

Le Thésaurus 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) et de la Société Française de Radiologie (SFR) (dont Société d'Imagerie Abdominale et Digestive (SIAD) et 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 :

03/06/2021

Date de dernière mise à jour à vérifier sur www.tncd.org ou 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 BOUATTOUR (Clichy-la-Garenne), Gilles CREHANGE (Paris), Barbara DAUVOIS (Orléans), Thomas DECAENS (Grenoble), François DEWAELE (Nantes), Julien EDELIN (Rennes), Olivier FARGES (Clichy-la-Garenne), Boris GUIU (Montpellier), Antoine HOLLEBECQUE (Villejuif), Philippe MERLE (Lyon), Gaël ROTH (Grenoble), Isaac RUIZ (Créteil).

RELECTEURS : A ABERGEL (Clermont-Ferrand), T APARICIO (Paris), O BOUCHE (Reims), E BUC (Clermont-Ferrand), JF CADRANEL (Creil), T DE BAERE (Villejuif), A HEURGUE (Reims), F HUGUET (Paris), A LANDAU (Dreux), M LAPEYRE (Toulouse), A LIEVRE (Rennes), JY MABRUT (Lyon), P MARIANI (Paris), 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, Bouattour 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.

7.1. INTRODUCTION

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) se développe habituellement sur une cirrhose (75 à 80 % des cas), plus rarement sur une hépatopathie chronique non cirrhotique, exceptionnellement sur un foie sain. Dans les cas de CHC développés sur cirrhose, le pronostic et la démarche thérapeutique sont ainsi 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 les autres pays occidentaux, il a été constaté une forte augmentation d'incidence depuis 20 ans probablement liée à plusieurs facteurs, l'accroissement des cas liés au VHC, et aux stéatopathies métaboliques, amélioration des moyens diagnostiques, ainsi qu'une meilleure prise en charge des autres complications de la cirrhose (Trinchet 2009). Il a été estimé par l'InVS et l'INCa que le nombre de nouveaux cas de cancer primitif du foie en France était passé de 1800 en 1980 à 8723 en 2012 et 10580 en 2018.

Le dépistage du CHC chez les malades atteints de cirrhose CHILD A/B (ou CHILD C en attente de transplantation) par échographie semestrielle (Trinchet, Chaffaut et al. 2011, EASL2018) sans dosage de l'alpha-fœtoprotéine, est recommandé et permet de diagnostiquer le CHC à un stade accessible à un traitement à visée curative dans plus de 70 % des cas (EASL-EORTC 2012). Il a été récemment montré que le dépistage semestriel correctement réalisé chez les patients avec cirrhose virale permet d'améliorer la survie globale des patients de façon significative (cohorte française CIRVIR, Costentin, Layese 2018). La détection précoce permet un accès plus fréquent à un traitement 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. Evaluation 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. La biopsie peut aussi apporter des arguments aidant à identifier la cause de l'hépatopathie. La valeur des tests non invasifs de fibrose (Fibrotest®, Fibromètre®, Hepascore®, Fibroscan®) n'est pas connue en présence d'une tumeur hépatique.

7.2.1.2. Diagnostic du CHC

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

La preuve histologique doit être la référence pour le diagnostic de CHC, sauf en cas de contre-indication à ce geste percutané. En effet, à l'heure où plusieurs options thérapeutiques, y compris à visée curative, peuvent être proposées aux malades, le recours systématique aux critères non invasifs expose au risque d'erreur diagnostique, surtout en cas de nodule de diamètre inférieur à 3 cm (Compagnon, Grandadam et al. 2008). Des études récentes indiquent par ailleurs que des cholangiocarcinomes intra-hépatiques (y compris pour des tailles de 2 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) et 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 dans des conditions techniques et d'interprétation rigoureuses, notamment des examens d'imagerie, ce qui nécessite une discussion en RCP. En l'absence de ces conditions, la biopsie est indispensable.

Par ailleurs, l'absence d'histologie pénalise la recherche dans la mesure où l'étude de la tumeur, aussi bien que le foie non tumoral, est essentielle aux progrès des connaissances sur les mécanismes de la carcinogenèse et la détermination de biomarqueurs pronostiques et prédictifs de la réponse aux traitements (intérêt des tumorothèques).

7.2.1.3. 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 LID-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. <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. L'utilisation de ces critères doit être encouragée pour permettre une meilleure standardisation des compte-rendus radiologiques et un suivi optimal des malades.

- **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 nodule de régénération et nodule 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 Sonovue une dynamique de remplissage et de lavage identique 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 18F-FDG et/ou 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 son absence, il a été constaté un pourcentage non négligeable de patients transplantés « pour un très probable CHC de moins de 2 cm » sans tumeur retrouvée à l'analyse de l'explant hépatique (Compagnon, Grandadam et al. 2008). D'autre part, un certain nombre de nodules correspondent, après examen histologique, à des nodules hépatocytaires bénins, à des lésions non hépatocytaires (hémangiomes, cholangiocarcinomes) ou à des formes mixtes (hépatocholangiocarcinomes) ; enfin, la cirrhose est un état pré-néoplasique où se développent des nodules cirrhotiques dont certains, les nodules dysplasiques, ont un potentiel certain de malignité, et dont le sous-typage histologique (bénins, dysplasiques de bas ou haut grade de malignité) est important pour la prise en charge. La co-existence possible de CHC et 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 vise thérapeutique.**

La caractérisation des tumeurs devient un élément indispensable pour la prise en charge. En effet, de plus en plus de données montrent que les CHC sont des tumeurs très hétérogènes au niveau anatomo-pathologique et moléculaire, pouvant définir des sous-types histologiques et avec des profils d'expression génétique qui permettent d'établir des classifications transcriptomiques du CHC (Zucman-Rossi, Villanueva et al. 2015). Récemment un groupe français a proposé une classification en 6 sous-types basée dans 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 et une stratégie thérapeutique adaptée à chaque groupe de patient. Dès maintenant, il semble raisonnable qu'un échantillon de la tumeur et du foie non-tumoral soit disponible chez tous les patients susceptibles de recevoir un traitement.

- **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 cliniques et évolutifs différents (Calderaro, Couchy et al. 2017). Cependant les classifications moléculaires ne sont pas actuellement utilisées en routine pour guider les traitements.

- **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. 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).

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

- **En pratique, une biopsie « négative » n'élimine pas le diagnostic de CHC.** Selon les recommandations de l'AASLD, les biopsies des nodules de petite taille doivent être examinées par des anatomopathologistes experts. **En cas de biopsie négative d'un nodule suspect, une deuxième biopsie doit être envisagée. 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 (2012).

7.2.1.4. Critères de diagnostic du CHC

REFERENCES

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

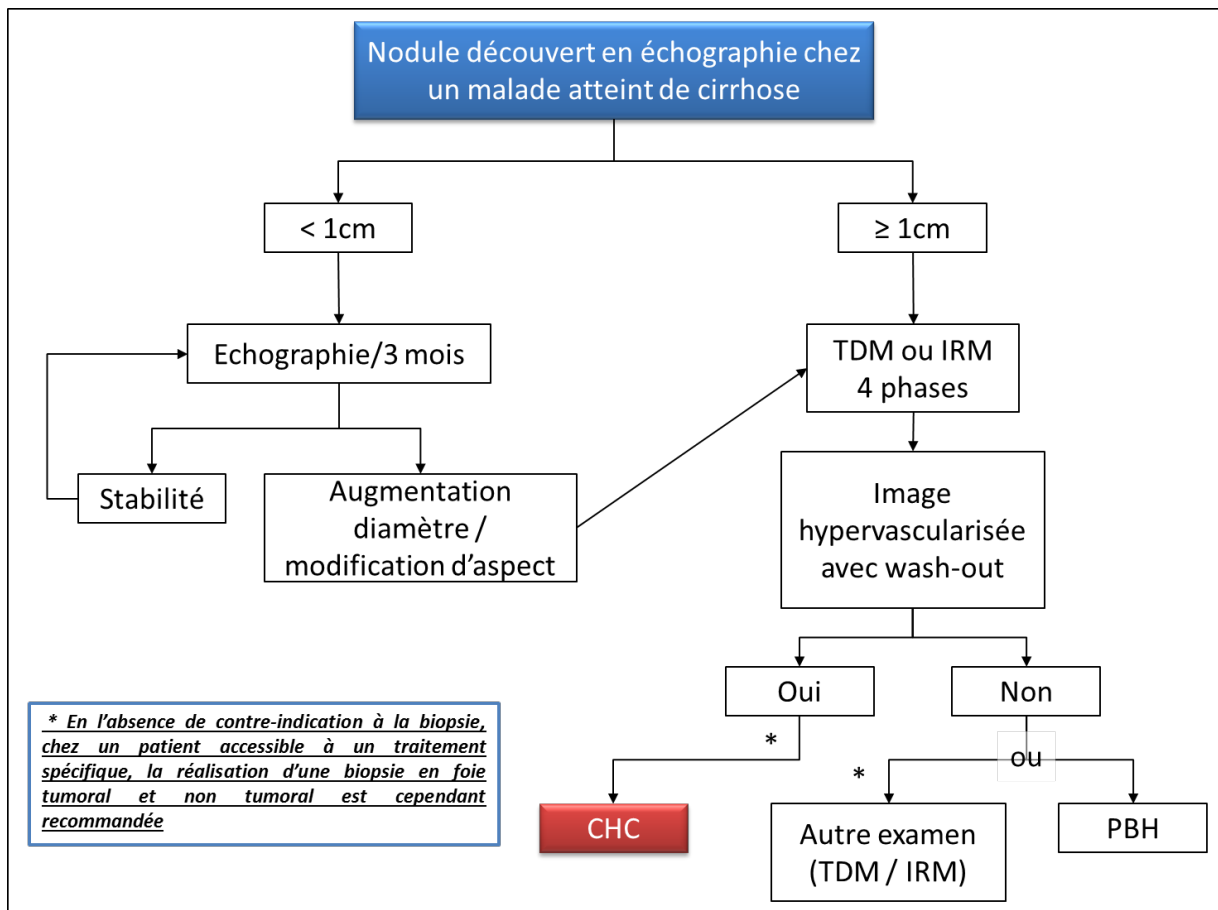
OPTIONS

En cas de nodule chez un patient cirrhotique, utilisation de **critères non invasifs** en particulier chez les patients non accessibles à la biopsie ; la validité de ces critères, **qui ont été actualisés en 2011 par l'AASLD**, nécessite :

- **La certitude du diagnostic de cirrhose**
 - le respect de recommandations techniques concernant la réalisation des examens d'imagerie, décrites sur le site de la Société française de radiologie ;
 - que le diagnostic soit validé par une RCP « spécialisée », c'est-à-dire comportant au moins les compétences en hépato-gastroentérologie/hépatologie, radiologie diagnostique et interventionnelle, chirurgie hépatique et transplantation, oncologie médicale et oncologie radiothérapie (Bruix and Sherman 2011).
- **Dans ces conditions, le diagnostic de CHC peut être retenu pour les nodules de diamètre supérieur à 1 cm** si, lors de l'exploration par une technique d'imagerie en coupe avec injection de produit de contraste et acquisition en 4 phases (scanner ou IRM), l'aspect est typique de CHC (nodule hypervascularisé à la phase artérielle avec *wash-out* à la phase portale ou à la phase tardive).

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

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



- **La présence de facteurs de risque de CHC** (âge > 55 ans, sexe masculin, caractère évolué de la cirrhose), l'augmentation de la taille du nodule ou de l'alpha-fœtoprotéine (en l'absence d'élévation importante des transaminases) lors d'un contrôle réalisé à court terme et la présence d'une obstruction portale ayant les caractères d'une obstruction vasculaire tumorale (hypervascolarisation et élargissement de la veine), sont également des arguments en faveur du diagnostic de CHC. Certains CHC infiltrants (10-15 % des cas), sont de diagnostic parfois difficile, en l'absence de lésion focale en imagerie, et justifient une biopsie.
- Une élévation de l'alpha-fœtoprotéine (AFP), même supérieure à 400 ng/ml, n'est pas suffisante pour poser le diagnostic de CHC, celle-ci pouvant être augmentée en cas de tumeurs germinales ou d'autres tumeurs digestives (Bruix and Sherman 2011, 2012).

7.2.2. Éléments nécessaires à la discussion thérapeutique

Contrairement aux autres tumeurs solides, pour lesquelles la décision thérapeutique est prise en fonction de la classification TNM, il n'y a pas de classification pronostique consensuelle pour le CHC (Olthoff, 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, il a été ainsi montré que la classification du CLIP (*Cancer of the Liver Italian Program*) était la plus performante (Collette, Bonnetain et al. 2008).

En pratique, la proposition thérapeutique doit être élaborée en RCP en fonction de l'extension tumorale, l'état du foie sous-jacent et l'état général du patient.

7.2.2.1. Bilan d'extension tumorale

Il comporte, outre l'examen **clinique et l'AFP, IRM abdominal + scanner thoracique ou scanner thoraco-abdominal (avec injection de produit de contraste)**, afin de préciser la morphologie tumorale (localisation, nombre et taille des lésions, présence d'une capsule et/ou de tumeurs « filles »), la vascularisation portale et sus-hépatique, l'existence d'adénopathies ou de métastases viscérales (poumons, os, surrénales...), et le retentissement sur les voies biliaires. Le scanner permet le calcul des volumes hépatiques. Aucun examen d'imagerie ne détecte les CHC de très petite taille, fréquemment associés aux tumeurs visibles. Scanner cérébral et scintigraphie osseuse sont à effectuer en cas de point d'appel clinique.

Des développements sont en cours pour l'utilisation du **TEP-scan** (Sharma, Martin et al. 2013) avec l'évaluation de nouveaux traceurs telle que la choline qui semble améliorer la détection des lésions extra-hépatiques (Lopci, Torzilli et al. 2015) et pourrait guider le choix du traitement (Chalaye, Costentin 2018). La captation du 18-FDG pourrait être associée à un plus mauvais pronostic et à l'invasion tumorale (Hong, Suh 2016). Le TEP-scan pourrait ainsi avoir une utilité dans la sélection des patients candidats à une résection ou une transplantation. Néanmoins, sa réalisation n'est pas systématique (et ne doit pas retarder la prise en charge), et sera discutée au cas par cas en RCP. Certaines études prospectives en cours en France (étude NCT03201380) ont pour objectif d'évaluer l'impact de la TEP-FDG et choline sur les modifications de la prise en charge du CHC

PET-HCC01 : *Etude 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

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

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

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

Score de Child-Pugh			
	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie	Absente	Confusion	Coma
Ascite	Absente	Minime	Abondante
Bilirubinémie (µmol/L)	< 35	35 à 50	> 50
Albuminémie (g/L)	> 35	28 à 35	< 28
TP (%)	> 50	40 à 50	< 40
Score	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: http://www.mayoclinic.org/meld/mayomodel6.html	

7.2.2.3. Bilan général

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

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

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

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

La TH avec donneur vivant peut être envisagée si le délai d'attente prévisible paraît excessif, mais sa place 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 de survie globale par rapport au sorafenib (Costentin C, Deceans 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). L'abord laparoscopique semble permettre d'étendre les indications de résections limitées aux patients Child-Pugh B ayant de petites tumeurs superficielles.

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

7.3.1.3. Destruction percutanée

C'est une alternative à la chirurgie ; méthode simple et habituellement bien tolérée, elle a l'avantage de préserver le parenchyme non tumoral. 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 ≤ 3 cm de diamètre (Camma, Di Marco et al. 2005).

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

Il est admis qu'une destruction percutanée doit être proposée aux malades ne relevant pas d'une résection ; en fait, cette hiérarchie entre les 2 méthodes ne repose pas sur un niveau de preuve suffisant pour les petits CHC. A ce jour, nous disposons de 6 études randomisées et de 6 études rétrospectives (avec score de propension) ayant comparé la résection hépatique à la radiofréquence. 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 équivalent 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, et du projet thérapeutique global (attente de transplantation hépatique ou non...).

De nouvelles méthodes (radiofréquence multibipolaire, électroporation irréversible) sont en cours d'évaluation. Notamment, l'utilisation de sondes multipolaires permettrait de traiter de façon curative des tumeurs plus volumineuses, en particulier celles mesurant entre 3 et 5 cm et d'avoir un taux de récurrence local inférieur à la radiofréquence monopolaire (Seror, N'Kontchou et al. 2008) (Hocquelet, Aubé et al. 2017).

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

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 an et 2 ans est entre 90 et 100%, avec des taux de survie globale à 1 an et 2 ans respectivement de 80-90 % et 70 %. Cette technique est réalisable même pour de gros CHC, qui ne sont pas une contre-indication à la radiothérapie stéréotaxique - 6 séances de 6 à 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).

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, la transplantation et la radiofréquence. 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 (≤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 les études de cohorte montrent qu'il est préférable de l'associer à la CE (Merle, 2014). La meilleure indication serait les CHC uniques de 4-10 cm non éligibles à la résection chirurgicale, la RFA ou la transplantation hépatique.

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

7.3.1.5. Traitement adjuvant

Après un traitement à visée curative par résection ou destruction percutanée, il y a un risque élevé de récurrence locale (échec du traitement) ou à distance (nouveau CHC). Cela pose 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. Les orafenib en traitement adjuvant après résection ou destruction per-cutanée a fait l'objet de plusieurs études dont une étude randomisée de phase III (Etude Storm) négative (Bruix, Takayama et al. 2015).

Il n'y a donc pas de preuve pour recommander actuellement un traitement adjuvant (Bolondi, Gaiani et al. 2005, Bruix and Sherman 2005, Trinchet 2009, Bruix and Sherman 2011, 2012). Il est recommandé de proposer aux patients la participation aux essais cliniques en cours évaluant l'intérêt de l'immunothérapie (seule ou en association) dans le traitement adjuvant après résection ou destruction percutanée.

En revanche, 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 comorbidités 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 antiviraux d'action-directe (AAD)**. Dans cette cohorte 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 dans le risque de récurrence du CHC après le 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. Chimioembolisation artérielle

Deux essais de phase III et deux méta-analyses ont rapporté en 2002 une prolongation de survie (+ 20 % de survie à 2 ans) chez les malades traités (Llovet 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 chimioembolisation. Aucun n'est clairement validé et consensuel, mais certains critères utilisés dans ces scores sont associés à une faible efficacité de la chimioembolisation tels que le caractère hypovasculaire et/ou infiltratif, multinodulaire (plus de sept nodules), ou l'élévation de l'aFP ou de la CRP. Chez ces patients, le choix entre chimioembolisation et le traitement systémique doit être discuté.

- **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 chimioembolisations 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 hyper-sélective 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 (Hocquel et Seror et al. 2016). Pour être réalisable la CE hyper-sélective doit s'adresser à une tumeur mono- ou pauci pédiculée, et donc plutôt périphérique que centro-hépatique, et pas trop volumineuse (< 8-10 cm). L'état du foie non tumoral ne semble pas être un facteur limitant 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, Guiu et al. 2017).
- Il existe un rationnel scientifique en faveur de **l'association de la CE et d'anti-angiogènes**. 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 actuellement. La place de l'association chimioembolisation/immunothérapies est actuellement évaluée dans des études de phase III.
- **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 complète après deux CE ou l'apparition de nouvelles lésions moins de six mois après la réalisation de la CE. La CE doit être également être considérée comme un échec en cas de décompensation hépatique secondaire, et en cas de récupération de la fonction hépatique, les traitements systémiques doivent être préférés à une nouvelle tentative de CE.**

7.3.2.2. La radiothérapie interne sélective (Radioembolisation)

Ce traitement consiste en l'injection intra-artérielle hépatique de microsphères porteuses d'Yttrium-90, associant une embolisation et une radiothérapie « interne » par rayonnement β^- . Il est ainsi inutile d'isoler le patient en chambre plombée après la procédure. En l'absence de réel effet d'embolisation (justifiant d'utiliser le terme de radiothérapie interne sélective plutôt que le terme radioembolisation), l'existence d'une extension vasculaire portale n'est pas une contre-indication au traitement.

Les premières études ont comparé la chimioembolisation et la radioembolisation. Dans ces 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 radioembolisation permettait un temps à progression supérieur à la chimioembolisation pour un taux de complications moindre, mais sans différence de survie globale (Hilgard, Hamami et al. 2010, Salem, Lewandowski et al. 2011).

Ces études permettent de définir les contre-indications au traitement (Child-Pugh >7, hyperbilirubinémie > 35 $\mu\text{mol/L}$ l'ascite clinique, l'existence d'un shunt digestif qu'on n'aurait pas pu emboliser) et les mauvaises indications (envahissement hépatique majeur > 50 %, maladie extra-hépatique significative, thrombose portale tronculaire).

Récemment, les résultats de trois essais de phase III randomisés ont été communiqués chez des patients ayant échappé à la chimioembolisation et en indication théorique de traitement par sorafénib.

- **L'essai français SARAH** (Vilgrain, Pereira et al. 2017) comparant la radioembolisation 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 radio-embolisation vs 9,9 mois pour le bras Sorafenib, 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 radioembolisation (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 radioembolisation 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 sorafenib) ont été inclus dont 30.6 % avec présence d'une thrombose portale. La survie globale n'était pas significativement supérieure dans le groupe radioembolisation (8.54 and 10 mois). Le temps à progression était de 5,88 vs 5,36 mois (HR 0,93) et la survie sans progression de 5,29 vs 5,06 mois (HR 0,94). Cette étude est donc aussi négative, n'atteignant pas son objectif principal
- **L'essai SORAMIC** (Ricke, Sangro 2018) a inclus 424 patients atteints d'un CHC inopérable qui ont été randomisés pour recevoir un traitement par radioembolisation 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 et non standardisée (Garin, Tselikas et al 2021). Les résultats sont encourageants et pourraient conduire à des recommandations précises de réalisation technique du traitement permettant d'améliorer significativement les résultats. Dans cette étude randomisée de phase 2 s'intéressant aux CHC avec une lésion cible >7cm et un traitement unilobaire et utilisant les billes de verre (Theraspheres), l'objectif d'une dose tumorale > 205Gy améliorerait 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 de Sarah reproduit des résultats similaires avec un seuil de 100Gy (sphères 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).

La place de la radio-embolisation dans la stratégie thérapeutique n'est pas formellement définie ; néanmoins malgré ces résultats négatifs il existe des arguments, sur des études rétrospectives, pour un bénéfice de la RE 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 de 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". Ces 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 radio-embolisation est envisagée, une dosimétrie personnalisée cherchant à obtenir une dose seuil tumorale suffisante (205Gy si sphères de verre, 100Gy si sphères de résine) doit être utilisée.

7.3.2.3. Traitements médicamenteux

Traitement de première ligne

Association atezolizumab - bévacizumab

Les résultats de l'étude de phase III IMbrave 150 comparant l'association de l'atezolizumab 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). Le pourcentage d'effets indésirables de grade ≥ 3 imputables au traitement sont similaires entre les 2 bras (43 vs 46%), néanmoins les effets imputables à la combinaison (HTA, protéinurie, cytolyse) ont un impact moindre sur la qualité de vie et de ce fait, le temps à détérioration de la qualité de vie est significativement allongé par l'association atezolizumab-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). Un bilan endoscopique est indispensable avant mise en route du traitement et un traitement préventif de rupture des varices doit être instauré si nécessaire.

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 locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements.

A la lumière de ces résultats, cette combinaison est maintenant la référence pour le traitement de première ligne du CHC avancé.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase

- **Sorafénib**

Cet essai randomisé (N inclus = 602), comparant **sorafénib** et placebo chez des malades atteints de CHC évolué, a montré un allongement significatif de la survie globale (médiane : 10,7 mois vs 7,9 mois) et de la survie sans progression (5,5 mois vs 2,8 mois) dans le bras sorafénib, mais sans amélioration de la survie sans progression clinique, et avec un taux de réponse tumorale faible/tumorales selon les critères RECIST 1.1 % (réponses partielles : 2,3 %). Des effets indésirables sévères (grade ≥ 3) ont été 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 α du PDGF, de RET et de KIT)** a montré une efficacité équivalente au 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 ≤ 1 (SG médiane, à 13,6 mois (lenvatinib) vs 12,3 mois (sorafénib)). 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 (7,4 vs 3,7 mois) était significativement augmentée dans le bras lenvatinib (HR 0.66) ainsi que le taux de réponses objectives selon les critères RECIST modifiés (24 % vs 9 %). 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 obtenu en France.

- **Donafénib**

Une étude de phase II/III réalisée en Chine, versus sorafénib chez des patients avec score de CHILD ≤ 7 , et présentée à l'ASCO 2020 montre un bénéfice de cet inhibiteur multicible de tyrosine kinase avec une amélioration de la survie globale (12.1 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 cela 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).

Traitements de seconde ligne

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. Aucune donnée post atézolizumab-bévacizumab n'est disponible.

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, et en double aveugle a montré une efficacité du régorafénib (un inhibiteur de VEGFR1-3, c-Kit, TIE-2, PDGFR- β , 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 mois versus 7,8 months). 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 (CHILDA) 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'ait pas été augmentée de façon significative par rapport au placebo (9,2 vs 7,6 mois), un bénéfice significatif a été observé dans le sous-groupe prédéfini de patients présentant une aFP > 400 ng/ml. Les résultats d'une deuxième étude de phase III (REACH-2) spécifiquement dédiée aux patients présentant une aFP > 400 ont été présentés récemment (Zhu, Kang, 2019) ; le ramucirumab a amélioré significativement la survie globale (SG médiane de 8,5 vs 7,3 mois ; HR 0,710) et la survie sans progression. 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 cependant pour l'instant pas reçu d'extension d'AMM en France.

- **Apatinib**

Cet inhibiteur du VEGFR2 a été étudié à la dose de 750 mg/j en phase III versus placebo réalisée en Chine en seconde ligne (après échec du sorafenib ou de traitements à base d'oxaliplatine) chez des patients CHLD A or B ≤ 7 . 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.

Développement des immunothérapies en monothérapie ou en combinaison

Si l'association atézolizumab/bévacizumab est la première à avoir validé l'intérêt d'une immunothérapie dans le traitement du CHC, d'autres immunothérapies sont étudiées en monothérapie ou en combinaison et pourraient élargir l'arsenal thérapeutique dans les prochaines années.

De multiples approches sont utilisées mais les traitements les plus développés sont les anti CTLA4 (Ipilimumab, tremelimumab (Sangro, Gomez-Martin et al 2013, Duffy, Ulahannan et al 2017)), les anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab, tislelizumab, camerlizumab) et anti-PDL1 (atézolizumab, durvalumab).

En monothérapie le nivolumab a donné des résultats très prometteurs dans l'étude CheckMate 040 (N inclus = 262), ouverte non-comparative de phase I/II avec cohorte d'expansion (el-khoueiry, sangro et al. 2017). Le profil de tolérance était excellent avec survenue de 6 % d'effets indésirables graves (pemphigoïde bulleuse, insuffisance surrénale, cytolysse hépatique). Le taux de réponses selon les critères RECIST classiques était de 20 % et le taux de survie à 9 mois > 75 % avec une médiane de survie non atteinte (> 13 mois) lors de l'analyse des résultats. Ces résultats ont conduit à une approbation en deuxième ligne par la FDA aux Etats-Unis néanmoins ces résultats n'ont pas été confirmés en phase III en première ligne dans une étude versus sorafenib (Sangro, Park et al 2020). De ce fait, le nivolumab n'a pas d'AMM dans l'indication CHC en Europe. De même, le pembrolizumab a été approuvé en deuxième ligne par la FDA sur la base des résultats d'une étude de phase II (Zhu, Finn 2018). Cependant, l'étude de phase III Keynote 240 (Finn S, Ryoo BY et al. 2020) qui compare le pembrolizumab au placebo après échec du sorafenib n'a pas atteint ses objectifs (pas d'amélioration de la survie globale et de la survie sans progression par rapport au placebo), ne permettant pas de recommander l'utilisation de pembrolizumab en seconde ligne.

En combinaison, les associations d'anti CTLA4 et anti-PD1 (Ipilimumab-Nivolumab) ou anti-PDL1 (tremelimumab/durvalumab) apparaissent très prometteuses en phase I/II et la combinaison ipilimumab-nivolumab a obtenu une autorisation d'utilisation aux Etats-Unis en seconde ligne. Les résultats des études de phase III de ces associations sont en attente.

Une autre approche en cours d'évaluation en phase III est la combinaison d'immunothérapie et d'inhibiteurs de tyrosine kinase avec des taux de réponse encourageants dans les études de phase I/II. Les résultats des études en première ligne des associations pembrolizumab/lenvatinib ou cabozantinib-atézolizumab sont en attente.

7.3.3. Indications thérapeutiques

7.3.3.1. CHC sur cirrhose

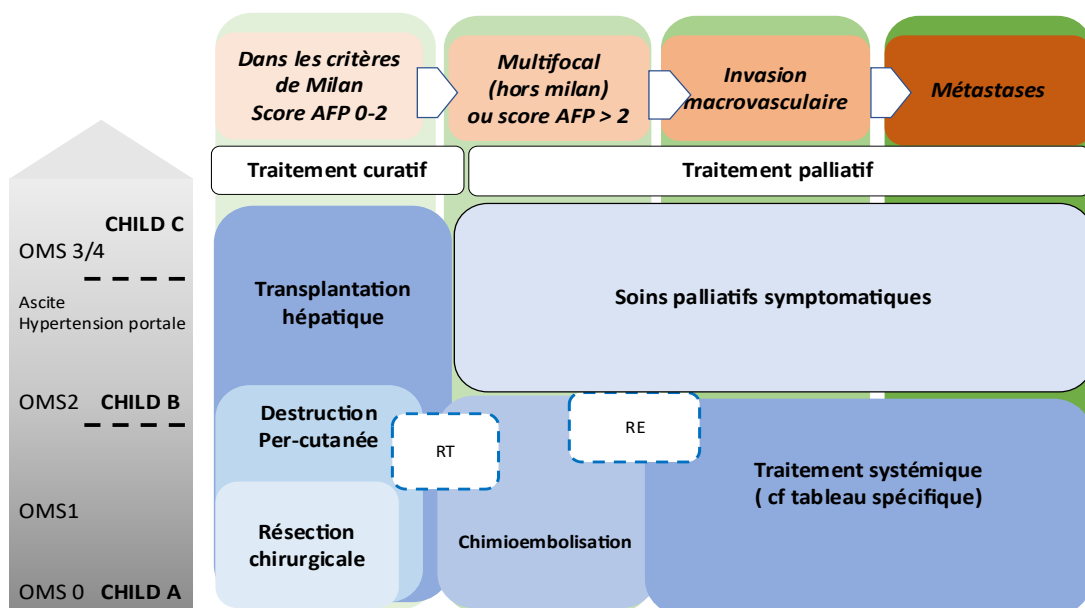
La discussion se fait à partir de 2 critères principaux, l'extension tumorale et l'état anatomique et fonctionnel du foie non tumoral. D'autre part, les indications de résection, destruction percutanée et CE sont limitées aux malades en bon état général (OMS 0-1) et celles des traitements systémiques aux malades en état général « conservé » (OMS ≤ 2). Un diagramme d'aide à la décision thérapeutique prenant en compte ces différents paramètres est proposé

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

Trois situations sont schématiquement possibles :

1. **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 curateur doit être envisagé de principe. Le choix du traitement est influencé par le score de CHILD
2. **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 l'index OMS
3. **dans certains cas, chez des 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 de malades avec CHC multifocal au-delà des critères de transplantation mais pouvant bénéficier d'une stratégie de *down-staging*.

Diagramme d'aide à la décision thérapeutique



RE: radioembolisation, RT: radiothérapie

7.3.3.1.1. CHC accessible à un traitement curateur

Il s'agit des CHC qui sont potentiellement éligibles à une transplantation hépatique (d'emblée ou après down-staging efficace), définis par un score a FP < 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.

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

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

REFERENCES

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

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

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 ^a	Excellente ^b
Hypertension portale		Oui	Non

^a Malades appartenant principalement à la classe A de Child-Pugh.
^b Critères à définir.

Traitement néo-adjuvant ou adjuvant après résection ou radiofréquence :

REFERENCES

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

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. Coordonnateur : B Guiu (Montpellier)
[Neoadjuvant Atezo, Adjuvant Atezo + Beva Combined With RF Ablation of Small HCC: a Multicenter Randomized Phase II Trial \(AB-LATE02\)](#)
- 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 percutanée** pour les malades de la classe B \leq 7 de Child-Pugh 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 chimioembolisation_(obstruction portale ou métastase extra-hépatique)

REFERENCE

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

OPTION

Certaines caractéristiques tumorales (grande taille (> 7 cm), nombre de lésions (> 7 nodules), caractère infiltrant / hypovasculaire) rendent certains patients mauvais candidats à la chimioembolisation. Ces patients pourraient être orientés préférentiellement vers des traitements systémiques (*avis d'expert*) ou vers les essais cliniques dédiés.

(<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques>)

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

Traitement de première ligne

REFERENCE

- **Atézolizumab (1200 mg) et bévacizumab (15 mg/kg)** toutes les 3 semaines (*niveau de recommandation : grade A*).

Si contre-indication à l'association atézolizumab-bévacizumab

- **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. (**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-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques>

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 de l'association atézolizumab-bévacizumab.

REFERENCE

Après traitement par sorafénib :

- **Régorafénib** 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 atézolizumab-bévacizumab

Inhibiteur de tyrosine kinase : sorafénib, lenvatinib, régorafénib, cabozantinib (**avis d'experts**).

Pour le régorafénib 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**)

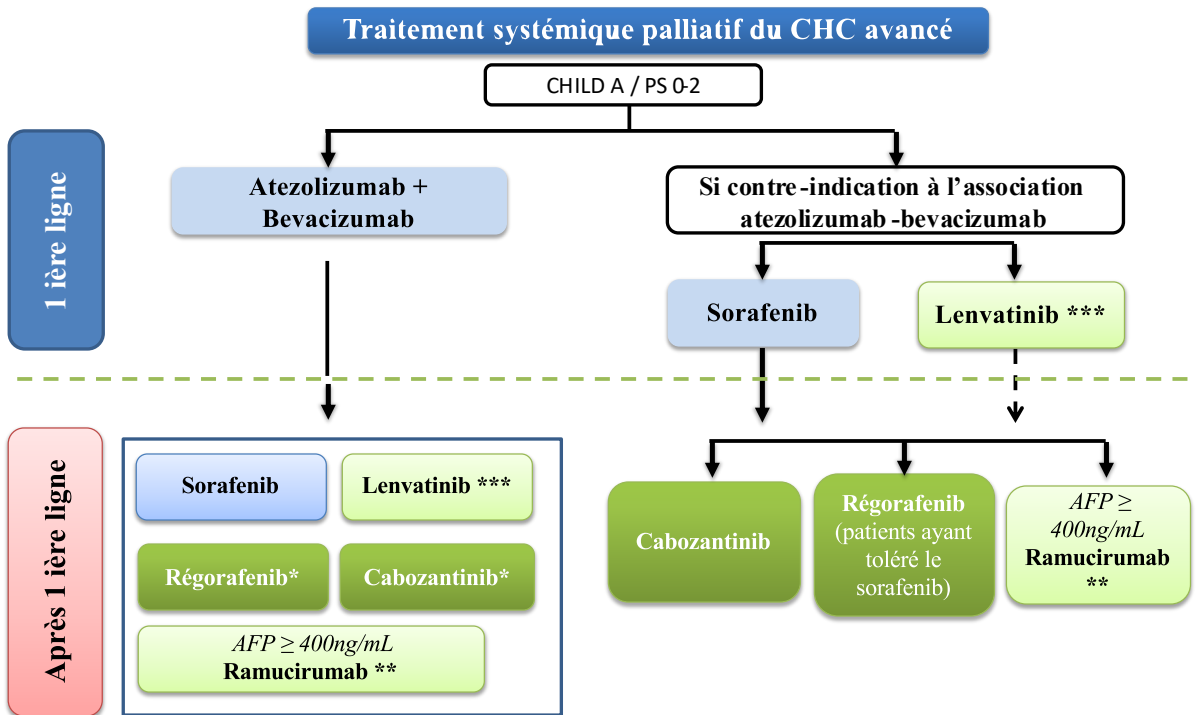
Remarque :

- **Le ramucirumab et les immunothérapies (AMM aux USA) n'ont d'AMM en France en seconde ligne.**

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>

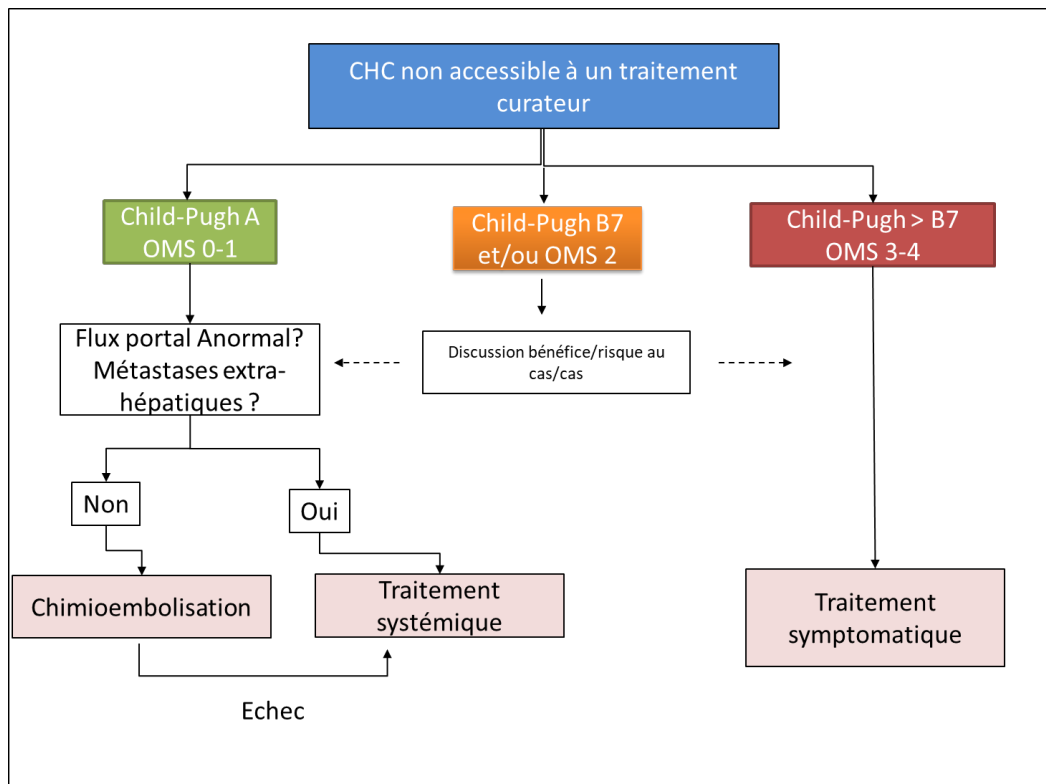


- * Libellé d'AMM: traitement après échec du sorafenib
- ** Pas d'AMM dans l'indication CHC en France
- *** Pas de remboursement dans l'indication CHC en France

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

REFERENCES

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

OPTIONS

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

7.4. SURVEILLANCE (niveau de recommandation : avis d'experts)

REFERENCES

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.

OPTIONS (niveau de recommandation : accord 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 le poumon) sont les plus fréquemment atteints lors d'une récurrence.
- Les modalités de surveillance pourront être adaptées selon les risques individuels de récurrence (taille et nombre de tumeurs, envahissement vasculaire, 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

IRM (ou à défaut TDM) hépatique - 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 percutanée

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

- Clinique + biologie (test hépatiques et AFP) tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois ;
- Scanner thoracique tous les 6 mois pendant 2 ans ;
- Imagerie hépatique : on distingue deux périodes successives.

1. Surveillance post-thérapeutique

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

2. Après cette surveillance, détection de nouveaux CHC

Deux attitudes possibles :

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

7.4.4. Après radiothérapie stéréotaxique ou de conformation

Une IRM est souhaitable

- 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 per-cutanée (**avis d'experts**).

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

- Contrôle 4 à 6 semaines après une séance ;
- avec évaluation clinique et biologique (tests hépatiques et AFP) ;
- IRM hépatique (+ scanner sans injection en cas de chimioembolisation lipiodolée) ,
- 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 per-cutanée. (**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 scanner thoraco-abdomino-pelvien ou IRM hépatique et scanner thoracique.
- En cas de progression sous immunothérapie, une imagerie en coupe à 1 mois est conseillée pour confirmer la progression.

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

Liés à l'intoxication alcool-tabagique éventuelle.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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. 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.
3. 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.
4. 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 sorafenib, pravastatin, their combination or supportive care in HCC with Child-Pugh B cirrhosis](#). *Hepatol Int*. 2021 Feb;15(1):93-104.
5. Boige, V., J. C. Barbare and O. Rosmorduc (2008). "[Use of sorafenib (Nexavar) in the treatment of hepatocellular carcinoma: PRODIGE AFEF recommendations]". *Gastroenterol Clin Biol*32(1 Pt. 1): 3-7.
6. 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.
7. Bruix, J. and M. Sherman (2005). "Management of hepatocellular carcinoma." *Hepatology*42(5): 1208-1236.
8. 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 sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation \(STORM\): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial](#). *Lancet Oncol*. Oct;16(13):1344-54..

9. 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 sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. Jan 7;389(10064):56-66
10. 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*. Apr;65(4):1237-1248..
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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 sorafenib (SOR) in first-line treatment of patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *Journal of Clinical Oncology* 35,(15)_suppl 4001-4001.
16. 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.
17. 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.
18. Chotipanich C, Kunawudhi A, Promteangtrong C, Tungsuppawattanakit P, Sricharunrat T, Wongsa 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.
19. 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 KYY, Thng CH, Low AS, Goh ASW, Tay KH, Lo RHG, Goh BKP, Ng DCE, Lekurwale G, Liew WM, GebSKI V, Mak KSW, Soo KC; Asia-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group. (2018) [SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma](#). "J Clin Oncol". 36(19):1913-1921.

20. 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 Oncol13(1): e11-22.
21. 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 Oncol19(6): 1117-1126.
22. 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 Gastroenterol101(3): 513-523.
23. 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." Transplantation86(8): 1068-1076.
24. 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.
25. 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
26. 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 Oncol19(4): 200-207.
27. 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 Transpl13(5): 665-671.
28. 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 Cancer44(4): 528-538.
29. 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). Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2017 Mar;66(3):545-551.
30. 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 α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology*. Oct;143(4):986-94.
31. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2018 Jul;69(1):182-23
 32. 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 sorafenib for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis". *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Apr;43(4):635-43
 33. 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
 34. 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.
 35. Feng B, Shukui Q, Shanzhi G, Yuxian B, Zhendong C, Zishu W et al, Donafenib versus sorafenib 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.
 36. 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.
 37. Finn S, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382(20):1894—905.
 38. Finn R, 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 atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Journal of Clinical Oncology* 39, no. 3_suppl (January 20, 2021) 267-267.
 39. Finn S, 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
 40. 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.
 41. 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.
 42. 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.
 43. 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
 44. 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
45. 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." *Hepatology*52(5): 1741-1749.
 46. 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
 47. 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
 48. 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.
 49. 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.
 50. 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.
 51. 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 Sorafenib As First-Line Therapy in Patients With Unresectable, Advanced Hepatocellular Carcinoma: Results From the Randomized Phase III BRISK-FL Study." *J Clin Oncol*31(28): 3517-3524.
 52. 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.
 53. 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
 54. 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 sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial". *Lancet*. Mar 24;391(10126):1163-117
 55. 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.
 56. *Hepatology*. Nov;60(5):1697-707
 57. 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.

58. 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.
59. 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). Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. *J Hepatol*. May;64(5):1090-1098
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. Llovet, J. M. and J. Bruix (2003). "Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival." *Hepatology*37(2): 429-442.
65. 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.
66. 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). "Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma." *N Engl J Med*359(4): 378-390.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.

71. 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)*.
72. 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.
73. Mehta N, Bhangui 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
74. 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
75. 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, Fagioli 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.
76. 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.
77. 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.
78. Peng, Z. W., Y. J. Zhang, M. S. Chen, L. Xu, H. H. Liang, X. J. Lin, R. P. Guo, Y. Q. Zhang and W. Y. Lau (2013). "Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial." *J Clin Oncol*31(4): 426-432.
79. Piñero F, Tisi Baña M, de Ataide 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, Poniachik 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.
80. 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. Giuliantè (2013). "Long-term effectiveness of resection and radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma ≤ 3 cm. Results of a multicenter Italian survey." *J Hepatol*59(1): 89-97.
81. 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.
82. 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
83. 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..
84. 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.
 85. 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.
 86. 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.
 87. 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*140(2): 497-507 e492.
 88. 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
 89. 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 tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *J Hepatol.* Jul;59(1):81-8
 90. 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).
 91. Santillan C, Chernyak V, Sirlin C. 2017. LI-RADS categories: concepts, definitions, and criteria.
 92. *Abdom Radiol (NY).* 2017 Oct 16
 93. 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.
 94. 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 (≥ 5.0 -cm) HCCs: multipolar RF ablation with three internally cooled bipolar electrodes--initial experience in 26 patients." *Radiology*248(1): 288-296.
 95. Sharma, B., A. Martin and I. Zerizer (2013). "Positron emission tomography-computed tomography in liver imaging." *Semin Ultrasound CT MR*34(1): 66-80.
 96. 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.
 97. 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.
 98. 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. Guillat, R. Kianmanesh, C. Laurent, C. Meyer, B. Millat, S. Msika, B. Nordlinger, F. Paraf, C. Partensky, F. Peschard, 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.
99. 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.
100. Stigliano, R., L. Marelli, D. Yu, N. Davies, D. Patch and A. K. Burroughs (2007). "Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? Seeding risk for percutaneous approach of HCC." *Cancer Treat Rev*33(5): 437-447.
101. Trinchet, J. C. (2009). "[Hepatocellular carcinoma: increasing incidence and optimized management]." *Gastroenterol Clin Biol*33(8-9): 830-839.
102. 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.
103. 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.
104. 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
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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 sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* Jul;16(7):859-70
111. 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 sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial". *Lancet Oncol.* 2019 Feb ;20(2):282-296
112. 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 sorafenib: Pooled efficacy and safety across two global randomized Phase 3 studies (REACH-2 and REACH)". *Annals of Oncology.*;29(suppl_5, 1 June 2018,).
113. 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 sorafenib: patient reported outcome results across two phase 3 studies (REACH-2 and REACH) ". *Annals of Oncology*;29(Issue suppl 8):A 1812.
114. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattani 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 sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial". *Lancet Oncol.* Jul;19(7):940-952.
115. Zucman-Rossi J, Villanueva A, Nault JC, Llovet JM (2015). "Genetic Landscape and Biomarkers of Hepatocellular Carcinoma". *Gastroenterology.* Oct;149(5):1226-1239.