. Hsu, C. Y. Hsia, Y. H. Lee, Y. H. Huang, Y. Y. Chiou, H. C. Lin and T. I. Huo (2016). "Surgical Resection Versus Radiofrequency Ablation for Single Hepatocellular Carcinoma  $\leq$  2 cm in a Propensity Score Model." *Ann Surg* **263**(3): 538-545.
81. Llovet, J. M. and J. Bruix (2003). "Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival." *Hepatology* **37**(2): 429-442.
82. Llovet, J. M., A. M. Di Bisceglie, J. Bruix, B. S. Kramer, R. Lencioni, A. X. Zhu, M. Sherman, M. Schwartz, M. Lotze, J. Talwalkar and G. J. Gores (2008). "Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma." *J Natl Cancer Inst* **100**(10): 698-711.
83. Llovet, J. M., S. Ricci, V. Mazzaferro, P. Hilgard, E. Gane, J. F. Blanc, A. C. de Oliveira, A. Santoro, J. L. Raoul, A. Forner, M. Schwartz, C. Porta, S. Zeuzem, L. Bolondi, T. F. Greten, P. R. Galle, J. F. Seitz, I. Borbath, D. Haussinger, T. Giannaris, M. Shan, M. Moscovici, D. Voliotis and J. Bruix (2008). "Sorafénib in advanced hepatocellular carcinoma." *N Engl J Med* **359**(4): 378-390.
84. Lopci, E., G. Torzilli, D. Poretti, L. J. de Neto, M. Donadon, L. Rimassa, E. Lanza, J. G. Sabongi, R. Ceriani, N. Personeni, A. Palmisano, V. Pedicini, T. Comito, M. Scorsetti and A. Chiti (2015). "Diagnostic accuracy of (1)(1)C-choline PET/CT in comparison with CT and/or MRI in patients with hepatocellular carcinoma." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **42**(9): 1399-1407.
85. Lü, M., M. Kuang, L. Liang, X. Xie, B. Peng, G. Liu, D. Li, J. Lai and S. Li (2006). "[Surgical resection versus percutaneous thermal ablation for early-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial]." *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* **86**(12): 801-805.
86. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis M, Roberts LR, Heimbach J. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* . 2018 Aug; **68**(2):723-750.

87. Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S, Bongini M, Miceli R, De Carlis L, Colledan M, Salizzoni M, Romagnoli R, Antonelli B, Vivarelli M, Tisone G, Rossi M, Gruttadauria S, Di Sandro S, De Carlis R, Lucà MG, De Giorgio M, Mirabella S, Belli L, Fagiuoli S, Martini S, Iavarone M, Svegliati Baroni G, Angelico M, Ginanni Corradini S, Volpes R, Mariani L, Regalia E, Flores M, Droz Dit Busset M, Sposito C. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Jul;21(7):947-956.
88. Mazzaferro V, E. Regalia, R. Doci, S. Andreola, A. Pulvirenti, F. Bozzetti, F. Montalto, M. Ammatuna, A. Morabito and L. Gennari (1996). "Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis." New England Journal of Medicine **334**(11): 693-700.
89. Mendiratta-Lala, M., H. Park, N. Kolicaj, V. Mendiratta and D. Bassi (2016). "Small intrahepatic peripheral cholangiocarcinomas as mimics of hepatocellular carcinoma in multiphasic CT." Abdom Radiol (NY).
90. Merle, P., F. Mornex and C. Trepo (2009). "Innovative therapy for hepatocellular carcinoma: three-dimensional high-dose photon radiotherapy." Cancer Lett **286**(1): 129-133.
91. Mehta N, Bhangu P, Yao FY, Mazzaferro V, Toso C, Akamatsu N, Durand F, Ijzermans J, Polak W, Zheng S, Roberts JP, Sapisochin G, Hibi T, Kwan NM, Ghobrial M, Soin A. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Working Group Report from the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation.* 2020 Jun;104(6):1136-1142
92. Mitchell DG, Bruix J, Sherman M, Sirlin CB. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System): summary, discussion, and consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions. *Hepatology.* 2015;61(3):1056–65
93. Monier A, Guiu B, Duran R, Aho S, Bize P, Deltenre P, Dunet V, Denys A (2017). Liver and biliary damages following transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: comparison between drug-eluting beads and lipiodol emulsion. *Eur Radiol.* Apr;27(4):1431-1439
94. Nault JC, Martin Y, Caruso S, Hirsch TZ, Bayard Q, Calderaro J, Charpy C, Copie-Bergman C, Ziol M, Bioulac-Sage P, Couchy G, Blanc JF, Nahon P, Amaddeo G, Ganne-Carrie N, Morcrette G, Chiche L, Duvoux C, Faivre S, Laurent A, Imbeaud S, Rebouissou S, Llovet JM, Seror O, Letouzé E, Zucman-Rossi J. Clinical Impact of Genomic Diversity From Early to Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology.* 2020 Jan;71(1):164-182
95. Notarpaolo A, Layese R, Magistri P, Gambato M, Colledan M, Magini G, Miglioresi L, Vitale A, Vennarecci G, Ambrosio CD, Burra P, Di Benedetto F, Fagiuoli S, Colasanti M, Maria Ettorre G, Andreoli A, Cillo U, Laurent A, Katsahian S, Audureau E, Roudot-Thoraval F, Duvoux C (2017). Validation of the AFP model as a predictor of HCC recurrence in patients with viral hepatitis-related cirrhosis who had received a liver transplant for HCC. *J Hepatol.* Mar;66(3):552-559.
96. Olthoff, K. M., A. Forner, S. Hubscher and J. Fung (2011). "What is the best staging system for hepatocellular carcinoma in the setting of liver transplantation?" Liver Transpl **17 Suppl 2**: S26-33.
97. Park YN. Update on precursor and early lesions of hepatocellular carcinomas. *Arch Pathol Lab Med.* 2011 Jun;135(6):704-15.
98. Peng, Z.-W., X.-J. Lin, Y.-J. Zhang, H.-H. Liang, R.-P. Guo, M. Shi and M.-S. Chen (2012). "Radiofrequency Ablation versus Hepatic Resection for the Treatment of Hepatocellular

- Carcinomas 2 cm or Smaller: A Retrospective Comparative Study." *Radiology***262**(3): 1022-1033.
99. Piñero F, Tisi Baña M, de Ataíde EC, Hoyos Duque S, Marciano S, Varón A, Anders M, Zerega A, Menéndez J, Zapata R, Muñoz L, Padilla Machaca M, Soza A, McCormack L, Ponichik J, Podestá LG, Gadano A, Boin IS, Duvoux C, Silva M; Latin American Liver Research, Education and Awareness Network (LALREAN) (2016) Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: evaluation of the alpha-fetoprotein model in a multicenter cohort from Latin America. *Liver Int.* Nov;**36**(11):1657-1667.
  100. Pompili, M., A. Saviano, N. de Matthaeis, A. Cucchetti, F. Ardito, B. Federico, F. Brunello, A. D. Pinna, A. Giorgio, S. M. Giulini, I. De Sio, G. Torzilli, F. Fornari, L. Capussotti, A. Guglielmi, F. Piscaglia, L. Aldrighetti, E. Caturelli, F. Calise, G. Nuzzo, G. L. Rapaccini and F. Giuliani (2013). "Long-term effectiveness of resection and radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma  $\leq 3$  cm. Results of a multicenter Italian survey." *J Hepatol***59**(1): 89-97.
  101. Qin S, Kudo M, Meyer T, Finn RS, Vogel A, Bai Y, Guo Y, Meng Z, Zhang T, et al. Final analysis of RATIONALE-301: Randomized, phase III study of tislelizumab versus sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *Annals of Oncology* (2022) 33 (suppl\_7): S808-S869.
  102. Qin S, Chan LS, Gu S, Bai Y, Ren Z, Lin X, Chen Z, et al. Camrelizumab (C) plus rivoceranib (R) vs. sorafenib (S) as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): A randomized, phase III trial. *Annals of Oncology* (2022) 33 (suppl\_7): S808-S869.
  103. Qin S, Chen Z, Fang W, Ren Z, Xu R, Ryoo BY et al. Pembrolizumab Versus Placebo as Second-Line Therapy in Patients From Asia With Advanced Hepatocellular Carcinoma. A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol* (2022) 41:1434-1443
  104. Regimbeau, J. M., O. Farges, B. Y. Shen, A. Sauvanet and J. Belghiti (1999). "Is surgery for large hepatocellular carcinoma justified?" *J Hepatol***31**(6): 1062-1068.
  105. Reig M, Mariño Z, Perelló C, Iñarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, Díaz A, Vilana R, Darnell A, Varela M, Sangro B, Calleja JL, Forns X, Bruix J (2016). "Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy". *J Hepatol.* Oct;**65**(4):719-26
  106. Ricke J, Sangro B, Amthauer H, Bargellini I, Bartenstein P, De Toni E, et al (2018) "The impact of combining Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) with Sorafenib on overall survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma: The Soramic trial palliative cohort". *J Hepatol.*;68(Suppl 1):S102..
  107. Rimola, J., A. Forner, M. Reig, R. Vilana, C. R. de Lope, C. Ayuso and J. Bruix (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.
  108. Roberts LR, Sirlin CB, Zaiem F, Almasri J, Prokop LJ, Heimbach JK, et al. Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2018;**67**(1):401– 21.
  109. Rosmorduc, O., C. Chevreau, P. Dielenseger, S. Ederhy, F. Goldwasser, J. D. Grange, L. Mortier, M. E. Neidhardt-Berard, C. Robert, F. Scotte and J. F. Seitz (2010). "[Use of sorafenib in patients with hepatocellular or renal carcinoma]." *Gastroenterol Clin Biol***34**(3): 161-167.

110. Salem R, Johnson GE, Kim E, Riaz A, Bishay V, Boucher E, Fowers K, Lewandowski R, Padia SA. Yttrium-90 Radioembolization for the Treatment of Solitary, Unresectable HCC: The LEGACY Study. *Hepatology*. 2021 Nov;74(5):2342-2352
111. Salem, R., R. J. Lewandowski, L. Kulik, E. Wang, A. Riaz, R. K. Ryu, K. T. Sato, R. Gupta, P. Nikolaidis, F. H. Miller, V. Yaghamai, S. M. Ibrahim, S. Senthilnathan, T. Baker, V. L. Gates, B. Atassi, S. Newman, K. Memon, R. Chen, R. L. Vogelzang, A. A. Nemcek, S. A. Resnick, H. B.
112. Chrisman, J. Carr, R. A. Omary, M. Abecassis, A. B. Benson, 3rd and M. F. Mulcahy (2011). "Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma." *Gastroenterology* 2016 **140**(2): 497-507 e492.
113. Salem R, Padia SA, Lam M, Bell J, Chiesa C, Fowers K, Hamilton B, Herman J, Kappadath SC, Leung T, Portelance L, Sze D, Garin E. Clinical and dosimetric considerations for Y90: recommendations from an international multidisciplinary working group. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Jul;46(8):1695-1704
114. Salem R, Gordon AC, Mouli S, Hickey R, Kallini J, Gabr A, Mulcahy MF, Baker T, Abecassis M, Miller FH, Yaghamai V, Sato K, Desai K, Thornburg B, Benson AB, Rademaker A, Ganger D, Kulik L, Lewandowski RJ. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016 Dec;151(6):1155-1163
115. Sangro B, Gomez-Martin C, de la Mata M, Iñarrairaegui M, Garralda E, Barrera P, Riezu-Boj JI, Larrea E, Alfaro C, Sarobe P, Lasarte JJ, Pérez-Gracia JL, Melero I, Prieto J (2013). A clinical trial of CTLA-4 blockade with trémélimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *J Hepatol*. Jul;**59**(1):81-8
117. Sangro B, Park J, Finn R, *et al*. CheckMate 459: Long-term (minimum follow-up 33.6 months) survival outcomes with nivolumab versus sorafenib as first-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2020 Virtual* (1-4 July).
118. Santillan C, Chernyak V, Sirlin C. 2017. LI-RADS categories: concepts, definitions, and criteria.
119. *Abdom Radiol* (NY). 2017 Oct **16**
120. Sia D, Villanueva A, Friedman SL, Llovet JM (2017) . "Liver Cancer Cell of Origin, Molecular Class, and Effects on Patient Prognosis".*Gastroenterology*. 2017 Mar;152(4):745-761.
121. Seror, O., G. N'Kontchou, M. Ibraheem, Y. Ajavon, C. Barrucand, N. Ganne, E. Coderc, J. C. Trinchet, M. Beaugrand and N. Sellier (2008). "Large ( $\geq 5.0$ -cm) HCCs: multipolar RF ablation with three internally cooled bipolar electrodes--initial experience in 26 patients." *Radiology***248**(1): 288-296.
122. Sharma, B., A. Martin and I. Zerizer (2013). "Positron emission tomography-computed tomography in liver imaging." *Semin Ultrasound CT MR***34**(1): 66-80.
123. Shi, J., E. C. Lai, N. Li, W. X. Guo, J. Xue, W. Y. Lau, M. C. Wu and S. Q. Cheng (2010). "Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus." *Ann Surg Oncol***17**(8): 2073-2080.

124. Shi, M., R. P. Guo, X. J. Lin, Y. Q. Zhang, M. S. Chen, C. Q. Zhang, W. Y. Lau and J. Q. Li (2007). "Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial." Ann Surg**245**(1): 36-43.
125. Slim, K., J. Y. Blay, A. Brouquet, D. Chatelain, M. Comy, J. R. Delpero, C. Denet, D. Elias, J. F. Flejou, P. Fourquier, D. Fuks, O. Glehen, M. Karoui, N. Kohneh-Shahri, M. Lesurtel, C. Mariette, F. Mauvais, J. Nicolet, T. Perniceni, G. Piessen, J. M. Regimbeau, P. Rouanet, A. Sauvanet, G. Schmitt, C. Vons, P. Lasser, J. Belghiti, S. Berdah, G. Champault, L. Chiche, J. Chipponi, P. Chollet, T. De Baere, P. Dechelotte, J. M. Garcier, B. Gayet, C. Gouillat, R. Kianmanesh, C. Laurent, C. Meyer, B. Millat, S. Msika, B. Nordlinger, F. Paraf, C. Partensky, F. Peschaud, M. Pocard, B. Sastre, J. Y. Scoazec, M. Scotte, J. P. Triboulet, H. Trillaud and P. Valleur (2009). "[Digestive oncology: surgical practices]." J Chir (Paris)**146 Suppl 2**: S11-80.
126. Song, J., Y. Wang, K. Ma, S. Zheng, P. Bie, F. Xia, X. Li, J. Li, X. Wang and J. Chen (2016). "Laparoscopic hepatectomy versus radiofrequency ablation for minimally invasive treatment of single, small hepatocellular carcinomas." Surg Endosc**30**(10): 4249-4257.
127. Toskich B, Vidal LL, Olson MT, Lewis JT, LeGout JD, Sella DM, Montazeri SA, Devcic Z, Lewis AR, Frey GT, Ritchie CA, Paz-Fumagalli R, Croome KP, Patel TC. Pathologic Response of Hepatocellular Carcinoma Treated with Yttrium-90 Glass Microsphere Radiation Segmentectomy Prior to Liver Transplantation: A Validation Study. J Vasc Interv Radiol. 2021 Apr;**32**(4):518-526
128. Trinchet, J. C. (2009). "[Hepatocellular carcinoma: increasing incidence and optimized management]." Gastroenterol Clin Biol**33**(8-9): 830-839.
129. Trinchet, J. C., C. Chaffaut, V. Bourcier, F. Degos, J. Henrion, H. Fontaine, D. Roulot, A. Mallat, S. Hillaire, P. Cales, I. Ollivier, J. P. Vinel, P. Mathurin, J. P. Bronowicki, V. Vilgrain, G. N'Kontchou, M. Beaugrand and S. Chevret (2011). "Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities." Hepatology**54**(6): 1987-1997.
130. 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.
131. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux GP, Sibert A, Bouattour M, Lebtahi R, Allaham W, Barraud H, Laurent V, Mathias E, Bronowicki JP, Tasu JP, Perdrisot R, Silvain C, Gerolami R, Mundler O, Seitz JF, Vidal V, Aubé C, Oberti F, Couturier O, Brenot-Rossi I, Raoul JL, Sarran A, Costentin C, Itti E, Luciani A, Adam R, Lewin M, Samuel D, Ronot M, Dinut A, Castera L, Chatellier G; SARAH Trial Group (2017). "SARAH: a randomised controlled trial comparing efficacy and safety of selective internal radiation therapy (with yttrium-90 microspheres) and sorafenib in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma". Lancet Oncol. Dec;**18**(12):1624-1636
132. Vullierme, M. P., V. Paradis, M. Chirica, D. Castaing, J. Belghiti, O. Soubrane, J. C. Barbare and O. Farges (2010). "Hepatocellular carcinoma--what's new?" J Visc Surg**147**(1): e1-12.
133. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T, Nault JC, Neumann U, Ricke J, Sangro B, Schirmacher P, Verslype C, Zech CJ, Arnold D, Martinelli E (2019), "Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up". Ann Oncol. Jan **31**.
134. Vouche M, Habib A, Ward TJ, Kim E, Kulik L, Ganger D, Mulcahy M, Baker T, Abecassis M, Sato KT, Caicedo JC, Fryer J, Hickey R, Hohlastos E, Lewandowski RJ, Salem

- R. Unresectable solitary hepatocellular carcinoma not amenable to radiofrequency ablation: multicenter radiology-pathology correlation and survival of radiation segmentectomy. *Hepatology*. 2014 Jul;60(1):192-201
135. Wang H, Liu A, Bo W, Feng X, Hu Y, Tian L, Zhang H, Tang X. (2016)"Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma patients after curative resection, a systematic review and meta-analysis".*Dig Liver Dis*. Nov;**48**(11):1275-1282.
  136. Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: a systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol* 2017;67(6):1204—12.
  137. Wicks JS, Dale BS, Ruffolo L, Pack LJ, Dunne R, Laryea MA, Hernandez-Alejandro R, Sharma AK. Comparable and Complimentary Modalities for Treatment of Small-Sized HCC: Surgical Resection, Radiofrequency Ablation, and Microwave Ablation. *J Clin Med*. 2023 Jul 29;12(15):5006
  138. Yau T, Park JW, Finn RS, Cheng AL, Mathurin P, Edeline J et al Nivolumab versus sorafénib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2022; 23:77-90
  139. Zhang Y, XI M, Chen M, XU I, Liu SL et al. A prospective, open-label, randomized, controlled trial of radiofrequency ablation versus stereotactic body radiation therapy for recurrent small hepatocellular carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 41, no. 16\_suppl (June 01, 2023) 4096-4096.
  140. Zhou, Z., J. Lei, B. Li, L. Yan, W. Wang, Y. Wei and K. Cheng (2014). "Liver resection and radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma cases (single nodule <2 cm): a single-center study." *European Journal of Gastroenterology & Hepatology***26**(3): 339-344.
  141. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Poon R, Pastorelli D, Blanc JF, Chung HC, Baron AD, Pfiffer TE, Okusaka T, Kubackova K, Trojan J, Sastre J, Chau I, Chang SC, Abada PB, Yang L, Schwartz JD, Kudo M; REACH Trial Investigators (2015).Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafénib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Jul;**16**(7):859-70
  142. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, Assenat E, Brandi G, Pracht M, Lim HY, Rau KM, Motomura K, Ohno I, Merle P, Daniele B, Shin DB, Gerken G, Borg C, Hiriart JB, Okusaka T, Morimoto M, Hsu Y, Abada PB, Kudo M; REACH-2 study investigators (2019); "Ramucirumab after sorafénib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial".*Lancet Oncol*. 2019 Feb ;20(2):282-296
  143. Zhu AX, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, Blanc JF, Okusaka T, et al (2018). "Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafénib: Pooled efficacy and safety across two global randomized Phase 3 studies (REACH-2 and REACH)". *Annals of Oncology*.;29(suppl\_5, 1 June 2018,).
  144. Zhu AX, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, Blanc JF, Okusaka T, et al. (2018). "Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafénib: patient reported outcome results across two phase 3 studies (REACH-2 and REACH) ". *Annals of Oncology*;29(Issue suppl 8):A 1812.

145. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattan S, Ogasawara S, Palmer D, Verslype C, Zagonel V, Fartoux L, Vogel A, Sarker D, Verset G, Chan SL, Knox J, Daniele B, Webber AL, Ebbinghaus SW, Ma J, Siegel AB, Cheng AL, Kudo M; KEYNOTE-224 investigators (2018). "Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafénib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial". *Lancet Oncol.* Jul;19(7):940-952.
146. Ziol M, Poté N, Amaddeo G, Laurent A, Nault JC, Oberti F, Costentin C, Michalak S, Bouattour M, Francoz C, Pageaux GP, Ramos J, Decaens T, Luciani A, Guiu B, Vilgrain V, Aubé C, Derman J, Charpy C, Zucman-Rossi J, Barget N, Seror O, Ganne-Carrié N, Paradis V, Calderaro J. Macrotrabecular-massive hepatocellular carcinoma: A distinctive histological subtype with clinical relevance *Hepatology*. 2018 Jul;68(1):103-112.
147. Zucman-Rossi J, Villanueva A, Nault JC, Llovet JM (2015). "Genetic Landscape and Biomarkers of Hepatocellular Carcinoma". *Gastroenterology*. Oct;**149**(5):1226-1239.