



SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'HÉPATOLOGIE

PRISE EN CHARGE DU CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE & OUTILS POUR LA PRATIQUE

RECOMMANDATIONS DE L'ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE

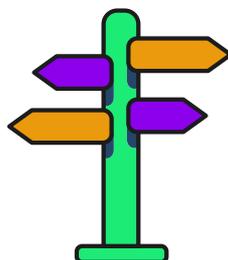
Coordination :

Eric Assenat

Jean-Frédéric Blanc

Charlotte Costentin

FÉVRIER 2025



SOMMAIRE

INTRODUCTION	3
GLOSSAIRE	6
Chapitre 1	
Epidémiologie, Facteurs de risque, Dépistage, Prévention	8
Recommandations	19
Bibliographie	22
Chapitre 2	
Diagnostic et bilan pré thérapeutique du CHC / parcours de soins / Réunions de concertation pluridisciplinaire	29
Recommandations	39
Bibliographie	42
Chapitre 3	
Traitements à visée curative du CHC : Chirurgie, Ablation Percutanée, Transplantation hépatique et radiothérapie stéréotaxique	48
Recommandations	71
Bibliographie	77
Chapitre 4	
Traitements loco régionaux intra artériels (chimioembolisation, radiothérapie interne sélective) du CHC	86
Recommandations	104
Bibliographie	108
Chapitre 5	
Traitement systémique du CHC	113
Recommandations	128
Bibliographie	131
ANNEXES	137
LIENS D'INTÉRÊT	152



INTRODUCTION

Dans le monde, les cancers primitifs du foie représentent la troisième cause de mortalité par cancer (deuxième chez l'homme après le cancer du poumon et sixième chez la femme après les cancers du sein, poumon, côlon-rectum, col de l'utérus et estomac), avec 757 948 décès recensés en 2022. Compte tenu d'une médiane de survie globale courte, les taux de mortalité annuelle standardisée sur l'âge pour 100 000 personnes sont proches des taux d'incidence.

En France, l'Institut National du Cancer estime le nombre de nouveaux cas de cancers primitifs du foie en 2023 à 11 658, avec, depuis 2010 une incidence stable chez les hommes et en progression de 2,2 % par an chez les femmes. Avec des taux de survie nette standardisée à 5 ans des personnes diagnostiquées entre 2010 et 2015 à 18 % chez les hommes et 19 % chez les femmes, le cancer primitif du foie est l'un des 5 cancers de plus mauvais pronostic, identifié comme une priorité dans la stratégie décennale de lutte contre le cancer 2021-2030.

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) représente plus de 70 % de l'ensemble des tumeurs malignes primitives hépatiques. Il se développe le plus souvent sur une maladie chronique du foie, souvent parvenue au stade de cirrhose (75 %) ce qui conditionne la prise en charge thérapeutique et le pronostic des patients. La prise en charge doit impérativement tenir compte à la fois des caractéristiques tumorales mais aussi de la sévérité de la maladie hépatique sous-jacente, qui doit être évaluée avec précision. Aussi, la prise en charge d'un CHC nécessite une expertise multidisciplinaire.

Ces recommandations couvrent l'ensemble de la prise en charge des CHC, de l'épidémiologie aux traitements en passant par le bilan initial de la tumeur et de la maladie hépatique sous-jacente. Elles ont pour but de proposer les modalités optimales des soins à tous les stades de la maladie et de préciser les parcours de soins indispensables pour améliorer le pronostic global.

La collaboration pluridisciplinaire est soulignée par l'implication de multiples sociétés savantes ayant désigné des experts hépatologues, oncologues, chirurgiens, radiologues, anatomo-pathologistes, radiothérapeutes, médecins nucléaires, pour élaborer en commun les schémas pratiques de prise en charge. Cinq chapitres didactiques sont ainsi disponibles. Le chapitre 1 couvre l'épidémiologie, les facteurs de risque, le dépistage et la prévention. Le chapitre 2 aborde le bilan initial diagnostique et pré-thérapeutique, le parcours de soin et la place de la réunion de concertation pluridisciplinaire. Le chapitre 3 traite des traitements à visée curative, le chapitre 4 des traitements intra-artériels, et le chapitre 5 des traitements systémiques.

Ces recommandations sont le résultat du travail d'un groupe d'experts réunis par l'AFEF. Le programme a été établi par les coordonnateurs des recommandations, Eric Assenat, oncologue digestif à Montpellier, Jean-Frédéric Blanc, hépatologue à Bordeaux et Charlotte Costentin, hépatologue à Grenoble, et les experts ont été contactés par l'intermédiaire des sociétés savantes impliquées dans la rédaction de ces recommandations après avoir défini les sujets à traiter. Une fois les thèmes définis, une revue bibliographique exhaustive a été effectuée par les chargés de bibliographie, Marie Decraecker, oncologue digestive à Bordeaux (coordinatrice de bibliographie), Carole Vitellius, oncologue digestive à Angers, Bleuenn Brusset hépatologue à Grenoble et Massih Ningharhari, hépatologue à Lille, sur la base de données internationales PubMed et d'abstracts de congrès pour certaines études récentes. Les études pertinentes ont été analysées selon la méthode Grade (Grade of Recommendation Assessment, Development and Evaluation) permettant d'établir le niveau de preuve scientifique selon un procédé validé internationalement, en fonction du type de chaque étude et de sa qualité méthodologique. Le niveau de preuve a intégré la cohérence des résultats entre les différentes études, du caractère direct ou non des preuves, de l'importance du bénéfice. Un niveau global de preuve « fort » permettait de formuler une recommandation « forte » (« il est recommandé de faire », « il n'est pas recommandé de faire » Grade 1+ ou 1-). Un niveau global de preuve modéré, faible ou très faible aboutissait à l'écriture d'une recommandation « optionnelle » (« il est probablement recommandé de faire » ou « il n'est probablement pas recommandé de faire » Grade 2+ ou 2-). Lorsque la littérature n'était pas suffisante pour proposer un niveau 1 ou 2, certaines propositions faisaient l'objet d'un avis d'experts. Après présentation du projet de recommandations, chaque proposition a été discutée avec l'ensemble des experts puis soumise au vote. La cotation de toutes les propositions a été effectuée indépendamment par chaque expert, sur une échelle allant de 1 (désaccord complet avec la proposition) à 9 (accord complet). Les propositions de recommandations étaient ensuite présentées lors d'une réunion dédiée et discutées afin de dégager les points de concordance et les points de divergence ou d'indécision. Pour valider une recommandation, au moins 50 % des experts devaient exprimer une opinion qui allait globalement dans la même direction, tandis que moins de 20 % d'entre eux exprimaient une opinion contraire. Pour qu'une recommandation soit forte, au moins 70 % des participants devaient avoir une opinion qui allait globalement dans la même direction. **Toutes les recommandations présentées ici ont obtenu un accord fort.**

L'AFEF encourage les praticiens à appliquer ces recommandations formalisées d'experts dans le respect de la pluridisciplinarité nécessaire à la prise en charge des patients présentant un carcinome hépatocellulaire.

En ce sens, l'AFEF remercie toutes les sociétés savantes ayant participé à l'élaboration des recommandations : ANGH, ACHBT, CREGG, SFRO, SIAD, SFMN, SFP, SFT et UNICANCER.



Coordination : Pr Eric Assenat, Pr Jean-Frédéric Blanc, Pr Charlotte Costentin

Chargés de Bibliographie : Dr Bleuenn Brusset, Dr Marie Decraecker, Dr Massih Ningarhari, Dr Carole Vitellius

Présidence: Pr Jérôme Boursier, Pr Jean-Pierre Bronowicki

Organisation, édition, communication : Nara Stefanelli, Bénédicte Vauban-Fradique



GLOSSAIRE

A

- AAD** agents anti-viraux directs
- ADA** anticorps antidrogue
- AFP** alpha foetoprotéine
- AMM** autorisation mise sur le marché

B

- BB** bêtabloquant non cardiosélectif
- BCLC** Barcelona Clinic Liver Cancer

C

- CHC** carcinome hépatocellulaire
- CE** chimioembolisation
- CBCT** Cone Beam Computed Tomography

E

- EP** embolisation portale
- ESIM** effets secondaires immunomédiés

H

- HDV** histogrammes dose-volume
- HTP** hypertension portale
- HR** hazard ratio

I

- ICIs** inhibiteurs de checkpoints immunitaires
- IMRT** Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité
- IRE** Electroporation irréversible
- IRM** imagerie par résonance magnétique
- IGRT** radiothérapie guidée par l'image
- ITK** inhibiteur de tyrosine kinase
- ITV** Internal Target Volume

M

MASLD Metabolic-dysfonction Associated Steatotic Liver Disease

Met-ALD Metabolic-dysfonction and alcohol associated/related liver disease

MICI maladies inflammatoires chroniques intestinales

N

NFS Non-alcoholic fatty liver disease-Fibrosis Score

P

PAL phosphatases alcalines

PVE portal vein embolisation

R

RECIST Response evaluation criteria in solid tumors

RF radiofréquence

RILD hépatite radique ou « radiation induced liver disease »

RR risque relatif

RVO rupture de varices œsophagiennes

S

SIRT radiothérapie interne sélective / radioembolisation

SBRT Stereotactic Body Radiation Therapy, radiothérapie stéréotaxique

SG Survie globale

SSP survie sans progression

T

TDM tomodensitométrie

V

VEGF Vascular endothelial growth factor

VHB virus de l'hépatite B

VHC virus de l'hépatite C

VHD virus de l'hépatite D

VO varices œsophagiennes

Chapitre 1

Epidémiologie, Facteurs de risque, Dépistage, Prévention



Membres du groupe de travail : Coordination *Nathalie Ganne-Carrié (Bobigny), Aurore Baron (Corbeil-Essonnes), Jacques Liautard (Montpellier), Dann Ouizeman (Nice), Pierre Nahon (Bobigny), Isabelle Rosa (Créteil)*

Chargé de Bibliographie : *Massih Ningarhari (Lille)*

ARGUMENTAIRE

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) représente de 70 % des cas de cancers primitifs du foie (1).

A l'échelle mondiale, le cancer primitif du foie est le sixième cancer en termes d'incidence (cinquième chez l'homme et neuvième chez la femme) avec 865 269 nouveaux cas en 2022 dont deux tiers environ chez l'homme (2). La distribution géographique de l'incidence est très hétérogène avec environ 72 % des cas recensés en Asie (plus de 50 % en Chine), 10 % en Europe, 8 % en Afrique, 5 % en Amérique du Nord et 5 % en Amérique latine (3). Les taux d'incidence annuelle standardisée sur l'âge pour 100 000 personnes les plus élevés sont observés en Mongolie (93,7), en Égypte (32,2), en Gambie (23,9) et en Asie de l'Est (17,7) et du Sud-Est (13,3). Cette disparité est multifactorielle, liée à des facteurs de risque différents selon les continents ou pays, ainsi qu'à la variabilité des performances des systèmes de santé et de la disponibilité des programmes de dépistage et/ou des outils diagnostiques.

Les cancers primitifs du foie représentent la troisième cause de mortalité par cancer (deuxième chez l'homme après le cancer du poumon et sixième chez la femme après les cancers du sein, poumon, côlon-rectum, col de l'utérus et estomac), avec environ 757 948 décès recensés en 2022 (2). Compte tenu d'une médiane de survie globale courte, les taux de mortalité annuelle standardisée sur l'âge pour 100 000 personnes sont proches des taux d'incidence. Les médianes de survie rapportées sont variables et étroitement liées à l'existence de programmes nationaux de dépistage, et les possibilités d'accès aux traitements curatifs, très hétérogènes d'un continent à l'autre, d'un pays à l'autre au sein d'un même continent et d'une région à l'autre au sein d'un même pays.

En France, l'Institut National du Cancer estime le nombre de nouveaux cas de cancers primitifs du foie en 2023 à 11 658, avec depuis 2010 une incidence stable chez les hommes (8 874 cas) et en progression de 2,2 % par an chez les femmes (2 784 cas) (<https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-edition-2023>). Cette même source estime le nombre de décès par cancer primitif du foie en France métropolitaine à 8700 en 2018, en recul de 0,7 % par an chez les hommes et en progression de 0,3 % par an chez les femmes depuis 2010, avec des taux de survie nette standardisée à 5 ans des personnes diagnostiquées entre 2010 et 2015 à 18 % chez les hommes et 19 % chez les femmes. L'analyse du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) basée sur plus de 20 000 cas incidents de CHC diagnostiqués entre 2015 et 2017 a rapporté une médiane de survie globale tous stades évolutifs confondus de 12,1 mois [IC 95 % :11.5-12.6] versus 9,4 mois [IC 95 % 9,2-9,8] sur la période 2009-2012 (4). Cependant, le pronostic des cancers primitifs du foie est très variable selon l'étiologie de l'hépatopathie sous-jacente (4), le volume d'activité du centre de prise en charge (> 75 cas/an : HR 0,8 [IC 95 % 0,75-0,86] ; entre 25 et 75 cas/an : HR 0,92 [IC 95 % 0,88-0,96]), la précocité du diagnostic et la mise en œuvre d'un traitement curatif (HR 0,19 [IC 95 % 0,19-0,20]) et la région de prise en charge, avec des disparités régionales de mortalité au niveau de l'hexagone témoignant d'inégalités d'accès aux soins (5). Il est également important de souligner qu'en France une incidence plus élevée et un moins bon pronostic du CHC sont observés parmi les populations les plus défavorisées (6, 7).

Facteurs de risque

Dans 90 % des cas, le CHC se développe sur une maladie chronique du foie - le plus souvent parvenue au stade de cirrhose (75 %) et plus rarement sur une hépatopathie chronique sans cirrhose - qui conditionne la prise en charge thérapeutique et le pronostic. On estime que le risque annuel de développer un CHC sur cirrhose est de 2 à 4 %. Le CHC est exceptionnel chez les personnes ayant un foie sain.

A l'échelle mondiale, les infections chroniques virales par les virus des hépatites B, Delta et/ou C sont la principale cause de CHC. Les campagnes de vaccination contre le VHB et le traitement des hépatites chroniques B et C ont provoqué un changement dans l'épidémiologie du CHC avec une diminution du nombre de cas liés aux virus des hépatites. L'incidence du CHC sur maladie stéatosique du foie est croissante quelle que soit l'origine géographique. La MASLD (Metabolic dysfunction Associated steatotic Liver Disease) est directement associée au mode de vie des patients : alimentation riche en sucres et lipides, sédentarité. L'association à une consommation d'alcool définit une Met-ALD – Metabolic and alcohol related Liver Disease) (8). En France, la consommation excessive d'alcool est responsable de 50 à 70 % des causes de CHC sur cirrhose.

L'enjeu majeur du dépistage du CHC repose sur l'identification précoce de la cirrhose en population générale. De nombreux tests non invasifs de dépistage de la fibrose ont été évalués en population générale. Le score APRI ou le FIB 4 ont été proposés comme première étape d'un algorithme de dépistage mais ces tests non invasifs doivent être utilisés pour exclure plutôt que pour diagnostiquer une fibrose hépatique avancée dans les populations à faible prévalence. Dans un travail publié en 2022, le FIB-4 et le NFS étaient sous-optimaux pour le dépistage de la fibrose hépatique en population générale, en raison d'un risque élevé de surdiagnostic et d'un pourcentage non négligeable de faux négatifs, et finalement le tour de taille est apparu comme une première étape potentielle pour identifier les patients à risque de fibrose hépatique dans la population générale (9).

Ces tests non invasifs de fibrose doivent être utilisés chez les patients à risque de fibrose hépatique avancée (tels que les patients présentant des facteurs de risque métaboliques et/ou une utilisation excessive d'alcool) et non en population générale non sélectionnée. L'INCA a publié une recommandation destinée aux médecins

généralistes pour améliorer le dépistage de la fibrose en population générale. Ce dépistage s'adresse aux personnes asymptomatiques ayant au moins un des facteurs de risque précités (<https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Cancer-du-foie-reperage-et-suivi-des-patients-a-risque-en-medecine-generale>).

Le score LiverRisk basé sur des paramètres démographiques (âge, sexe) et des données biologiques simples incluant les facteurs métaboliques (transaminases, plaquettes, cholestérolémie, glycémie) permettrait de prédire le degré de fibrose hépatique en la stratifiant par niveau de risque mais aussi pourrait prédire le risque d'évènements liés au foie dont la mortalité liée au CHC dans la population générale. De futures études sont nécessaires pour étudier l'effet de l'utilisation du score LiverRisk et documenter le rapport coût-efficacité du dépistage (10).

Tableau 1 : Facteurs de risque de CHC

Facteurs de risque	Odd Ratio ou Hazard Ratio
- Syndrome métabolique	2,3 (11)
- MASLD + consommation d'alcool modérée	3,8 (12)
- Diabète	2-3 (13)
- Obésité	2-3 (14)
Tabac	1.51 (15)
Virus de l'hépatite B	15 – 20 (16)
Surinfection Delta vs B	3.9 (17)
Virus de l'hépatite C	10 – 20 (18)
Alcool	1.5 – 3 (19)
Hémochromatose	20 (20)
Déficit en alpha 1 antitrypsine	
Homozygote	40 (21)
Hétérozygote	6 (21)
Mutation PNPLA3 (chez patients MASLD ou alcool)	1.4 (22)
Aflatoxine B1	6 (23)
Aflatoxine B1 + VHB	54 (23)

Question 1: Quels patients atteints de maladie chronique du foie sans cirrhose doivent-ils être la cible du dépistage du CHC ?

Un sur risque de CHC a été identifié chez les patients atteints de maladie chronique du foie sans cirrhose, principalement en cas d'infection virale B et de stéatopathie associée au syndrome métabolique (MASLD).

En cas d'hépatite B, les principaux facteurs de risque de CHC identifiés sont, d'une part liés à l'hôte, notamment l'âge, le sexe et les antécédents familiaux de 1er degré de CHC (24), et d'autre part virologiques notamment la charge virale B (25), la présence de l'AgHBe (26) et le génotype viral C (27, 28).

Plusieurs scores de risque de CHC sur hépatite B ont été élaborés (29–40). Le plus étudié est le score PAGE B comprenant 3 paramètres : âge, sexe, et plaquettes. Le score Page B a de bonnes performances pour prédire le risque de CHC en cas de valeur ≥ 10 (en pratique quand l'âge est supérieur à 40 ans chez les hommes et 70 ans chez les femmes, avec plaquettes normales), sans traitement ou sous traitement antiviral par analogues nucléos(t)idiques (30–35). Le score Page B a également été validé en cas de co-infection VHB/VIH chez des patients dont le traitement antirétroviral comprenait du ténofovir (36).

Pour les populations nées en Afrique ou en Asie, il faut tenir compte de la durée de l'infection virale B généralement acquise tôt par transmission verticale et de l'exposition à l'aflatoxine B1, mycotoxine produite par *Aspergillus Fungus*, champignon dont la croissance sur les grains comme les arachides ou le maïs est favorisée par la chaleur lors du stockage. L'aflatoxine B1 est classée comme un cancérigène humain de classe 1 par l'OMS et le CIRC (3, 23). Ces facteurs sont incriminés dans le surrisque de CHC d'une part (41) et la précocité de survenue du CHC (42) d'autre part chez les patients infectés par le VHB d'origine africaine ou asiatique. Il n'y a néanmoins pas de consensus quant au moment le plus opportun pour débiter le dépistage du CHC chez ces patients. En effet, une vaste étude de registre menée chez plus de 59 000 patients infectés par le VHB a mis en évidence l'association indépendante entre le développement précoce du CHC avant l'âge de 40 ans et le continent de naissance pour l'Afrique subsaharienne et l'Océanie (43) suggérant de débiter le dépistage avant l'âge de 40 ans. A contrario, une étude de cohorte rétrospective multicentrique européenne récente suggère les bonnes performances du score PAGE-B chez 1473 patients originaires d'Afrique subsaharienne ou du Surinam vivant en Europe entérinant un début de dépistage à partir de 40 ans chez les hommes comme chez les caucasiens (35).

La MASLD est une cause émergente de CHC (44) avec près d'un quart des cas développés en l'absence de cirrhose dans ce contexte. Cependant, l'incidence annuelle du CHC chez ces patients est très faible en l'absence de cirrhose, estimée à 0,03 par 100 personne-années (45). En cas de fibrose hépatique F3 histologiquement documentée, une étude prospective a estimé le risque de CHC à 10 ans à 2,3 % (versus 17 % en cas de cirrhose constituée) et la survie essentiellement déterminée par des évènements extra-hépatiques (46). Un dépistage systématique du CHC ne peut donc pas être préconisé chez les patients atteints de MASLD sans cirrhose. Une évaluation au cas par cas tenant compte des cofacteurs de risque de CHC (diabète, consommation de tabac, consommation d'alcool) est néanmoins souhaitable en cas fibrose hépatique avancée (F3) liée à la MASLD et/ou liée à d'autres causes d'hépatopathie chronique notamment l'hépatite C avec guérison virologique. Chez les patients traités pour le virus de l'hépatite C avec guérison virologique, les recommandations de l'AFEF de 2020 pour le diagnostic et le suivi non-invasif des maladies chroniques du foie proposaient de poursuivre le dépistage du CHC chez les patients avec une mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan® ≥ 10 kPa ou Fibrotest® $> 0,58$ ou Fibromètre® $> 0,78$ avant initiation du traitement. Depuis une étude française a montré un taux d'incidence du CHC de 0,52 pour 100 années-personnes parmi 1 086 patients avec infection par le VHC éradiquée grâce aux agents anti-viraux directs (AAD) et fibrose avancée (47), ce qui pourrait remettre en cause la recommandation de 2020. Cependant aucun consensus n'a été trouvé à cet égard.

Question 2: Quels patients atteints de cirrhose doivent-ils être la cible du dépistage du CHC ?

Une unique étude randomisée menée chez 18 816 patients infectés par le VHB, sans précision quant au stade évolutif de la fibrose hépatique sous-jacente, a démontré une réduction de 37 % à 5 ans de la mortalité dans le groupe soumis à un dépistage semestriel par échographie abdominale et dosage sérique d'AFP (avec une adhérence de 58 % au dépistage) par rapport au groupe contrôle (48). Le bénéfice du dépistage du CHC en terme de survie a été ensuite confirmé par des études observationnelles (49–51), des méta-analyses dont la plus récente avec données individuelles (52) et des modélisations (53, 54). En outre, des bénéfices ont été établis en terme de précocité de stade tumoral au diagnostic et d'accès au traitement à visée curative (49–52, 55).

En revanche, la surveillance systématique des patients à risque de CHC est associée à des préjudices potentiels notamment à des risques de sur-diagnostic et de recours à des examens complémentaires invasifs (biopsie dirigée) ou non (imagerie abdominale en coupe multiphasique) (56), ce qui souligne l'importance de la qualité de l'échographie (54), ce d'autant que le coût financier par lésion focale « non CHC » dépistée est élevé, estimé à 1 087 € en France dans une analyse post-hoc de 3 cohortes cumulant 3295 patients avec cirrhose dont 391 ont développé un CHC (57).

Le dépistage a été démontré coût-efficace par plusieurs modélisations (58–60), l'étude la plus récente suggérant un bénéfice pour un seuil minimal d'incidence annuelle de CHC d'environ 1 %, plus faible que le seuil traditionnel de 1,5 % par an (58).

La surveillance périodique des patients atteints de cirrhose doit être appliquée indépendamment de la cause. Dans le cas des maladies du foie liées à l'alcool, l'efficacité du dépistage pourrait être moindre en raison d'une moindre adhérence (61, 62), de moindres performances de l'échographie (63) et d'une mortalité compétitive élevée (64). Dans l'expérience franco-belge, bien que plus faible qu'en cas de cirrhose non liée à l'alcool, l'incidence annuelle de CHC sur cirrhose compensée liée à l'alcool est élevée (2,9 %) (65) et la méta analyse de données individuelles de 3 études prospectives (2 cohortes, 1 étude randomisée) regroupant 3533 patients atteints de cirrhose virale et/ou liée à l'alcool atteste de l'absence de différence de résultats du dépistage en fonction de l'étiologie de l'hépatopathie sous-jacente en termes d'accès à un traitement curatif (66).

En revanche, les cirrhoses d'origine auto-immune seraient à faible risque de survenue de CHC avec des incidences cumulées à 2.6 %, 4.6 %, 5.6 % et 6.6 % à 5, 10, 15, et 20 ans dans une cohorte rétrospective de 293 patients (67).

Le dépistage du CHC ne se conçoit que chez les patients susceptibles de recevoir un traitement spécifique du cancer.

Question 3: Chez les patients atteints de maladie chronique du foie éligibles au dépistage périodique du CHC, quels outils utiliser ?

Le dosage plasmatique de l'AFP est facilement réalisable et peu coûteux. Un taux supérieur à 20 ng/ml permet d'identifier une population à haut risque de CHC avec une incidence cumulée de 46 % à 5 ans mais sa sensibilité n'est que de 46.3 % pour les petits CHC remplissant les critères de Milan (1 nodule unique ≤ 5 cm de plus grand diamètre ou maximum 3 nodules ≤ 3 cm) (68). Le dosage séquentiel est plus performant que le dosage unique

avec une AUROC à 0.81, une sensibilité de 80 % et une valeur prédictive positive de 86.7 %, voire 99 % dans la population à haut risque de CHC (69, 70).

L'échographie doppler hépatique est l'examen de référence pour le dépistage du CHC en raison de son accès facile, de son faible coût et de sa sensibilité élevée (86 à 94 % tous stades confondus, 47 % pour les CHC remplissant les critères de Milan) (71). Cependant, l'examen est opérateur dépendant et environ 20 % des échographies hépatiques sont de qualité inadéquate, surtout chez les hommes, en cas d'IMC > 35kg/m², de maladie du foie liée à l'alcool ou au syndrome métabolique, ou sévère (Child-Pugh B/C) (72, 73).

L'association de l'échographie-doppler abdominal au dosage de l'AFP augmente la sensibilité du dépistage des CHC précoces de 45 à 63 % (95 % CI 48-75 %) sans impacter la spécificité dans une méta analyse récente (71), tout en restant coût efficace (58). Une modélisation française récente a confirmé le bénéfice d'associer le dosage sérique d'AFP à l'échographie-doppler abdominale semestrielle par rapport à l'échographie seule en termes de sensibilité, et a suggéré de plus un bénéfice de survie avec une réduction du taux de létalité (43 vs 46 %) et de la mortalité liée au CHC (32, 63 et 230 CHC en moins pour des incidences annuelles de 0,2 %, 0,4 % et 1,5 %, respectivement) (74).

Les imageries en coupe par TDM (tomodensitométrie) ou IRM (imagerie par résonance magnétique) multiphasiques ont l'avantage d'être reproductibles. Elles ont une sensibilité globale par lésion de 65 % et 72 % respectivement supérieure à l'échographie, une sensibilité par patient de 84 et 88 % (75). La sensibilité et spécificité par lésion est supérieure pour l'IRM multiphasique (80 % vs 68 % (p=0.023) pour une spécificité de 94 % (IC 85-98 %)) et diminue pour les lésions < 1 cm (76). La modélisation française sus citée (74) suggère de plus un bénéfice de l'IRM semestrielle ou annuelle en terme de mortalité spécifique par rapport au dépistage échographique semestriel (-17 % et - 6 %, respectivement). La place de l'imagerie abdominale en coupe pour le dépistage du CHC est à ce jour restreinte aux patients non éligibles à l'échographie, bien qu'aucune étude n'ait évalué sa performance dans ce contexte et, éventuellement, au choix des patients afin d'augmenter leur adhérence au dépistage démontrée comme associée à une meilleure survie (77). En effet, il a été montré que les patients inclus dans les programmes de surveillance préféraient la FAST-IRM (29,0 %), l'IRM multiphasique complète (23,3 %) ou les futurs biomarqueurs circulants (20,9 %) par rapport à l'échographie doppler abdominal seule (3,4 %) ou combinée à des mesures sériques de l'AFP (8,8 %) (78). En raison du grand nombre d'outils à venir pour la détection précoce du CHC, une information/éducation transparente des patients deviendra obligatoire.

Les procédures d'imagerie abdominale en coupe abrégées, TDM biphasiques (temps artériel et tardif 3 minutes) et FAST IRM (protocoles courts <10 minutes, basés sur les séquences ayant les meilleures sensibilités de détection) (79) ont de bonnes performances comparées à l'échographie: sensibilité de 83.3 % vs 29.2 %, spécificité à 95.6 % vs 87.7 % et valeur prédictive positive à 80 % vs 33 % pour la TDM dans une cohorte coréenne de patients à haut risque de CHC (80), sensibilité de 86 % par patient, de 77 % par lésion vs 53 % pour la FAST IRM dans une méta analyse de données poolées, mais limitée à 69 % pour les lésions < 2 cm (81) avec des taux d'échec estimés autour de 10 % inférieur à celui de l'échographie (82). Le coût, l'irradiation pour la TDM et la disponibilité de ces imageries ne permet pas de les recommander en routine pour le dépistage. Leur utilité dans des populations spécifiques, à haut risque, nécessite d'être précisée.

Les dosages sériques de la Lens culinaris-agglutinin-reactive fraction de l'AFP (AFP-L3) (83) et la protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II) ou DCP (Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin) (84) n'ont pas montré de supériorité par rapport à l'AFP (85) et ne sont pas recommandés.

De multiples scores composites ont été proposés. Ils nécessitent des validations dans de larges études de phase III, en l'absence de démonstration de leur supériorité par rapport à la stratégie couplée échographie-

doppler abdominale / dosage sérique d'AFP. Le score HES (Hepatocarcinoma Early detection Screening Algorithm) constitué de l'AFP, des ALAT, du delta d'AFP, de l'âge et de la numération plaquettaire (86) n'améliore que peu les performances de l'AFP seule notamment pour la détection des CHC précoces (51 % versus 46 %) (87). Le score GALAD est le plus étudié. Il inclut l'âge, l'AFP-L3 et la DCP. Il permet le dépistage des CHC précoces avec une AUROC à 0.88 dans des études cas témoins (88, 89) et de bonnes sensibilité et spécificité dans deux études prospectives sur MASLD et sur cirrhose (57 % de CHC précoces) avec pour cette dernière série, une sensibilité à 65 % et une spécificité à 82 % (90, 91). Ses performances sont supérieures à celle de l'échographie et de l'AFP utilisées seules (92) avec cependant plus de 10 % de faux positifs. Le Liver Cancer Test Algorithme 1-2 (LCR) est un score composite identifiant les patients à haut risque de CHC associant marqueurs sériques, genre et âge (LCR1) et AFP (LCR2). Il est particulièrement intéressant pour une politique de stratification des risques mais pas pour le dépistage (93, 94).

La biopsie liquide à partir de sang périphérique, isolant soit l'ADN hyperméthylé circulant (95), soit les micro-ARNs 122 et 224 couplés au dosage de l'AFP (96) est une technique prometteuse, supérieure en terme de sensibilité à l'AFP seule, avec une spécificité de près de 100 % pour les ARNs mais restant coûteuse, difficile à mettre en œuvre et du domaine de la recherche.

Question 4: Chez les patients atteints de maladie chronique du foie éligibles au dépistage périodique du CHC, quelle périodicité proposer ?

La recommandation du dépistage semestriel est basée sur le temps de doublement tumoral estimé entre 4,6 (97) et 7,8 mois (98). Cette périodicité est associée à un diagnostic plus précoce du CHC et à une amélioration de la survie par rapport à une surveillance annuelle après ajustement pour le biais d'avance au diagnostic (99, 100). De plus, il a été démontré chez les patients atteints de cirrhose virale C inclus dans la cohorte ANRS C012 CirVir que le respect d'un dépistage semestriel est associé à une meilleure survie médiane ajustée pour le biais d'avance au diagnostic (53,2 (IC 95 %, 30,2-NA) mois pour une périodicité de dépistage < 7 mois vs 25,4 (IC 95 %, 10,8-46,4) mois pour une périodicité de dépistage > 7 mois) (77).

Par ailleurs, l'essai français multicentrique randomisé CHC 2000 n'a pas démontré de bénéfice d'une surveillance trimestrielle en termes de précocité de diagnostic et de survie (101). De plus, une modélisation française récente suggère qu'un intervalle de surveillance raccourci à 3 mois ne réduirait la mortalité globale que de 0,1 % (74).

Question 5: Quelle prise en charge proposer aux patients atteints de maladie chronique du foie avec nodule aspécifique < 1 cm mis en évidence par le dépistage ?

Les recommandations européennes proposent de refaire une nouvelle échographie à 4 mois en cas de visualisation d'un nodule aspécifique infracentimétrique en échographie chez un patient ayant une cirrhose. Si la lésion devient spécifique, une prise en charge adaptée est alors recommandée. En cas de stabilité des critères radiologiques de la lésion, il est recommandé de poursuivre la surveillance rapprochée, toujours par échographie (102).

L'American College of Radiology Ultrasound LI-RADS version 2017 (US LI-RADS) propose de classer les échographies de dépistage en trois catégories et établit en fonction un suivi approprié (La catégorie US-1 est définie par un examen échographique n'ayant détecté aucune lésion ; La catégorie US-2 est définie par la mise en évidence d'une lésion focale inférieure à 10 mm et la catégorie US-3 est définie par la mise en évidence d'une lésion focale de 10 mm ou plus, une zone focale de parenchyme anormal ou la découverte d'un thrombus veineux hépatique). Pour les lésions US -2, il est recommandé de refaire l'échographie dans un délai raccourci de 3 à 6 mois. En l'absence d'évolutivité après 2 ans de suivi, la lésion est alors considérée comme bénigne. Cette recommandation repose sur un Avis d'expert et sur une littérature à faible niveau de preuve (103).

Pour les lésions infracentimétriques, les performances diagnostiques de l'imagerie en coupe multiphasiques et principalement de l'IRM ont été étudiées sur des séries de faible effectif, rétrospectives, le plus souvent asiatiques. Il apparaît que les critères diagnostiques spécifiques du CHC en IRM (signal de diffusion, wash in, wash out) ne sont présents que dans 50 % des cas lorsqu'on injecte un produit de contraste hépatospécifique (104).

Dans un travail rétrospectif monocentrique, 175 patients ayant une lésion classée US-2 ont été suivis pendant deux ans soit par échographie rapprochée, soit par imagerie multiphasique, sans aucune évolution vers un CHC. Parmi les patients inclus ayant été suivis par IRM ou TDM hépatique, seuls deux patients ont développé des lésions classées LIRADS 3 en imagerie multiphasique, et aucun n'a eu d'évolution vers une lésion classée LIRADS 4 ou plus (105). Une étude récente rétrospective multicentrique incluant des patients atteints de cirrhose chez qui il avait été diagnostiqué une lésion infracentimétrique montrait que seul un tiers des patients avait une surveillance conforme aux recommandations ; 40 % étaient perdus de vue et 30 % avaient bénéficié d'emblée d'une imagerie multiphasique en coupe. Cette étude permettait de conclure au terme des 22 mois de suivi à une incidence cumulée de 22,3 cas de CHC pour mille patients ayant une lésion infra centimétrique (106). La stratégie de surveillance par échographie rapprochée a été justifiée en raison de la faible vitesse d'évolutivité de ces lésions, avec un temps de doublement du CHC estimé entre 5 et 7 mois y compris pour les petites lésions. Néanmoins, il existe un risque réel de rupture de suivi chez ces patients comme démontré dans ce travail où 40 % des patients étaient perdus de vue au cours du suivi.

En France, le TNCD publié en 2023 propose une surveillance de ces lésions de façon trimestrielle par échographie et/ou TDM/ IRM, avec un niveau de preuve de Grade C. Les recommandations de surveillance des lésions infracentimétriques par échographie rapprochée sont à pondérer en fonction de l'échogénicité du patient, de la difficulté d'examen d'un foie cirrhotique hétérogène et nodulaire, sans oublier l'augmentation du taux d'obésité des patients suivis en hépatologie. Le recours à l'imagerie en coupe multiphasique est alors amplement justifié d'emblée en raison des difficultés techniques. La classification américaine US-LI-RADS prend d'ailleurs en compte la faisabilité de l'examen, le caractère hypoéchogène du foie examiné et son hétérogénéité, données indispensables pour une bonne interprétation de l'échographie.

Les recommandations Asie-Pacifique et japonaises récentes proposent en cas de dépistage d'une lésion hépatique d'avoir directement recours à une imagerie en coupe quelle que soit la taille de la lésion, y compris pour les lésions infracentimétriques : l'algorithme décisionnel repose sur la présence ou non d'une hypervascularisation de la lésion (107, 108).

En France, la stratégie de recours à l'IRM ou au scanner multiphasique pour la surveillance des nodules infracentimétriques est largement utilisée en pratique courante. Dans une étude portant sur 3599 patients inclus dans les cohortes CirVir et CIRRAL, ainsi que dans l'étude CHC-2000, suivis sur 59 mois, une lésion focale non CHC était détectée chez 525 patients dont 143 avec nodules < 10mm. Dans 40 % des cas, il a été d'emblée réalisé un scanner ou une IRM dans les 3 mois. Un diagnostic de CHC a été posé chez 25 (17,5 %) d'entre eux (57).

La réalisation d'une imagerie en coupe multiphasique permet d'obtenir une imagerie de référence, et permet surtout la réinterprétation de l'imagerie par un radiologue expert. Un suivi trimestriel de la lésion par le même type d'imagerie semble justifié.

Néanmoins il n'existe pas de données prospectives comparant la surveillance par échographie versus une imagerie en coupe dans les nodules aspécifiques infracentimétriques hépatiques.

Question 6 : Quelle prise en charge proposer aux patients atteints de maladie chronique du foie avec élévation isolée de l'AFP mise en évidence par le dépistage périodique du CHC ?

L'élévation isolée de l'AFP sans lésion focale hépatique visible en échographie était une situation essentiellement rencontrée chez les patients atteints d'hépatite chronique active, particulièrement virale, source de faux positifs (109–113). Depuis l'essor des traitements antiviraux efficaces contre les virus des hépatites virales B, C, et D, cette situation est désormais plus rare.

En cas d'élévation isolée de l'AFP sans cause extra-hépatique identifiée (grossesse, tumeur germinale gonadique ou extra-gonadique, adénocarcinome digestif ou biliaire), il est nécessaire de prendre en compte le taux sérique lui-même et sa cinétique à court terme. En effet, à un seuil supérieur à 200 ng/ml, la valeur prédictive positive pour le diagnostic de CHC dépasse 95 % (114). De plus, une cinétique croissante permettrait d'augmenter la valeur prédictive positive de l'AFP. Ainsi, dans cette même étude cas-contrôle, une majoration d'AFP supérieure à 7 ng/ml/mois sur 3 mois consécutifs était associée à une valeur prédictive positive de CHC entre 97 et 99 % (114). L'intérêt de mesures sériées était également souligné dans d'autres études (70, 115).

Une seule étude s'est concentrée sur le devenir des patients avec AFP > 300 ng/ml sans lésion visible en IRM (116). Cinquante-neuf pourcent des patients ont développé un CHC dans les 138 jours (IQR 41-247), dont 71 % de CHC peu différencié et 60 % ont eu accès à un traitement curatif. Sur les CHC décrits au cours du suivi, la moitié étaient visibles sur l'IRM initiale après relecture.

Question 7 : Chez les patients atteints de maladie chronique du foie, un dépistage personnalisé adapté au niveau de risque individuel du CHC est-il indiqué ?

Le dépistage personnalisé du CHC pourrait faire à terme appel à des techniques de détection plus performantes comme la FAST-IRM ou des biomarqueurs circulants. Cependant, en raison de leurs coûts plus élevés et/ou d'une disponibilité plus limitée, ces nouvelles méthodes ne pourront probablement pas être implémentées chez tous les patients. La priorisation des patients présentant la plus forte incidence de CHC identifiés par des scores de risque est une façon de contourner ces limites. Actuellement, la surveillance du CHC est considérée comme justifiée dans une population donnée si l'incidence annuelle atteint 1,5 % (117). Des protocoles d'IRM multiphasique complets, lorsqu'ils sont mis en œuvre pour la surveillance du CHC, se sont avérés coût-efficaces (différentiel de coût de moins de 50 000 euros par année de vie gagnée) chez les patients asiatiques infectés par

le VHB présentant une incidence annuelle de cancer du foie >1,81 % (118). Plus récemment, les analyses de cohortes prospectives européennes couplées à une modélisation de détection précoce du CHC (BCLC 0) ont confirmé ces données : la surveillance par IRM était coût-efficace pour une incidence annuelle d'au moins 3 % chez les patients atteints de cirrhose sans répllication virale active et permettrait de détecter cinq fois plus de CHC BCLC 0 qu'une surveillance par échographie (119). D'autres modèles ont exploré des stratégies par IRM ou biomarqueurs circulants basées ou non sur la stratification du risque (120). Par exemple, une modélisation française a suggéré qu'un dépistage par IRM diminuerait la mortalité liée au CHC de façon proportionnelle à l'incidence théorique du CHC dans une population de 100 000 patients avec cirrhose surveillés, la magnitude de l'effet étant plus importante pour une périodicité de 6 vs 12 mois (74). De multiples essais randomisés testant ces nouvelles modalités sont en cours, certaines sont basées sur la stratification du risque de CHC.

Question 8: Chez les patients atteints de maladie chronique du foie, y-a-t-il des traitements qui diminuent l'incidence du CHC ?

Les traitements antiviraux diminuent significativement le risque de survenue d'un CHC chez les patients atteints d'hépatite chronique virale B ou C avec ou sans cirrhose, et constituent la méthode de chimio-prévention secondaire la plus efficace.

Chez les patients infectés par le VHB, l'association entre virosuppression et réduction du risque de CHC a été démontrée avec la lamivudine (121) puis avec des analogues nucléosides ou nucléotidiques de seconde génération à haute barrière génétique, initialement dans des populations asiatiques puis dans des cohortes multicentriques occidentales. Globalement, une diminution de plus de 50 % de l'incidence cumulée de CHC à 5 ans a été observée chez les patients atteints de cirrhose virale B compensée traités par entécavir ou ténofovir (30, 122–124), sans différence d'efficacité clairement établie entre ces 2 antiviraux (125, 126).

Chez les patients atteints d'hépatite chronique C, une diminution de l'ordre de 71 % du risque de CHC a été rapportée dans des études rétrospectives multicentriques menées chez les vétérans américains (127–129). Le bénéfice carcinologique de l'éradication virale C a été ultérieurement confirmé par de nombreuses études, notamment par les cohortes prospectives françaises ANRS CO22 Hepather (130) et ANRS CO12 CirVir (131) de patients avec (130, 131) ou sans cirrhose (130) rigoureusement appariés. Globalement, l'ampleur de la diminution du risque de CHC est similaire quel que soit le régime de traitement antiviral, et le recul désormais acquis suggère l'innocuité des antiviraux directs contre le VHC.

D'autres médicaments comme l'aspirine et les statines ont des propriétés chimio-préventives à l'égard du CHC. Ainsi, l'étude de registre suédoise a démontré une réduction de 31 % du risque de CHC à 10 ans, significatif à partir de la 3^{ème} année de traitement, chez 50 275 patients atteints d'hépatite chronique virale traités (n=14205) ou non (n=36070) par aspirine à faible posologie (< 160 mg/ j) appariés par score de propension et suivis pendant 7,9 ans (132). L'effet chimio-préventif de l'aspirine à faibles doses a été confirmé par la méta-analyse de 11 études (dont 4 menées en Occident) cumulant plus de 2 millions de patients (HR 0,48 ; IC 95 % 0,27-0,87), notamment chez les hommes, en cas d'infection virale C et en cas de cirrhose (133). De même, cette méta-analyse (10 études, 1774476 patients) a montré une réduction de l'ordre de 48 % (HR: 0.52 ; 95 % CI: 0.37–0.72) du risque de CHC associé à la prise de statines dans les sous-groupes de patients atteints d'hépatite virale B, d'hépatite C, de MASLD et de cirrhose (133). De plus, l'émulation d'essais cliniques sur cohorte danoise de patients atteints de cirrhose liée à l'alcool a confirmé la réduction des risques de CHC (HR 0,67, IC95 % 0,45-0,91) et de mortalité sans CHC (HR 0,69, IC95 % 0,65-0,77) associés à la prise quotidienne de statines pendant

5 ans (134). Enfin, les anti-diabétiques oraux, dont la metformine, ont été étudiés comme agents de chimioprévention et ont donné des résultats équivoques (135, 136). En l'absence d'études randomisées validant leur bénéfice carcinologique et leur innocuité, l'aspirine à posologie anti-agrégante, les statines et la metformine ne peuvent être recommandés à des seules fins de chimioprévention chez des patients sans indication validée à ces molécules. En revanche, leur utilisation doit être encouragée chez les patients relevant d'une indication reconnue.

Enfin, des règles hygiéno-diététiques pourraient limiter la survenue de CHC chez les patients atteints de maladie chronique du foie, en particulier l'éviction de l'alcool et du tabac, et le contrôle du syndrome métabolique. Le niveau de preuve du bénéfice de l'arrêt de l'alcool en terme de prévention secondaire de survenue du CHC est paradoxalement peu élevé (137) avec une seule étude prospective (138) menée chez des patients atteints de cirrhose liée à l'alcool, celle-ci ayant montré un bénéfice uniquement dans le sous-groupe des 247 patients n'ayant jamais présenté de décompensation antérieure (Hazard Ratio 0.35; IC 95 % 0.13-0.94). Le risque de CHC diminuerait de 6-7 %/an, une période d'abstinence de 23 ans étant nécessaire pour revenir au niveau de risque des sujets non exposés (139). Chez les patients atteints de MASLD avec obésité sévère, les bénéfices de la chirurgie bariatrique ont en revanche été démontrés en termes de prévention des cancers en général et du CHC en particulier dans une vaste cohorte rétrospective (140) et une méta analyse de 9 études (141). Enfin, la consommation de café devrait être encouragée compte tenu de son innocuité et de la mise en évidence d'une réduction dose-dépendante du risque de CHC dans 2 méta analyses (142, 143), même si la quantité et le type de café bénéfiques restent imprécis.



RECOMMANDATIONS

Question 1: Quels patients atteints de maladie chronique du foie sans cirrhose doivent-ils être la cible du dépistage du CHC?

R1.1 - Il est recommandé de dépister périodiquement le CHC chez les patients caucasiens infectés par le VHB, sans cirrhose, traités ou non, si le score PAGE-B est supérieur ou égal à 10 et/ou en cas d'antécédent familial de 1^{er} degré de CHC (**Grade 1+**)

R1.2 - Il n'est probablement pas recommandé de dépister le CHC chez les patients atteints de MASLD en l'absence de cirrhose (**Grade 2-**).

Question 2: Quels patients atteints de cirrhose doivent-ils être la cible du dépistage du CHC ?

R2.1 - Un dépistage périodique du CHC est recommandé en cas de cirrhose (Child-Pugh A ; Child-Pugh B ; ou Child-Pugh C en attente de transplantation hépatique) chez les patients sans comorbidité sévère menaçant leur survie à court terme (**Grade 1+**)

Question 3: Chez les patients atteints de maladie chronique du foie éligibles au dépistage périodique du CHC, quels outils utiliser ?

R3.1 - Chez les patients atteints de maladie chronique du foie éligibles au dépistage du CHC, il est recommandé de dépister périodiquement le CHC par une échographie-doppler hépatique (**Grade 1+**), probablement associé à un dosage sérique de l'alfa-fœtoprotéine (**Grade 2+**).

R3.2 - Il n'est probablement pas recommandé de réaliser systématiquement un scanner ou une IRM hépatique multiphasique chez tous les patients éligibles à un dépistage périodique du CHC (**Grade 2-**)

R3.3 - En cas d'insuffisance de performance observée de l'échographie-doppler il est recommandé d'effectuer le dépistage du CHC par une imagerie abdominale en coupe : TDM ou IRM multiphasique (Avis d'expert)

R3.4 - En dehors de l'AFP, l'utilisation d'autres biomarqueurs circulants, seuls ou en combinaison, n'est pas recommandée en routine pour le dépistage du CHC. (Avis d'expert)

Question 4: Chez les patients atteints de maladie chronique du foie éligibles au dépistage périodique du CHC, quelle périodicité proposer ?

R4.1 - Chez les patients éligibles au dépistage du CHC, il est recommandé une surveillance tous les 6 mois (Grade 1+)

Question 5: Quelle prise en charge proposer aux patients atteints de maladie chronique du foie avec nodule aspécifique < 1 cm mis en évidence par le dépistage ?

R5.1 - Devant un nodule < 1 cm chez un patient atteint de cirrhose, il est probablement recommandé de faire une imagerie hépatique en coupe multiphasique, si possible une IRM, à titre de référence, à faire relire par un radiologue expérimenté (Avis d'expert)

R5.2 - Tant que le nodule reste < 1 cm et aspécifique, il est probablement recommandé de surveiller par la même imagerie en coupe, à 3 mois puis régulièrement, idéalement pendant 2 ans. (Avis d'expert)

Question 6: Quelle prise en charge proposer aux patients atteints de maladie chronique du foie avec élévation isolée de l'AFP mise en évidence par le dépistage périodique du CHC ?

R6.1 - En cas d'élévation isolée de l'AFP sans cause extra-hépatique, et a fortiori si la cinétique est croissante, il est recommandé de réaliser en première intention une imagerie hépatique en coupe injectée, si possible une IRM, à faire relire par un radiologue expérimenté (Avis d'expert)

Question 1: Chez les patients atteints de maladie chronique du foie, un dépistage personnalisé adapté au niveau de risque individuel du CHC est-il indiqué ?

R7.1 - En dehors de l'infection virale B, il n'y a actuellement pas suffisamment d'argument pour recommander de personnaliser le dépistage du CHC en fonction du niveau de risque des patients. (Avis d'expert)

Question 8: Chez les patients atteints de maladie chronique du foie, y-a-t-il des traitements qui diminuent l'incidence du CHC ?

R8.1 - Il est recommandé de traiter par antiviraux les patients atteints d'hépatite chronique virale B et/ou C à risque de CHC (**Grade 1+**).

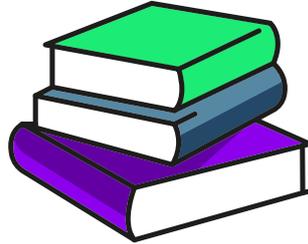
R8.2 - Il est recommandé de prescrire des statines, de l'aspirine et/ou de la metformine aux patients atteints de maladie chronique du foie ayant une indication conforme à l'AMM de ces molécules (**Grade 1+**).

En revanche, en l'absence d'indication formelle, ces molécules ne sont probablement pas recommandées dans un seul but de prévention du CHC (**Avis d'expert**).

R8.3 - Chez les patients atteints de cirrhose, il est recommandé d'arrêter l'alcool pour limiter les risques de CHC d'une part et préserver la fonction hépatique d'autre part (**Avis d'expert**).

R8.4 - Il est probablement recommandé de favoriser la consommation de café et le contrôle d'une obésité pour limiter les risques de CHC chez les patients atteints de maladie chronique du foie (**Grade 2+**).

R8.5 - Il est recommandé de favoriser l'arrêt du tabac et l'activité physique régulière pour limiter les risques de CHC chez les patients atteints de maladie chronique du foie (**Avis d'expert**).



BIBLIOGRAPHIE

1. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380:1450–1462.
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74:229–263.
3. Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *Journal of Hepatology*. 2020;72:250–261.
4. Mathurin P, de Zélicourt M, Laurendeau C, Dhaoui M, Kelkouli N, Blanc J-F. Treatment patterns, risk factors and outcomes for patients with newly diagnosed hepatocellular carcinoma in France: A retrospective database analysis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2023;47:102124.
5. Goulté N, Sogni P, Bendersky N, Barbare JC, Falissard B, Farges O. Geographical variations in incidence, management and survival of hepatocellular carcinoma in a Western country. *Journal of Hepatology*. 2017;66:537–544.
6. Bryere J, Dejardin O, Bouvier V, Colonna M, Guizard A-V, Troussard X, et al. Socioeconomic environment and cancer incidence: a French population-based study in Normandy. *BMC Cancer*. 2014;14:87.
7. Tron L, Belot A, Fauvernier M, Remontet L, Bossard N, Launay L, et al. Socioeconomic environment and disparities in cancer survival for 19 solid tumor sites: An analysis of the French Network of Cancer Registries (FRANCIM) data. *Int J Cancer*. 2019;144:1262–1274.
8. Allaire M, Bruix J, Korenjak M, Manes S, Maravic Z, Reeves H, et al. What to do about hepatocellular carcinoma: Recommendations for health authorities from the International Liver Cancer Association. *JHEP Reports*. 2022;4:100578.
9. Graupera I, Thiele M, Serra-Burriel M, Caballeria L, Roulot D, Wong GL-H, et al. Low Accuracy of FIB-4 and NAFLD Fibrosis Scores for Screening for Liver Fibrosis in the Population. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:2567-2576.e6.
10. Serra-Burriel M, Juanola A, Serra-Burriel F, Thiele M, Graupera I, Pose E, et al. Development, validation, and prognostic evaluation of a risk score for long-term liver-related outcomes in the general population: a multicohort study. *Lancet*. 2023;402:988–996.
11. Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, El-Serag HB, Davila JA, McGlynn KA. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology*. 2011;54:463–71.
12. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51:1972–8.
13. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:369–380.
14. Yang B, Petrick JL, Kelly SP, Graubard BI, Freedman ND, McGlynn KA. Adiposity across the adult life course and incidence of primary liver cancer: The NIH-AARP cohort. *Int J Cancer*. 2017;141:271–278.
15. Lee Y-CA, Cohet C, Yang Y-C, Stayner L, Hashibe M, Straif K. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer. *Int J Epidemiol*. 2009;38:1497–1511.
16. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142:1264-1273.e1.
17. Puigvehí M, Moctezuma-Velázquez C, Villanueva A, Llovet JM. The oncogenic role of hepatitis delta virus in hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep*. 2019;1:120–130.

18. El-Serag HB, Kanwal F. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: where are we? Where do we go? *Hepatology*. 2014;60:1767–1775.
19. Massarweh NN, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Control*. 2017;24:1073274817729245.
20. Elmborg M, Hultcrantz R, Ekblom A, Brandt L, Olsson S, Olsson R, et al. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroenterology*. 2003;125:1733–1741.
21. Bosetti C, Turati F, La Vecchia C. Hepatocellular carcinoma epidemiology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28:753–770.
22. Stender S, Loomba R. PNPLA3 Genotype and Risk of Liver and All-Cause Mortality. *Hepatology*. 2020;71:777–779.
23. Liu Y, Chang C-CH, Marsh GM, Wu F. Population attributable risk of aflatoxin-related liver cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2012;48:2125–2136.
24. Yu MW, Chang HC, Liaw YF, Lin SM, Lee SD, Liu CJ, et al. Familial risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B carriers and their relatives. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:1159–1164.
25. Chen C-J, Yang H-I, Su J, Jen C-L, You S-L, Lu S-N, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006;295:65–73.
26. Jang H, Yoon JS, Park SY, Lee HA, Jang M-J, Kim SU, et al. Impact of HBeAg on Hepatocellular Carcinoma Risk During Oral Antiviral Treatment in Patients With Chronic Hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:1343-1353.e16.
27. Chan HL-Y, Hui AY, Wong ML, Tse AM-L, Hung LC-T, Wong VW-S, et al. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2004;53:1494–1498.
28. McMahon BJ, Nolen LD, Snowball M, Homan C, Negus S, Roik E, et al. HBV Genotype: A Significant Risk Factor in Determining Which Patients With Chronic HBV Infection Should Undergo Surveillance for HCC: The Hepatitis B Alaska Study. *Hepatology*. 2021;74:2965–2973.
29. Yang H-I, Yuen M-F, Chan HL-Y, Han K-H, Chen P-J, Kim D-Y, et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score. *Lancet Oncol*. 2011;12:568–574.
30. Papatheodoridis GV, Dalekos GN, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, Arends P, et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir. *J Hepatol*. 2015;62:363–370.
31. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol*. 2016;64:800–806.
32. Riveiro-Barciela M, Taberner D, Calleja JL, Lens S, Manzano ML, Rodríguez FG, et al. Effectiveness and Safety of Entecavir or Tenofovir in a Spanish Cohort of Chronic Hepatitis B Patients: Validation of the Page-B Score to Predict Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis Sci*. 2017;62:784–793.
33. Kim JH, Kim YD, Lee M, Jun BG, Kim TS, Suk KT, et al. Modified PAGE-B score predicts the risk of hepatocellular carcinoma in Asians with chronic hepatitis B on antiviral therapy. *J Hepatol*. 2018;69:1066–1073.
34. Yip TC-F, Wong GL-H, Wong VW-S, Tse Y-K, Liang LY, Hui VW-K, et al. Reassessing the accuracy of PAGE-B-related scores to predict hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2020;72:847–854.
35. Patmore LA, van Eekhout KMA, Buti M, Koc ÖM, Agarwal K, de Knegt RJ, et al. Hepatocellular carcinoma risk in sub-Saharan African and Afro-Surinamese individuals with chronic hepatitis B living in Europe. *J Hepatol*. 2024;80:243–250.
36. Surial B, Ramírez Mena A, Roumet M, Limacher A, Smit C, Leleux O, et al. External validation of the PAGE-B score for HCC risk prediction in people living with HIV/HBV coinfection. *J Hepatol*. 2023;78:947–957.
37. Lee M-H, Yang H-I, Liu J, Batrla-Utermann R, Jen C-L, Iloeje UH, et al. Prediction models of long-term cirrhosis and hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients: risk scores integrating host and virus profiles. *Hepatology*. 2013;58:546–554.
38. Wong GL-H, Chan HL-Y, Wong CK-Y, Leung C, Chan CY, Ho PP-L, et al. Liver stiffness-based optimization of hepatocellular carcinoma risk score in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2014;60:339–345.
39. Chon HY, Lee HA, Suh SJ, Lee JI, Kim BS, Kim IH, et al. Addition of liver stiffness enhances the predictive accuracy of the PAGE-B model for hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53:919–927.
40. Chun HS, Papatheodoridis GV, Lee M, Lee HA, Kim YH, Kim SH, et al. PAGE-B incorporating moderate HBV DNA levels predicts risk of HCC among patients entering into HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2024;80:20–30.
41. Chayanupatkul M, Omino R, Mittal S, Kramer JR, Richardson P, Thrift AP, et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;66:355–362.
42. Yang JD, Mohamed EA, Aziz AOA, Shousha HI, Hashem MB, Nabeel MM, et al. Characteristics, management, and outcomes of patients with hepatocellular carcinoma in Africa: a multicountry observational study from the Africa Liver Cancer Consortium. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:103–111.

43. Yang JD, Altekruse SF, Nguyen MH, Gores GJ, Roberts LR. Impact of country of birth on age at the time of diagnosis of hepatocellular carcinoma in the United States. *Cancer*. 2017;123:81–89.
44. Kanwal F, Kramer JR, Mapakshi S, Natarajan Y, Chayanupatkul M, Richardson PA, et al. Risk of Hepatocellular Cancer in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2018;155:1828-1837.e2.
45. Orci LA, Sanduzzi-Zamparelli M, Caballol B, Sapena V, Colucci N, Torres F, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:283-292.e10.
46. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, Castellanos M, Aller-de la Fuente R, Metwally M, et al. Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-Specific Mortality in Patients With Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-National Cohort Study. *Gastroenterology*. 2018;155:443-457.e17.
47. Azzi J, Dorival C, Cagnot C, Fontaine H, Lusivika-Nzinga C, Leroy V, et al. Prediction of hepatocellular carcinoma in Hepatitis C patients with advanced fibrosis after sustained virologic response. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022;46:101923.
48. Zhang B-H, Yang B-H, Tang Z-Y. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;130:417–422.
49. Mittal S, Kanwal F, Ying J, Chung R, Sada YH, Temple S, et al. Effectiveness of surveillance for hepatocellular carcinoma in clinical practice: A United States cohort. *J Hepatol*. 2016;65:1148–1154.
50. van Meer S, de Man RA, Coenraad MJ, Sprengers D, van Nieuwkerk KMJ, Klumpen H-J, et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma is associated with increased survival: Results from a large cohort in the Netherlands. *J Hepatol*. 2015;63:1156–1163.
51. Wu C-Y, Hsu Y-C, Ho HJ, Chen Y-J, Lee T-Y, Lin J-T. Association between ultrasonography screening and mortality in patients with hepatocellular carcinoma: a nationwide cohort study. *Gut*. 2016;65:693–701.
52. Singal AG, Zhang E, Narasimman M, Rich NE, Waljee AK, Hoshida Y, et al. HCC surveillance improves early detection, curative treatment receipt, and survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2022;77:128–139.
53. Yang JD, Mannalithara A, Piscitello AJ, Kisiel JB, Gores GJ, Roberts LR, et al. Impact of surveillance for hepatocellular carcinoma on survival in patients with compensated cirrhosis. *Hepatology*. 2018;68:78–88.
54. Mourad A, Deuffic-Burban S, Ganne-Carrie N, Renaut-Vantroys T, Rosa I, Bouvier AM, et al. Hepatocellular carcinoma screening in patients with compensated hepatitis C virus (HCV)-related cirrhosis aware of their HCV status improves survival: a modeling approach. *Hepatology*. 2014;59:1471–81.
55. Chen J-G, Parkin DM, Chen Q-G, Lu J-H, Shen Q-J, Zhang B-C, et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen*. 2003;10:204–209.
56. Atiq O, Tiro J, Yopp AC, Muffler A, Marrero JA, Parikh ND, et al. An assessment of benefits and harms of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2017;65:1196–1205.
57. Nahon P, Layese R, Ganne-Carrié N, Moins C, N’Kontchou G, Chaffaut C, et al. The clinical and financial burden of nonhepatocellular carcinoma focal lesions detected during the surveillance of patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2024;79:813–828.
58. Parikh ND, Singal AG, Hutton DW, Tapper EB. Cost-Effectiveness of Hepatocellular Carcinoma Surveillance: An Assessment of Benefits and Harms. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:1642–1649.
59. Lin OS, Keeffe EB, Sanders GD, Owens DK. Cost-effectiveness of screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:1159–1172.
60. Cadier B, Bulsei J, Nahon P, Seror O, Laurent A, Rosa I, et al. Early detection and curative treatment of hepatocellular carcinoma: A cost-effectiveness analysis in France and in the United States. *Hepatology*. 2017;65:1237–1248.
61. Wolf E, Rich NE, Marrero JA, Parikh ND, Singal AG. Use of Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients With Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatology*. 2021;73:713–725.
62. Bucci L, Garuti F, Camelli V, Lenzi B, Farinati F, Giannini EG, et al. Comparison between alcohol- and hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: clinical presentation, treatment and outcome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:385–399.
63. Schoenberger H, Chong N, Fetzer DT, Rich NE, Yokoo T, Khatri G, et al. Dynamic Changes in Ultrasound Quality for Hepatocellular Carcinoma Screening in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:1561-1569.e4.
64. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Risk for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis: a Danish nationwide cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156:841–847, W295.
65. Ganne-Carrié N, Chaffaut C, Bourcier V, Archambeaud I, Perarnau J-M, Oberti F, et al. Estimate of hepatocellular carcinoma incidence in patients with alcoholic cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69:1274–1283.

66. Ganne-Carrié N, Nahon P, Chaffaut C, N'Kontchou G, Layese R, Audureau E, et al. Impact of cirrhosis aetiology on incidence and prognosis of hepatocellular carcinoma diagnosed during surveillance. *JHEP Rep.* 2021;3:100285.
67. Colapietro F, Maisonneuve P, Lytvyak E, Beuers U, Verdonk RC, van der Meer AJ, et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2024;80:53–61.
68. Singal AG, Conjeevaram HS, Volk ML, Fu S, Fontana RJ, Askari F, et al. Effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21:793–799.
69. Biselli M, Conti F, Gramenzi A, Frigerio M, Cucchetti A, Fatti G, et al. A new approach to the use of alpha-fetoprotein as surveillance test for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Br J Cancer.* 2015;112:69–76.
70. Lee E, Edward S, Singal AG, Lavieri MS, Volk M. Improving screening for hepatocellular carcinoma by incorporating data on levels of α -fetoprotein, over time. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:437–440.
71. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2018;154:1706-1718.e1.
72. Del Poggio P, Olmi S, Ciccarese F, Di Marco M, Rapaccini GL, Benvegn L, et al. Factors that affect efficacy of ultrasound surveillance for early stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:1927-1933.e2.
73. Simmons O, Fetzer DT, Yokoo T, Marrero JA, Yopp A, Kono Y, et al. Predictors of adequate ultrasound quality for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45:169–177.
74. Ningarhari M, Mourad A, Delacote C, Ntandja Wandji LC, Lassailly G, Louvet A, et al. Benefits of tailored hepatocellular carcinoma screening in patients with cirrhosis on cancer-specific and overall mortality: A modeling approach. *Hepatol Commun.* 2022;6:2964–2974.
75. Yu NC, Chaudhari V, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Busuttill RW, et al. CT and MRI improve detection of hepatocellular carcinoma, compared with ultrasound alone, in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:161–7.
76. Lee YJ, Lee JM, Lee JS, Lee HY, Park BH, Kim YH, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging—a systematic review and meta-analysis. *Radiology.* 2015;275:97–109.
77. Costentin CE, Layese R, Bourcier V, Cagnot C, Marcellin P, Guyader D, et al. 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;155:431-442.e10.
78. Woolen SA, Singal AG, Davenport MS, Troost JP, Khalatbari S, Mittal S, et al. Patient Preferences for Hepatocellular Carcinoma Surveillance Parameters. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20:204-215.e6.
79. Yokoo T, Masaki N, Parikh ND, Lane BF, Feng Z, Mendiratta-Lala M, et al. Multicenter Validation of Abbreviated MRI for Detecting Early-Stage Hepatocellular Carcinoma. *Radiology.* 2023;307:e220917.
80. Yoon JH, Lee JM, Lee DH, Joo I, Jeon JH, Ahn SJ, et al. A Comparison of Biannual Two-Phase Low-Dose Liver CT and US for HCC Surveillance in a Group at High Risk of HCC Development. *Liver Cancer.* 2020;9:503–517.
81. Gupta P, Soundararajan R, Patel A, Kumar-M P, Sharma V, Kalra N. Abbreviated MRI for hepatocellular carcinoma screening: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2021;75:108–119.
82. Park HJ, Kim SY, Singal AG, Lee SJ, Won HJ, Byun JH, et al. Abbreviated magnetic resonance imaging vs ultrasound for surveillance of hepatocellular carcinoma in high-risk patients. *Liver Int.* 2022;42:2080–2092.
83. Li D, Mallory T, Satomura S. AFP-L3: a new generation of tumor marker for hepatocellular carcinoma. *Clin Chim Acta.* 2001;313:15–19.
84. Liebman HA, Furie BC, Tong MJ, Blanchard RA, Lo KJ, Lee SD, et al. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 1984;310:1427–1431.
85. Choi J, Kim G-A, Han S, Lee W, Chun S, Lim Y-S. Longitudinal Assessment of Three Serum Biomarkers to Detect Very Early-Stage Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology.* 2019;69:1983–1994.
86. White DL, Richardson P, Tayob N, Davila JA, Kanwal F, El-Serag HB. The Updated Model: An Adjusted Serum Alpha-Fetoprotein-Based Algorithm for Hepatocellular Carcinoma Detection With Hepatitis C Virus-Related Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2015;149:1986–1987.
87. Tayob N, Christie I, Richardson P, Feng Z, White DL, Davila J, et al. Validation of the Hepatocellular Carcinoma Early Detection Screening (HES) Algorithm in a Cohort of Veterans With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:1886-1893.e5.
88. Berhane S, Toyoda H, Tada T, Kumada T, Kagebayashi C, Satomura S, et al. Role of the GALAD and BALAD-2 Serologic Models in Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma and Prediction of Survival in Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:875-886.e6.
89. Johnson PJ, Pirrie SJ, Cox TF, Berhane S, Teng M, Palmer D, et al. The detection of hepatocellular carcinoma using a prospectively developed and validated model based on serological biomarkers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23:144–153.
90. Singal AG, Tayob N, Mehta A, Marrero JA, El-Serag H, Jin Q, et al. GALAD demonstrates high sensitivity for HCC surveillance in a cohort of patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2022;75:541–549.

91. Best J, Bechmann LP, Sowa J-P, Sydor S, Dechêne A, Pflanz K, et al. GALAD Score Detects Early Hepatocellular Carcinoma in an International Cohort of Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:728-735.e4.
92. Yang JD, Addissie BD, Mara KC, Harmsen WS, Dai J, Zhang N, et al. GALAD Score for Hepatocellular Carcinoma Detection in Comparison with Liver Ultrasound and Proposal of GALADUS Score. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28:531-538.
93. Poynard T, Lacombe JM, Deckmyn O, Peta V, Akhavan S, de Ledinghen V, et al. External validation of LCR1-LCR2, a multivariable HCC risk calculator, in patients with chronic HCV. *JHEP Rep*. 2021;3:100298.
94. Poynard T, Peta V, Deckmyn O, Munteanu M, Moussalli J, Ngo Y, et al. LCR1 and LCR2, two multi-analyte blood tests to assess liver cancer risk in patients without or with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49:308-320.
95. Cai J, Chen L, Zhang Z, Zhang X, Lu X, Liu W, et al. Genome-wide mapping of 5-hydroxymethylcytosines in circulating cell-free DNA as a non-invasive approach for early detection of hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2019;68:2195-2205.
96. Amr KS, Elmawgoud Atia HA, Elazeem Elbnhawy RA, Ezzat WM. Early diagnostic evaluation of miR-122 and miR-224 as biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Genes Dis*. 2017;4:215-221.
97. Nathani P, Gopal P, Rich N, Yopp A, Yokoo T, John B, et al. Hepatocellular carcinoma tumour volume doubling time: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2021;70:401-407.
98. Rich NE, John BV, Parikh ND, Rowe I, Mehta N, Khatri G, et al. Hepatocellular Carcinoma Demonstrates Heterogeneous Growth Patterns in a Multicenter Cohort of Patients With Cirrhosis. *Hepatology*. 2020;72:1654-1665.
99. Cucchetti A, Trevisani F, Pecorelli A, Erroi V, Farinati F, Ciccarese F, et al. Estimation of lead-time bias and its impact on the outcome of surveillance for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2014;61:333-41.
100. Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, Grignaschi A, Mirici-Cappa F, Del Poggio P, et al. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol*. 2010;53:291-297.
101. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology*. 2011;54:1987-97.
102. European Association for the Study of the Liver. Electronic address easloffice easloffice eu, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69:182-236.
103. Morgan TA, Maturen KE, Dahiya N, Sun MRM, Kamaya A, American College of Radiology Ultrasound Liver Imaging and Reporting Data System (US LI-RADS) Working Group. US LI-RADS: ultrasound liver imaging reporting and data system for screening and surveillance of hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43:41-55.
104. Kim J-E, Kim SH, Lee SJ, Rhim H. Hypervascular hepatocellular carcinoma 1 cm or smaller in patients with chronic liver disease: characterization with gadopentetic acid-enhanced MRI that includes diffusion-weighted imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196:W758-765.
105. Tse JR, Shen L, Bird KN, Yoon L, Kamaya A. Outcomes of LI-RADS US-2 Subthreshold Observations Detected on Surveillance Ultrasound. *AJR Am J Roentgenol*. 2022;219:774-783.
106. Singal AG, Ghaziani TT, Mehta N, Zhou K, Grinspan LT, Benhammou JN, et al. Recall patterns and risk of primary liver cancer for subcentimeter ultrasound liver observations: a multicenter study. *Hepatol Commun*. 2023;7:e0073.
107. Kudo M, Kawamura Y, Hasegawa K, Tateishi R, Kariyama K, Shiina S, et al. Management of Hepatocellular Carcinoma in Japan: JSH Consensus Statements and Recommendations 2021 Update. *Liver Cancer*. 2021;10:181-223.
108. Omata M, Cheng A-L, Kokudo N, Kudo M, Lee JM, Jia J, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int*. 2017;11:317-370.
109. Gopal P, Yopp AC, Waljee AK, Chiang J, Nehra M, Kandunoori P, et al. Factors that affect accuracy of alpha-fetoprotein test in detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:870-7.
110. Lok AS, Lai CL. alpha-Fetoprotein monitoring in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection: role in the early detection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1989;9:110-115.
111. Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Elevations in serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis B. *Cancer*. 1989;64:2117-2120.
112. Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, Everhart JE, Dienstag JL, Bonkovsky HL, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J Hepatol*. 2005;43:434-441.
113. Sterling RK, Wright EC, Morgan TR, Seeff LB, Hoefs JC, Di Bisceglie AM, et al. Frequency of elevated hepatocellular carcinoma (HCC) biomarkers in patients with advanced hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:64-74.
114. Arrieta O, Cacho B, Morales-Espinosa D, Ruelas-Villavicencio A, Flores-Estrada D, Hernández-Pedro N. The progressive elevation of alpha fetoprotein for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *BMC Cancer*. 2007;7:28.
115. Tayob N, Lok ASF, Do K-A, Feng Z. Improved Detection of Hepatocellular Carcinoma by Using a Longitudinal Alpha-Fetoprotein Screening

- Algorithm. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:469-475.e2.
116. Kim BS, Hayashi PH, Kim SH, Anghthong W, Srirattanapong S, Woosley JT, et al. Outcomes of patients with elevated α -fetoprotein level and initial negative findings at MR imaging. *Radiology*. 2013;268:109–119.
117. Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. *Am J Med*. 1996;101:422–434.
118. Kim H-L, An J, Park J-A, Park S-H, Lim Y-S, Lee E-K. Magnetic Resonance Imaging Is Cost-Effective for Hepatocellular Carcinoma Surveillance in High-Risk Patients With Cirrhosis. *Hepatology*. 2019;69:1599–1613.
119. Nahon P, Najean M, Layese R, Zarca K, Segar LB, Cagnot C, et al. Early hepatocellular carcinoma detection using magnetic resonance imaging is cost-effective in high-risk patients with cirrhosis. *JHEP Rep*. 2022;4:100390.
120. Goossens N, Singal AG, King LY, Andersson KL, Fuchs BC, Besa C, et al. Cost-Effectiveness of Risk Score-Stratified Hepatocellular Carcinoma Screening in Patients with Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2017;8:e101.
121. Liaw Y-F, Sung JJY, Chow WC, Farrell G, Lee C-Z, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004;351:1521–1531.
122. Papatheodoridis GV, Idilman R, Dalekos GN, Buti M, Chi H, van Boemmel F, et al. The risk of hepatocellular carcinoma decreases after the first 5 years of entecavir or tenofovir in Caucasians with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2017;66:1444–1453.
123. Hosaka T, Suzuki F, Kumada H. Reply: To PMID 23213040. *Hepatology*. 2014;59:2053–4.
124. Nguyen MH, Yang H-I, Le A, Henry L, Nguyen N, Lee M-H, et al. Reduced Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis B Treated With Tenofovir-A Propensity Score-Matched Study. *J Infect Dis*. 2019;219:10–18.
125. Dave S, Park S, Murad MH, Barnard A, Prokop L, Adams LA, et al. Comparative Effectiveness of Entecavir Versus Tenofovir for Preventing Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis B: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatology*. 2021;73:68–78.
126. Tseng C-H, Hsu Y-C, Chen T-H, Ji F, Chen I-S, Tsai Y-N, et al. Hepatocellular carcinoma incidence with tenofovir versus entecavir in chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:1039–1052.
127. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*. 2017;153:996-1005.e1.
128. Innes H, Barclay ST, Hayes PC, Fraser A, Dillon JF, Stanley A, et al. The risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hepatitis C and sustained viral response: Role of the treatment regimen. *J Hepatol*. 2018;68:646–654.
129. Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2017;S0168-8278 (17)32273–0.
130. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diallo A, Hezode C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet*. 2019;393:1453–1464.
131. Nahon P, Layese R, Bourcier V, Cagnot C, Marcellin P, Guyader D, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma After Direct Antiviral Therapy for HCV in Patients With Cirrhosis Included in Surveillance Programs. *Gastroenterology*. 2018;155:1436-1450 e6.
132. Simon TG, Duberg A-S, Aleman S, Chung RT, Chan AT, Ludvigsson JF. Association of Aspirin with Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Mortality. *N Engl J Med*. 2020;382:1018–1028.
133. Zeng RW, Yong JN, Tan DJH, Fu CE, Lim WH, Xiao J, et al. Meta-analysis: Chemoprevention of hepatocellular carcinoma with statins, aspirin and metformin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023;57:600–609.
134. Kraglund F, Christensen DH, Eiset AH, Villadsen GE, West J, Jepsen P. Effects of statins and aspirin on HCC risk in alcohol-related cirrhosis: nationwide emulated trials. *Hepatol Commun*. 2023;7:e0013.
135. Plaz Torres MC, Jaffe A, Perry R, Marabotto E, Strazzabosco M, Giannini EG. Diabetes medications and risk of HCC. *Hepatology*. 2022;76:1880–1897.
136. Simon TG, Chan AT. Lifestyle and Environmental Approaches for the Primary Prevention of Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis*. 2020;24:549–576.
137. Gapstur SM, Bouvard V, Nethan ST, Freudenheim JL, Abnet CC, English DR, et al. The IARC Perspective on Alcohol Reduction or Cessation and Cancer Risk. *N Engl J Med*. 2023;389:2486–2494.
138. Rodríguez M, González-Diéguez ML, Varela M, Cadahía V, Andrés-Vizán SM, Mesa A, et al. Impact of Alcohol Abstinence on the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Alcohol-Related Liver Cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:2390–2398.
139. Heckley GA, Jarl J, Asamoah BO, G. Gerdtham U. How the risk of liver cancer changes after alcohol cessation: a review and meta-analysis of the current literature. *BMC Cancer*. 2011;11:446.

140. Rustgi VK, Li Y, Gupta K, Minacapelli CD, Bhurwal A, Catalano C, et al. Bariatric Surgery Reduces Cancer Risk in Adults With Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Severe Obesity. *Gastroenterology*. 2021;161:171-184.e10.
141. Ramai D, Singh J, Lester J, Khan SR, Chandan S, Tartaglia N, et al. Systematic review with meta-analysis: bariatric surgery reduces the incidence of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53:977-984.
142. Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7:e013739.
143. Bhurwal A, Rattan P, Yoshitake S, Pioppo L, Reja D, Dellatore P, et al. Inverse Association of Coffee with Liver Cancer Development: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2020;29:421-428.

Chapitre 2

Diagnostic et bilan pré thérapeutique du CHC / parcours de soins / Réunions de concertation pluridisciplinaire



Membres du groupe de travail : Coordination *Thomas Decaens (Grenoble), Maïté Lewin (Villejuif), Clément Bailly (Nantes), Julie Devictor (Clichy), Julien Calderaro (Créteil), Jean-Marie Péron (Toulouse), Lucy Meunier (Montpellier)*

Chargées de Bibliographie : *Carole Vitellius (Angers) & Marie Decraecker (Bordeaux)*

ARGUMENTAIRE

Question 1: Quel bilan diagnostique d'imagerie réaliser en cas de suspicion de CHC ?

Dans les principales directives internationales, le diagnostic de CHC peut être posé sur la base d'une imagerie non invasive sans confirmation histologique obligatoire en cas de cirrhose sous-jacente, infection par le virus de l'hépatite B ou un antécédent de CHC (1). En l'absence de ces conditions, la biopsie est indispensable pour le diagnostic de CHC.

Pour un nodule supérieur à 10 mm, le diagnostic non-invasif de CHC repose sur une combinaison de critères d'imagerie bien admis qui sont l'hypervascularisation du nodule à la phase artérielle avec un lavage à la phase portale ou à la phase tardive souvent associés à la présence d'une capsule (2). Les deux examens de référence pour ce diagnostic sont le scanner hépatique multiphasique et l'IRM hépatique multiphasique avec injection de gadolinium extra-cellulaire. Plusieurs méta-analyses ont évalué les performances diagnostiques du scanner et de l'IRM montrant une sensibilité plus élevée de l'IRM par rapport au scanner en cas de nodule de petite taille (sensibilité de 48 % et 62 % respectivement pour le scanner et l'IRM pour un nodule inférieur à 20 mm versus 92 %

et 95 % pour un nodule supérieur ou égal à 20 mm) (3). La combinaison des deux techniques d'imagerie, scanner et IRM, pour les lésions de petite taille, jugée positive lorsque les deux techniques montrent les critères diagnostiques d'un CHC, augmente la spécificité évaluée à 100 % au détriment de la sensibilité évaluée à 55.1 % et n'est donc pas recommandée (4). L'échographie de contraste (avec Sonovue) peut aussi être réalisée pour le diagnostic non invasif du CHC lorsque les caractéristiques typiques sont observées, c'est à dire une hypervascularisation du nodule avec un lavage tardif (> 60 seconde) et modéré (5). Sa place est cependant limitée, puisque la confirmation histologique devrait devenir la norme à l'instar des autres cancers. La place de l'IRM avec produit de contraste hépato-spécifique pour le diagnostic du CHC est en cours d'exploration. Plusieurs études de comparaison directe ont montré la supériorité de l'IRM avec injection de gadolinium extra-cellulaire par rapport à l'IRM avec produit de contraste hépato-spécifique pour le diagnostic du CHC (6,7). Aussi, à ce jour, l'IRM avec injection de gadolinium extra-cellulaire doit être favorisée au stade du diagnostic du CHC. Pour le staging, des études rétrospectives suggèrent que l'IRM avec injection de produit de contraste hépato-spécifique pourrait permettre une meilleure classification du stade tumoral et donc une meilleure allocation des traitements. Cependant, ces données ne sont pas validées prospectivement.

La standardisation du diagnostic du CHC en imagerie doit suivre l'algorithme développé pour le scanner et IRM, le LI-RADS CT/MRI v2018 (Liver Imaging Reporting and Data System) classant les nodules hépatiques en 5 stades (du définitivement bénin L1 au définitivement malin L5) et adopté par l'AASLD et par l'EASL. Cet algorithme permet un diagnostic de CHC avec une valeur prédictive positive rapportée jusqu'à 100 % (8-10). Pour l'échographie de contraste, un autre algorithme diagnostique doit être utilisé le LI-RADS CEUS v2017. Néanmoins, les recommandations nationales françaises, proposent qu'une analyse du foie tumoral et non tumoral soit réalisée le plus souvent possible, dès lors que la biopsie est faisable sans que son organisation ne soit préjudiciable à la prise en charge du patient (11). En effet, il a été récemment rapporté que même en présence d'un nodule LR5 en imagerie, il existe un risque d'erreur qui peut être évitée si l'analyse histologique est faite (12). Il est donc capital, lorsque le diagnostic histologique peut faire changer le traitement, d'aller vers une confirmation histologique le plus souvent possible.

Concernant la tomographie par émission de positons (PET-scanner), les 2 traceurs les plus utilisés sont le [18F] fluorodésoxyglucose (FDG), analogue du glucose, et la choline, précurseur des phospholipides membranaires, marquée au [11C] ou au [18F] (13). La captation de ces traceurs par les CHCs est très hétérogène, notamment observée dans moins de 40 % des cas avec le FDG (15). Ces traceurs présentent des performances inférieures à celles du bilan conventionnel par TDM ou IRM (16).

Question 2: Quel bilan anatomopathologique réaliser en cas de suspicion de CHC ?

Les différents diagnostics différentiels des lésions focales du foie comprennent les tumeurs primitives malignes (CHC, cholangiocarcinome, tumeur mixtes) et bénignes (hyperplasie nodulaire et focale, adénome hépatocellulaire, angiome) ou encore les métastases de cancers extra-hépatiques. Il existe également des tumeurs beaucoup plus rares comme l'hémangio-endothéliome épithélioïde, l'angiosarcome ou encore l'angiomyolipome épithélioïdes (<https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Digestive-System-Tumours-2019>).

Si l'histologie reste la référence pour le diagnostic des cancers, le diagnostic de CHC peut cependant être fait sur des critères radiologiques chez les patients atteints de cirrhose, infection par le virus de l'hépatite B ou ayant

un antécédent de CHC. Ce diagnostic repose sur l'imagerie multiphasique par scanner ou IRM avec injection de produit de contraste (1). Pour pouvoir être diagnostiquée sur des critères non invasifs, la lésion doit être supérieure ou égale à 10 mm et elle doit présenter les caractéristiques typiques du CHC selon la classification LIRADSv2018 (1).

Si l'ensemble des critères ne sont pas réunis, une confirmation histologique est nécessaire (<https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Digestive-System-Tumours-2019>). En cas de CHC, elle mettra en évidence une prolifération tumorale maligne hépatocytaire au degré de différenciation variable (<https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Digestive-System-Tumours-2019>). Certains marqueurs peuvent être utiles pour étayer la nature hépatocytaire de la prolifération, comme l'antigène hépatocytaire ou l'arginase 1 (ils ne sont cependant pas complètement spécifiques). D'autres marqueurs immunohistochimiques (Glutamine Synthétase, Glypican 3, Heat Shock protein 70 ou encore la Clathrin Heavy Chain) peuvent être utiles pour différencier les nodules génératifs, dysplasiques et le CHC (17,18).

En dehors du diagnostic, l'histologie permet d'évaluer les marqueurs pronostiques et prédictifs de réponse au traitement dans les cancers. Dans le domaine du CHC, plusieurs études ont mis en évidence des liens entre l'aspect histologique et/ou immunophénotypique du CHC et son pronostic. Le variant macrotrabéculaire massif (MTM-HCC) ou le pattern Vessels that Encapsulate Tumor Clusters (VETC) sont ainsi associées à une survie sans récurrence plus courte après traitements curatifs (19–25).

Les marqueurs immunohistochimiques pronostiques comprennent notamment la CK19 (phénotype dit "progéniteur") et ESM-1 (angiogénèse active) (26–30).

De nombreuses signatures de gènes permettant d'identifier des sous classes particulières de CHC ont été publiées, et certains aspects architecturaux ou cytologiques du CHC permettent de prédire ces différents sous types tumoraux (21,30–34).

Il faut toutefois mentionner que ce sous-typage n'a pas d'impact réel dans la prise en charge actuelle des patients.

Les risques de la ponction-biopsie d'une tumeur hépatique consistent essentiellement en l'essaimage de cellules tumorales le long du trajet de biopsie et l'hémorragie. Certains articles ont rapporté un risque d'essaimage compris entre 2 et 3 % (35), cependant il semble beaucoup plus faible dans les études plus récentes avec l'utilisation systématique d'une aiguille co-axiale (36–39). Les hémorragies sévères nécessitant des transfusions restent très rares (40–43).

Il est donc désormais largement accepté que les risques de la biopsie sont rares et n'affectent que peu ou pas l'évolution de la maladie (44), et qu'ils ne doivent être un obstacle à la décision d'une biopsie.

Question 3: Quels marqueurs sériques sont utiles pour le diagnostic et bilan pré-thérapeutique du CHC ?

L'AFP, la fraction Lens culinaris agglutinin A réactive de l'AFP (AFP-L3) et la des-gamma-carboxy prothrombin (DCP) sont les marqueurs du carcinome hépatocellulaire les plus utilisés.

L'AFP est une α 1-globuline fœtale synthétisée essentiellement par le foie. Elle est associée au CHC mais également au cholangiocarcinome intrahépatique et aux tumeurs germinatives. Certaines pathologies hépatiques bénignes telles qu'une hépatite aiguë ou chronique, une régénération hépatique peuvent également provoquer une augmentation de son taux. Il s'agit donc d'un marqueur non spécifique du CHC (42). Sa sensibilité et

spécificité pour la détection de CHC dépend des valeurs seuils utilisées. A un seuil de 20 ng/ml, chez des patients avec une cirrhose, la sensibilité pour la détection d'un CHC est de 41-65 % et la spécificité 80 %-94 % (46). Un tiers des patients avec un CHC n'ont pas d'élévation d'AFP.

L'AFP-L3 est une isoforme de l'AFP qui est plus spécifique du CHC. Elle est présentée en pourcentage comme une fraction de l'AFP et les valeurs de seuil habituellement utilisés sont > 10 ou 15 %. C'est un marqueur qui peut être utilisé pour les formes précoces de CHC car secrétée dès les stades initiaux de la tumorigénèse. Sa spécificité est de l'ordre de 45-90 % et sa sensibilité de 45 à 90 % (45).

La protéine induite par l'antagoniste de la vitamine K-II (PIVKA-II), également connue sous le nom de des- γ -carboxyprothrombine (DCP), est une forme anormale de prothrombine induite par l'absence ou l'antagoniste de la vitamine K-II. La DCP est un produit anormal de carboxylation du foie qui reflète l'oncogenèse, la progression tumorale et qui n'est pas détectable chez des sujets sains. Elle est élevée au cours du CHC. Elle a surtout été utilisée en association avec l'AFP. La sensibilité est de 73-95 % et la spécificité 83-92 % (47).

Le score BALAD associe ces 3 marqueurs et 2 critères biologiques simples la bilirubine et l'albumine. Ce score permet de discriminer les patients au diagnostic quelque-soit l'étiologie du CHC (48,49). L'association de ces 3 biomarqueurs augmente leurs valeurs prédictives avec une sensibilité de 88 % et une spécificité de 79 % (50).

Le score GALAD associe à ces 3 marqueurs, l'âge et le sexe et permet également d'améliorer l'apport diagnostique avec une aire sous la courbe à 0,98 (51).

D'autres marqueurs ont été étudiés et sont moins utilisés, GPC3 (glypican 3), GP73 (Golgi protein 73), Hsp90 α , midkine et OPN (osteoontin). Les données sont insuffisantes sur ces marqueurs et ils ne semblent pas apporter une plus-value par rapport aux 3 principaux.

La « biopsie liquide » est un domaine de recherche prometteur pour le diagnostic du CHC. Elle permet d'analyser l'ADN tumoral circulant, l'ARN tumoral circulant et les cellules tumorales circulantes. Des données encore expérimentales montrent que la mise en évidence de micro ARN non codants circulants ou contenus dans des vésicules extracellulaires tels que les exosomes pourrait permettre de détecter le CHC à un stade précoce (52,53). Il s'agit de données encore préliminaires.

L'AFP, l'AFP-L3 et DCP sont également associés à un mauvais pronostic du CHC. Leur dosage rajoute une valeur pronostique initiale quelle que soit le stade BCLC de la tumeur. Un taux élevé d'AFP est prédictif d'une récurrence du CHC après résection, après traitement radiologique (percutané, chimioembolisation), et transplantation hépatique (54,55). C'est également un marqueur de mauvais pronostic des CHC au stade avancé quelque-soit le traitement (56-58). Sa décroissance au cours du traitement est également un marqueur essentiel de la réponse au traitement.

Plusieurs études ont montré une association entre une élévation de l'AFP-L3 ou de la DCP et la progression tumorale. L'élévation de l'AFP-L3 est associée à des critères de mauvais pronostic dont les lésions microsatellites. La DCP est associée à l'invasion portale. L'élévation de ces biomarqueurs reflète l'agressivité du CHC en termes de caractéristiques anatomo-pathologiques et morphologiques. Le pronostic est d'autant plus réservé quand les 3 marqueurs sont élevés (59).

Malgré les performances prometteuses de GALAD et des modèles associant DCP et AFP, les principales limites à la mise en œuvre en pratique clinique sont l'identification des valeurs seuils selon l'utilisation pour le dépistage ou le diagnostic du CHC. De plus des taux normaux d'AFP ou d'autres biomarqueurs sériques ne permettent pas d'exclure une forme agressive de CHC ou un mauvais pronostic.

Des travaux récents suggèrent que les modifications précoces du taux d'AFP au cours du traitement par atézolizumab plus bevacizumab pourrait fournir des informations pronostiques utiles à la prise en charge des patients (60,61).

Question 4: Quel bilan initial réaliser avant présentation en RCP ? Quels scores pronostiques sont utiles/indispensables lors de la décision thérapeutique en RCP

L'état général du patient est un des facteurs pronostiques. Il est évalué en fonction des symptômes apparus depuis le diagnostic de CHC et non en fonction de l'état de santé initial du patient (62-64).

Si la cirrhose ou son étiologie ne sont pas connues lors de la découverte du CHC il est recommandé de réaliser le bilan minimal comprenant : sérologie VHB, VHC, évaluation de la consommation d'alcool (questionnaire AUDIT), recherche d'un syndrome métabolique, bilan auto immun, ferritinémie et coefficient de saturation de la transferrine.

Le Fibroscan[®] est recommandé pour l'évaluation de la fibrose ou de l'hypertension portale. Cependant, dans le contexte de CHC, il y a peu de données concernant l'interprétation ou la faisabilité du Fibroscan[®] (65,66).

Dans une étude concernant 38 464 mesures d'élastométrie, la présence d'un CHC était un facteur associé à l'échec de mesures (61). Dans un autre travail réalisé spécifiquement chez les patients avec CHC, pour le diagnostic de la cirrhose par Fibroscan[®], les valeurs seuils optimales variaient de 8,70 à 11,75 kPa selon la localisation du CHC (67).

Quel que soit le traitement proposé et le stade du CHC, le pronostic est dépendant de la fonction hépatique. Les scores de Child-Pugh et MELD ont démontré leur efficacité pour prédire la mortalité des patients avec cirrhose (68).

La fonction hépatique des patients avec cirrhose est traditionnellement évaluée par le score de Child-Pugh (69,70).

Cependant ce score inclut certaines variables subjectives qui pourraient compromettre sa pertinence clinique. Les recommandations BCLC ne préconisent plus l'utilisation du score de Child-Pugh pour orienter le traitement mais plutôt la notion de fonction hépatique conservée ou non (64). La combinaison de l'albumine et de la bilirubine (score ALBI) a montré sa capacité à stratifier les patients selon les stades BCLC. Dans l'étude de Johnson PJ et al la performance du score ALBI était similaire à celle du Child-Pugh mais l'utilisation et le calcul du score ALBI nécessite moins de variables et elles sont toutes objectives (71,72).

Chez les patients avec un même score de Child-Pugh, le score ALBI permettait de différencier des pronostics distincts en fonction du grade, par exemple chez les patients Child-Pugh A5 la survie était statistiquement différente entre les patients ALBI grade 1 et 2 ($p < 0,001$) (73).

Le score PALBI (combinaison plaquettes-albumine-bilirubine) a également été étudié pour analyser la fonction hépatique avant un traitement de CHC. Dans une étude rétrospective, les scores ALBI et PALBI sont tous deux des modèles adéquats pour évaluer la dysfonction hépatique dans le CHC. Le grade PALBI est systématiquement meilleur chez tous les patients, chez ceux présentant une fonction hépatique légèrement diminuée et chez ceux recevant différentes thérapies agressives (74).

Le score de MELD est utilisé pour les patients inscrits sur liste de greffe hépatique quel que soit l'indication (1,75,76).

Enfin, la sévérité de l'atteinte hépatique étant déterminante pour juger de la pertinence du recours aux critères radiologiques pour poser le diagnostic de CHC, ainsi que pour l'évaluation des patients avant traitement (notamment pourcentage de foie restant acceptable avant une résection, chapitre 3), il pourra être envisagé d'aller jusqu'à la biopsie hépatique pour faire le diagnostic de cirrhose en l'absence d'arguments indirects francs.

L'hypertension portale (HTP) et le CHC coexistent souvent, et leur association compromet le pronostic des patients atteints de cirrhose. Cette association complique la prise en charge thérapeutique : traitement adéquat pour le CHC et prévention ou gestion des complications de l'hypertension portale. Les recommandations sur la gestion de l'HTP ont été fortement révisées lors de la dernière conférence de Baveno VII, redéfinissant le dépistage et élargissant les indications de prophylaxie. Le dépistage et l'évaluation de l'hypertension portale en présence d'un CHC sont nécessaires et conditionnent la prise en charge en RCP.

Dans le contexte de CHC, les critères de BAVENO posent plusieurs problèmes d'utilisation :

- La présence de tumeurs hépatiques peut interférer avec les résultats de l'élastométrie conduisant à des valeurs plus élevées que prévu et entrainer un risque de faux négatifs lors de l'utilisation des critères de Baveno VII (77),
- De même les niveaux de plaquettes peuvent également être modifiés avec le CHC (augmentation) (78).

Une étude française portant sur 185 patients atteints CHC à différents stades a récemment évalué les varices œsophagiennes (VO) et les critères Baveno VI et VII. 44 % des patients avaient des VO (23 % étaient de grande taille), et la pression veineuse hépatique portale (HVPG) était ≥ 10 mm Hg chez 42 % des patients (moyenne de 8 mm Hg). Chez les patients répondant aux critères favorables de Baveno VI (une petite proportion (8 %) de l'ensemble des patients), 11 % des patients BCLC-0-A et 10 % des patients BCLC-C avaient des varices œsophagiennes de grande taille. Chez ceux ayant une HVPG < 10 mm Hg, 6 % avaient des varices de grande taille et 17 % des petites. La présence d'hypertension portale cliniquement significative (CSPH) était observée chez 23 % des patients répondant aux critères favorables de Baveno VII et chez 25 % des patients BCLC-0/A. La spécificité d'une élastométrie hépatique ≥ 25 kPa pour diagnostiquer la CSPH était de 48 %. Dans le contexte de CHC les critères de Baveno VI et VII ne semblaient pas applicables (79).

Ces résultats sont à nuancer avec ceux d'une étude prospective chinoise récente concernant 673 patients chez qui les critères de Baveno VII étaient valides chez les patients atteints de CHC avant hépatectomie pour sélectionner les patients devant subir une endoscopie de dépistage des varices de grandes tailles. La population de cette étude ne comprenait que des patients atteints de cirrhose d'origine virale, ce qui rend l'applicabilité à la population française discutable (80).

Une gastroscopie de dépistage des VO devrait donc être systématiquement faite au diagnostic du CHC. C'est d'ailleurs ce qui semble largement appliqué par une majorité de médecins comme le montrent les résultats de cette enquête française portant sur 95 médecins (63,2 % d'hépatologues 36,8 % d'oncologue ou de gastro-entérologues) : chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé, l'hypertension portale a été évaluée par endoscopie dans 80,0 % des cas (81).

Concernant le traitement de l'hypertension portale en cas d'antécédent de saignement sur rupture de varice œsophagienne chez des patients avec CHC, une étude récente a montré la supériorité des ligatures de VO par rapport aux bêta-bloquants (propranolol) (82).

Des alternatives à l'endoscopie ont été proposées comme l'élastographie par résonance magnétique (MRE) pour prédire les varices œsophagiennes (VO) chez les patients atteints de CHC. Dans cette étude, la combinaison de la dureté hépatique et de la rate par MR élastographie était un outil précis pour identifier les patients présentant un risque de VO (83).

La mesure du gradient porto cave est la méthode de référence pour l'évaluation de l'hypertension portale notamment avant une chirurgie de résection. Il s'agit d'un examen invasif, et des alternatives ont été étudiées. Romero-Cristóbal M et al ont proposé une mesure de volume hépatique et splénique par TDM pour prédire l'hypertension portale cliniquement significative (CSPH) chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC). Les mesures de volume étaient fortement associées à la CSPH et le nouvel indice de volume (VI), combinant ces mesures, a bien prédit la CSPH avec une précision similaire aux autres tests non invasifs. Avec une sensibilité et une spécificité de 98 %, le VI aurait pu éviter près de 36 % des mesures d'HVPG (84).

Un autre travail a comparé l'efficacité de l'évaluation de la nodularité de la surface du foie et des mesures de dureté hépatique obtenues par élastographie transitoire (TE) pour détecter CHC. Sur 140 patients inclus dans l'étude, la mesure de la nodularité de la surface du foie était corrélée à la pression veineuse hépatique (HVPG) et les patients avec CSPH montraient des mesures de nodularité de la surface du foie plus élevées que ceux sans CSPH. En conclusion, les mesures de nodularité de la surface du foie se sont avérées aussi efficaces que les mesures de dureté hépatique pour détecter la CSPH chez les patients atteints de cirrhose et de CHC. La mesure de la dureté splénique pourrait aussi être utile dans les centres où la mesure d'HVPG n'est pas disponible (85).

Les scores pronostiques sont importants dans la prise en charge des cancers dans la mesure où ils peuvent aider à la décision thérapeutique notamment lors de la RCP. Dans le CHC, il est important de prendre en considération des facteurs pronostiques de la maladie hépatique sous-jacente et des facteurs pronostiques tumoraux. En effet, la gravité de la maladie hépatique sous-jacente interdit parfois toute prise en charge de la pathologie tumorale alors que celle-ci serait d'excellent pronostic si elle survenait sur une maladie hépatique non grave.

C'est pourquoi il est recommandé d'évaluer l'état général des patients selon la classification PS de l'ECOG, et d'évaluer le degré d'insuffisance hépatique par les scores actuellement validés (score de Child-Pugh, score ALBI et score MELD).

De nombreux scores pronostiques du CHC ont été décrits dans la littérature (86–90). Le score pronostique le mieux validé de la littérature, via des séries externes, est celui du CLIP (86). Cependant, malgré la valeur indéniable de chacun de ces scores, aucun n'est utilisé en pratique quotidienne.

Pour l'ensemble des autres cancers, la classification TNM est utilisée pour l'évaluation pronostique. Le CHC fait exception à cette règle. La classification TNM est très peu utilisée en dehors des essais thérapeutiques (American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 8th edn. Springer, 2017). En effet, ne tenant pas compte du degré de sévérité de l'hépatopathie sous-jacente, elle n'est pas pertinente.

Il est important de distinguer ces scores pronostiques et les algorithmes thérapeutiques issus de recommandations émanant de groupes d'experts ou de sociétés savantes. En effet, un algorithme thérapeutique tient compte de facteurs pronostiques pour allouer le meilleur traitement et à de facto une forte valeur pronostique. Le plus connu et le plus répandu de ces algorithmes est celui du groupe de Barcelone (BCLC) (91) dont la dernière version a été révisée et publiée en 2022 (64). Cet algorithme est repris par la plupart des sociétés savantes à travers le monde compte tenu de sa pertinence dans la prise en charge du CHC.

Question 5: Quel bilan d'extension d'imagerie est nécessaire pour la présentation en RCP ?

Une évaluation précise de la tumeur est obligatoire pour bien caractériser le stade tumoral et améliorer la prise de décision thérapeutique.

Le bilan d'imagerie aide à définir le stade du CHC en précisant le nombre et la taille des lésions, en recherchant une atteinte macrovasculaire de la veine porte et/ou des veines hépatiques et une extension extra-hépatique à distance (ganglionnaire, pulmonaire, osseuse, surrénalienne...).

Le bilan d'extension tumorale doit comporter une IRM hépatique associée à un scanner thoraco-abdomino-pelvien multiphasique avec injection de produit de contraste. La tomодensitométrie offre des avantages par rapport à l'IRM en termes de temps et disponibilité. L'IRM est susceptible de fournir des informations supplémentaires précieuses qui aident à déterminer avec précision le nombre et la taille des lésions, l'emplacement de la tumeur et ses rapports avec les vaisseaux et les voies biliaires, informations utiles notamment quand un traitement à visée curative est envisagé. Si la supériorité de l'IRM avec injection de gadolinium extra-cellulaire par rapport à l'IRM avec produit de contraste hépato-spécifique est actuellement retenue pour le diagnostic du CHC, des études suggèrent que l'IRM avec produit de contraste hépato-spécifique a une sensibilité plus élevée que les agents extracellulaires, en particulier dans petit CHC, ce qui peut conduire à une meilleure évaluation de l'atteinte hépatique (92-94).

Un scanner cérébral et une scintigraphie osseuse seront réalisés en cas de point d'appel clinique.

Le bilan permet également de rechercher des signes de mauvais pronostic dont certains sont bien connus comme le caractère infiltrant du CHC, l'extension macrovasculaire ou encore une croissance tumorale rapide sur deux imageries consécutives. Plus récemment, plusieurs études suggèrent que certains facteurs pronostiques histologiques pourraient être corrélés à des caractéristiques en IRM et/ou scanner et pourraient prédire le risque de récurrence tumorale et la survie à long terme après une résection chirurgicale (9, 95).

En raison d'une avidité variable du glucose dans les CHC, le PET-scanner au FDG a montré une utilité mitigée dans la détection des CHC (15). Toutefois, la captation du CHC semble avoir une valeur pronostique potentielle. Une fixation plus élevée du FDG semble corrélée à des formes histologiques de plus mauvais pronostic (96), à l'invasion tumorale (97) et à un risque accru de récurrence post-opératoire (98). Certaines études ont également évalué l'utilisation du PET-scanner (13) avec d'autres traceurs telle que le PSMA (99) ou la choline qui semble améliorer la détection des lésions extra-hépatiques (100) et pourrait modifier certains choix thérapeutiques notamment en association avec le FDG (15, 101). Cependant l'étude française PET-HCC01, première étude prospective multicentrique évaluant l'impact de l'association TEP choline et TEP FDG au bilan d'imagerie conventionnelle pour l'évaluation du stade tumoral et pour la décision de prise en charge de patients ayant un premier diagnostic de CHC suggère un apport clinique. En effet, ces examens supplémentaires ont modifié les décisions de traitement seulement chez une minorité de patients (102). Aussi, la réalisation d'un PET-scanner ne peut être recommandée de façon systématique (et ne doit pas retarder la prise en charge). Elle pourra être discutée au cas par cas en RCP spécialisée.

Il n'existe pas de donnée dans la littérature concernant un délai maximal entre le bilan d'imagerie et la RCP pour évaluation du stade tumoral et décision thérapeutique. Cependant, afin de limiter le risque de progression tumorale, les experts ont considéré raisonnable de respecter un délai d'un mois maximum.

Question 6: Quelles sont les compétences nécessaires pour discuter un dossier de CHC en RCP ?

Plusieurs études rétrospectives ont montré que la prise de décision en RCP « spécialisée CHC », composée a minima d'un chirurgien digestif avec une activité de chirurgie hépatobiliaire significative, d'un radiologue avec compétence en radiologie diagnostique et interventionnelle, d'un hépatologue, d'un oncologue (ou d'un hépatologue avec une formation en oncologie / oncologue avec une formation en hépatologie) est un facteur indépendant associé à une meilleure survie globale (103–106), notamment dans les sous-groupes de patients présentant des critères de complexité tels une altération de la fonction hépatique ou la présence d'un carcinome hépatocellulaire intermédiaire ou avancé (107). Compte tenu de la multiplicité des options thérapeutiques, il serait aussi souhaitable qu'un radiothérapeute, un médecin nucléaire et un anatomo-pathologiste participent à la RCP.

La survie globale est améliorée notamment en raison d'un taux d'accès supérieur aux traitements à visé curative dont la transplantation hépatique (104, 108, 109).

De plus, la survie globale des patients traités pour un CHC est plus élevée lorsqu'ils sont pris en charge dans un centre à haut volume. Dans un travail réalisé dans la base de données du PMSI, la survie était meilleure pour les patients pris en charge dans un centre prenant en charge plus de 75 patients atteints de CHC par an par rapport aux centres accueillant moins de 25 patients avec un CHC par an (HR 0,46 [0,44-0,47]) (110).

Les données concernant l'impact de délais entre la décision thérapeutique proposée en RCP et la réalisation du traitement sont limitées et d'un faible niveau de preuve. Cependant, l'instauration rapide d'un traitement reste un des principes essentiels dans la gestion du cancer en général (111) et probablement également du carcinome hépatocellulaire en raison du risque de progression de la tumeur, plus ou moins rapide selon les patients (112, 113).

La plupart des études définissent le retard de traitement lorsqu'il est réalisé plus de 3 mois après le diagnostic (114–116).

Deux études rétrospectives incluant peu de patients ont montré que le retard de traitement était associé à une survie significativement plus faible (115) notamment lorsque la mise en œuvre du traitement après le diagnostic du CHC était supérieure à 3 mois (115, 117).

Dans une étude rétrospective plus récente, incluant 13 874 patients dont 8450 traités, le délai médian de mise en œuvre du traitement était d'un mois. Un retard de traitement (>3 mois) était observé chez 14 % des patients. En analyses multivariées, ce retard de traitement était défavorablement associé à la survie (RR, 1,15 ; IC à 95 %, 1,05-1,25) (115).

A contrario, une revue de littérature incluant 14 études rétrospectives a comparé la survie globale de patients ayant bénéficié d'un traitement avec (10 9873 patients) ou sans retard (25 516 patients) après le diagnostic de CHC et n'a pas montré de différence significative entre les 2 groupes. Cependant, cette étude comporte 2 biais majeurs : la définition du retard de traitement était hétérogène, de 30 et 90 jours après le diagnostic selon les études, et la taille de la tumeur était significativement plus petite dans le groupe de patients avec retard de traitement (118).

Bien que le niveau de preuve soit faible, il semble à ce jour légitime aux experts de proposer un traitement dans un délai maximum de 6 semaines après la RCP, soit moins de 3 mois après le diagnostic puisqu'il faut souvent 4 à 6 semaines en l'état actuel des ressources sanitaires pour avoir les imageries nécessaires pour la présentation en RCP.



RECOMMANDATIONS

Question 1: Quel bilan d'imagerie réaliser en cas de suspicion de CHC ?

R1.1 - Il est recommandé de faire une imagerie en coupe, soit un scanner injecté multiphasique, soit une IRM hépatique injectée multiphasique avec injection de gadolinium extra-cellulaire (**Grade 1+**), dans un délai de 1 mois avant présentation en RCP (**Avis d'expert**).

R1.2 - Il est probablement recommandé de privilégier l'IRM (**Grade 2+**).

R1.3 - Le PET-scanner au FDG ou à la Choline ne sont pas recommandés pour le diagnostic de CHC (**Avis d'expert**).

Question 2: Quel bilan anatomopathologique réaliser en cas de suspicion de CHC ?

R2.1 - Compte tenu de l'impact diagnostique, pronostique et théranostique, il est recommandé de réaliser une analyse histologique devant toute suspicion de tumeur maligne hépatique (**Avis d'expert**).

R2.2 - Chez les patients sans cirrhose, il est nécessaire d'avoir une preuve histologique (**Grade 1+**).

R2.3 - Dans le même temps que la biopsie tumorale, il est recommandé de faire systématiquement une biopsie en foie non tumoral (**Avis d'expert**).

Question 3: Quels marqueurs sériques sont utiles pour le diagnostic et bilan pré-thérapeutique du CHC ?

R3.1 - Il n'est pas recommandé de poser le diagnostic de CHC sur une élévation du taux d'AFP (**Grade 1-**), ni de s'aider d'autres marqueurs (**Avis d'expert**).

R3.2 - Il est recommandé de doser le taux d'AFP lors de la discussion pré-thérapeutique (**Grade 1+**) et en début de traitement (**Avis d'expert**).

Question 4: Quel bilan initial réaliser avant présentation en RCP ? Quels scores pronostiques sont utiles/indispensables lors de la décision thérapeutique en RCP ?

R4.1 - Il est recommandé de faire un bilan de l'hépatopathie chronique par un hépato gastro-entérologue (**Avis d'expert**).

R4.2 - Il est recommandé d'évaluer l'état général du patient (**Grade 1+**) selon la classification ECOG-PS (**Avis d'expert**).

R4.3 - Il est recommandé de rechercher la présence d'une cirrhose ou d'une fibrose avancée en cas de diagnostic de CHC (**Avis d'expert**), y compris par une biopsie hépatique en l'absence d'arguments indirects francs (**Avis d'expert**).

R4.4 - Il est recommandé de faire une évaluation de la fonction hépatique par les scores de Child-Pugh (**Grade 1+**), de MELD (**Grade 2+**) et ALBI (**Grade 2+**) pour le bilan pré thérapeutique du CHC.

R4.5 - Il est probablement recommandé de réaliser une endoscopie digestive haute de dépistage à la recherche de signes d'hypertension portale chez tous les patients avec CHC sans hypertension portale déjà connue et traitée (**Grade 2+**).

R4.6 - Il n'est probablement pas recommandé d'utiliser les critères de Baveno VI et VII pour évaluer l'hypertension portale chez les patients avec CHC (**Avis d'expert**).

Question 5: Quel bilan d'extension d'imagerie est nécessaire pour la présentation en RCP ?

R5.1 - Il est recommandé de faire un scanner thoraco-abdomino-pelvien injecté multiphasique ou une IRM hépatique injectée multiphasique et un scanner thoracique en première intention pour le bilan d'extension du CHC (**Grade 1+**).

R5.2 - Si TAP en première intention et en cas de maladie intra-hépatique isolée, il est recommandé de faire une IRM hépatique afin de mieux choisir le traitement optimal, sans retarder la prise en charge (**Avis d'expert**).

R5.3 - Il est recommandé d'effectuer le bilan d'imagerie et la présentation en réunion de concertation pluridisciplinaire dans un délai de moins d'un mois (**Avis d'expert**).

R5.4 - Il est recommandé la réalisation d'une imagerie cérébrale et/ou bilan par imagerie nucléaire en cas de point d'appel clinique (**Avis d'expert**).

R5.5 - Il n'est pas recommandé de réaliser un PET-scanner au FDG ou à la Choline dans le bilan d'extension (**Avis d'expert**).

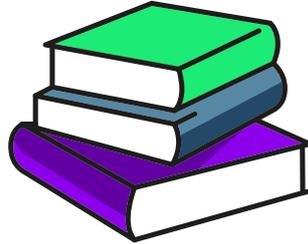
Question 6 : Quelles sont les compétences nécessaires pour discuter un dossier de CHC en RCP ?

R6.1 - Il est recommandé un quorum minimal en RCP pour discuter la prise en charge d'un patient atteint de CHC (suspecté ou avéré) : un médecin avec compétences en oncologie, un médecin avec compétences en HGE, un chirurgien hépatique, un radiologue avec compétences en radiologie interventionnelle (**Avis d'expert**).

R6.2 - Il est recommandé que tout patient avec CHC sans invasion vasculaire ou extension extra-hépatique, en âge physiologique d'être transplanté et sans contre-indication évidente à la TH, soit présenté en présence d'un chirurgien ayant des compétences en transplantation hépatique (**Avis d'expert**).

R6.3 - Il est recommandé de discuter la prise en charge d'un patient avec CHC dans la RCP d'un centre qui prend en charge plus de 75 patients atteints ou suspects de CHC par an (**Avis d'expert**).

R6.4 - Il est recommandé un délai maximum de 6 semaines entre la présentation en RCP et le traitement du CHC (**Avis d'expert**).



BIBLIOGRAPHIE

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2018;69:182–236.
2. Choi J-Y, Lee J-M, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part I. Development, growth, and spread: key pathologic and imaging aspects. *Radiology.* 2014;272:635–654.
3. Lee YJ, Lee JM, Lee JS, Lee HY, Park BH, Kim YH, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging—a systematic review and meta-analysis. *Radiology.* 2015;275:97–109.
4. Vilana R, Forner A, Bianchi L, García-Criado A, Rimola J, de Lope CR, et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma in cirrhosis patients may display a vascular pattern similar to hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasound. *Hepatol. Baltim. Md.* 2010;51:2020–2029.
5. HAS 2024. Avis n° 2024.0064/AC/SEAP du 10 octobre 2024 du collège de la HAS relatif à l'inscription sur la LAP mentionnée à l'article L. 162-1-7 du CSS, de l'acte d'échographie de contraste du foie lors de suspicion de carcinome hépatocellulaire chez un adulte à haut risque (cirrhose, VHB, antécédent de CHC).
6. Paisant A, Vilgrain V, Riou J, Oberti F, Sutter O, Laurent V, et al. Comparison of extracellular and hepatobiliary MR contrast agents for the diagnosis of small HCCs. *J. Hepatol.* 2020;72:937–945.
7. Min JH, Kim JM, Kim YK, Kang TW, Lee SJ, Choi GS, et al. Prospective Intraindividual Comparison of Magnetic Resonance Imaging With Gadoteric Acid and Extracellular Contrast for Diagnosis of Hepatocellular Carcinomas Using the Liver Imaging Reporting and Data System. *Hepatol. Baltim. Md.* 2018;68:2254–2266.
8. van der Pol CB, Lim CS, Sirlin CB, McGrath TA, Salameh J-P, Bashir MR, et al. Accuracy of the Liver Imaging Reporting and Data System in Computed Tomography and Magnetic Resonance Image Analysis of Hepatocellular Carcinoma or Overall Malignancy—A Systematic Review. *Gastroenterology.* 2019;156:976–986.
9. Fowler KJ, Burgoyne A, Fraum TJ, Hosseini M, Ichikawa S, Kim S, et al. Pathologic, Molecular, and Prognostic Radiologic Features of Hepatocellular Carcinoma. *Radiogr. Rev. Publ. Radiol. Soc. N. Am. Inc.* 2021;41:1611–1631.
10. Cannella R, Vernuccio F, Sagreiya H, Choudhury KR, Iranpour N, Marin D, et al. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) v2018: diagnostic value of ancillary features favoring malignancy in hypervascular observations ≥ 10 mm at intermediate (LR-3) and high probability (LR-4) for hepatocellular carcinoma. *Eur. Radiol.* 2020;30:3770–3781.
11. Blanc JF, Debaillon-Vesque A, Roth G, Barbare JC, Baumann AS, Boige V, et al. Hepatocellular carcinoma: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, AFEF, SIAD, SFR/FRI). *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2021;45:101590.
12. Brusset B, Jacquemin M, Teyssier Y, Roth GS, Sturm N, Roustit M, et al. Radiological diagnosis of hepatocellular carcinoma does not preclude biopsy before treatment. *JHEP Rep. Innov. Hepatol.* 2024;6:100957.
13. Lu R-C, She B, Gao W-T, Ji Y-H, Xu D-D, Wang Q-S, et al. Positron-emission tomography for hepatocellular carcinoma: Current status and future prospects. *World J. Gastroenterol.* 2019;25:4682–4695.
14. Lu R-C, She B, Gao W-T, Ji Y-H, Xu D-D, Wang Q-S, et al. Positron-emission tomography for hepatocellular carcinoma: Current status and future prospects. *World J. Gastroenterol.* 2019;25:4682–4695.

15. Chalaye J, Costentin CE, Luciani A, Amaddeo G, Ganne-Carrié N, Baranes L, et al. Positron emission tomography/computed tomography with 18F-fluorocholine improve tumor staging and treatment allocation in patients with hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2018;69:336–344.
16. Chotipanich C, Kunawudhi A, Promteangtrong C, Tungsupawattanakit P, Sricharunrat T, Wongsap P. Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma Using C11 Choline PET/CT: Comparison with F18 FDG, Contrast Enhanced MRI and MDCT. *Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP.* 2016;17:3569–3573.
17. Di Tommaso L, Franchi G, Park YN, Fiamengo B, Destro A, Morengi E, et al. Diagnostic value of HSP70, glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatol. Baltim. Md.* 2007;45:725–734.
18. Di Tommaso L, Destro A, Fabbris V, Spagnuolo G, Laura Fracanzani A, Fargion S, et al. Diagnostic accuracy of clathrin heavy chain staining in a marker panel for the diagnosis of small hepatocellular carcinoma. *Hepatol. Baltim. Md.* 2011;53:1549–1557.
19. Gigante E, Haddad Y, Nault J-C, Sutter O, Abou Ali E, Bonnet B, et al. Imaging and histological features of tumor biopsy sample predict aggressive intrasegmental recurrence of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *Sci. Rep.* 2022;12:18712.
20. Calderaro J, Ziol M, Paradis V, Zucman-Rossi J. Molecular and histological correlations in liver cancer. *J. Hepatol.* 2019;71:616–630.
21. Calderaro J, Couchy G, Imbeaud S, Amaddeo G, Letouzé E, Blanc J-F, et al. Histological subtypes of hepatocellular carcinoma are related to gene mutations and molecular tumour classification. *J. Hepatol.* 2017;67:727–738.
22. Ziol M, Poté N, Amaddeo G, Laurent A, Nault J-C, Oberti F, et al. Macrotrabecular-massive hepatocellular carcinoma: A distinctive histological subtype with clinical relevance. *Hepatol. Baltim. Md.* 2018;68:103–112.
23. Fang J-H, Zhou H-C, Zhang C, Shang L-R, Zhang L, Xu J, et al. A novel vascular pattern promotes metastasis of hepatocellular carcinoma in an epithelial-mesenchymal transition-independent manner. *Hepatol. Baltim. Md.* 2015;62:452–465.
24. Renne SL, Woo HY, Allegra S, Rudini N, Yano H, Donadon M, et al. Vessels Encapsulating Tumor Clusters (VETC) Is a Powerful Predictor of Aggressive Hepatocellular Carcinoma. *Hepatol. Baltim. Md.* 2020;71:183–195.
25. Kawasaki J, Toshima T, Yoshizumi T, Itoh S, Mano Y, Wang H, et al. Prognostic Impact of Vessels that Encapsulate Tumor Cluster (VETC) in Patients who Underwent Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2021;28:8186–8195.
26. Uenishi T, Kubo S, Yamamoto T, Shuto T, Ogawa M, Tanaka H, et al. Cytokeratin 19 expression in hepatocellular carcinoma predicts early postoperative recurrence. *Cancer Sci.* 2003;94:851–857.
27. Durnez A, Verslype C, Nevens F, Fevery J, Aerts R, Pirenne J, et al. The clinicopathological and prognostic relevance of cytokeratin 7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor cell origin. *Histopathology.* 2006;49:138–151.
28. Calderaro J, Meunier L, Nguyen CT, Boubaya M, Caruso S, Luciani A, et al. ESM1 as a Marker of Macrotrabecular-Massive Hepatocellular Carcinoma. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2019;25:5859–5865.
29. Ziol M, Sutton A, Calderaro J, Barget N, Aout M, Leroy V, et al. ESM-1 expression in stromal cells is predictive of recurrence after radiofrequency ablation in early hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2013;59:1264–1270.
30. Lee J-S, Heo J, Libbrecht L, Chu I-S, Kaposi-Novak P, Calvisi DF, et al. A novel prognostic subtype of human hepatocellular carcinoma derived from hepatic progenitor cells. *Nat. Med.* 2006;12:410–416.
31. Hoshida Y, Nijman SMB, Kobayashi M, Chan JA, Brunet J-P, Chiang DY, et al. Integrative transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res.* 2009;69:7385–7392.
32. Boyault S, Rickman DS, de Reyniès A, Balabaud C, Rebouissou S, Jeannot E, et al. Transcriptome classification of HCC is related to gene alterations and to new therapeutic targets. *Hepatol. Baltim. Md.* 2007;45:42–52.
33. Mínguez B, Hoshida Y, Villanueva A, Toffanin S, Cabellos L, Thung S, et al. Gene-expression signature of vascular invasion in hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2011;55:1325–1331.
34. Lee J-S, Chu I-S, Heo J, Calvisi DF, Sun Z, Roskams T, et al. Classification and prediction of survival in hepatocellular carcinoma by gene expression profiling. *Hepatol. Baltim. Md.* 2004;40:667–676.
35. Stigliano R, Marelli L, Yu D, Davies N, Patch D, Burroughs AK. 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.* 2007;33:437–447.
36. An C, Huang Z, Ni J, Zuo M, Jiang Y, Zhang T, et al. Development and validation of a clinicopathological-based nomogram to predict seeding risk after percutaneous thermal ablation of primary liver carcinoma. *Cancer Med.* 2020;9:6497–6506.
37. Ahn D-W, Shim JH, Yoon J-H, Kim CY, Lee H-S, Kim YT, et al. Treatment and clinical outcome of needle-track seeding from hepatocellular carcinoma. *Korean J. Hepatol.* 2011;17:106–112.
38. Chang S, Kim SH, Lim HK, Lee WJ, Choi D, Lim JH. Needle tract implantation after sonographically guided percutaneous biopsy of hepatocellular carcinoma: evaluation of doubling time, frequency, and features on CT. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2005;185:400–405.

39. Szpakowski J-L, Drasin TE, Lyon LL. Rate of seeding with biopsies and ablations of hepatocellular carcinoma: A retrospective cohort study. *Hepatol. Commun.* 2017;1:841–851.
40. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD, American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatol. Baltim. Md.* 2009;49:1017–1044.
41. Janes CH, Lindor KD. Outcome of patients hospitalized for complications after outpatient liver biopsy. *Ann. Intern. Med.* 1993;118:96–98.
42. McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, Ott BJ. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology.* 1990;99:1396–1400.
43. Myers RP, Fong A, Shaheen AAM. Utilization rates, complications and costs of percutaneous liver biopsy: a population-based study including 4275 biopsies. *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver.* 2008;28:705–712.
44. Fuks D, Cauchy F, Fusco G, Paradis V, Durand F, Belghiti J. Preoperative tumour biopsy does not affect the oncologic course of patients with transplantable HCC. *J. Hepatol.* 2014;61:589–593.
45. Hanif H, Ali MJ, Susheela AT, Khan IW, Luna-Cuadros MA, Khan MM, et al. Update on the applications and limitations of alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2022;28:216–229.
46. Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. *Ann. Intern. Med.* 2003;139:46–50.
47. Tayob N, Kanwal F, Alsarraj A, Hernaes R, El-Serag HB. The Performance of AFP, AFP-3, DCP as Biomarkers for Detection of Hepatocellular Carcinoma (HCC): A Phase 3 Biomarker Study in the United States. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 2023;21:415-423.e4.
48. Toyoda H, Kumada T, Osaki Y, Oka H, Urano F, Kudo M, et al. Staging hepatocellular carcinoma by a novel scoring system (BALAD score) based on serum markers. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 2006;4:1528–1536.
49. Fox R, Berhane S, Teng M, Cox T, Tada T, Toyoda H, et al. Biomarker-based prognosis in hepatocellular carcinoma: validation and extension of the BALAD model. *Br. J. Cancer.* 2014;110:2090–2098.
50. Wang X, Zhang Y, Yang N, He H, Tao X, Kou C, et al. Evaluation of the Combined Application of AFP, AFP-L3 %, and DCP for Hepatocellular Carcinoma Diagnosis: A Meta-analysis. *BioMed Res. Int.* 2020;2020:5087643.
51. Lu J-L, Yuan X-Y, Zhang J-S, Li Y. Meta-analysis of the GALAD model for diagnosing primary hepatocellular carcinoma. *Technol. Health Care Off. J. Eur. Soc. Eng. Med.* 2024;32:3047–3061.
52. Li G, Shen Q, Li C, Li D, Chen J, He M. Identification of circulating MicroRNAs as novel potential biomarkers for hepatocellular carcinoma detection: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Transl. Oncol. Off. Publ. Fed. Span. Oncol. Soc. Natl. Cancer Inst. Mex.* 2015;17:684–693.
53. von Felden J, Garcia-Lezana T, Schulze K, Losic B, Villanueva A. Liquid biopsy in the clinical management of hepatocellular carcinoma. *Gut.* 2020;69:2025–2034.
54. Vibert E, Azoulay D, Hoti E, Iacopinelli S, Samuel D, Salloum C, et al. Progression of alphafetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* 2010;10:129–137.
55. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology.* 2012;143:986-994.e3; quiz e14-15.
56. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, Furuse J, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evid.* 2022;1:EVIDoa2100070.
57. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:1894–1905.
58. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2008;359:378–390.
59. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A. Tumor Markers for Hepatocellular Carcinoma: Simple and Significant Predictors of Outcome in Patients with HCC. *Liver Cancer.* 2015;4:126–136.
60. Tamaki N, Tada T, Kurosaki M, Yasui Y, Ochi H, Mashiba T, et al. Optimal threshold of alpha-fetoprotein response in patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with atezolizumab and bevacizumab. *Invest. New Drugs.* 2022;40:1290–1297.
61. Zhu AX, Dayyani F, Yen C-J, Ren Z, Bai Y, Meng Z, et al. Alpha-Fetoprotein as a Potential Surrogate Biomarker for Atezolizumab + Bevacizumab Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2022;28:3537–3545.
62. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1984;2:187–193.

63. Sørensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br. J. Cancer.* 1993;67:773–775.
64. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J. Hepatol.* 2022;76:681–693.
65. Cescon M, Colecchia A, Cucchetti A, Peri E, Montrone L, Ercolani G, et al. Value of transient elastography measured with FibroScan in predicting the outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg.* 2012;256:706–712; discussion 712-713.
66. Ji D, Shao Q, Han P, Li F, Li B, Zang H, et al. The frequency and determinants of liver stiffness measurement failure: a retrospective study of “real-life” 38,464 examinations. *PloS One.* 2014;9:e105183.
67. Huang T-H, Lin M-T, Wang J-H, Chang K-C, Yen Y-H, Kuo F-Y, et al. Clinical and novel application of FibroScan, FIB-4 and aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index in liver fibrosis evaluation in patients with hepatocellular carcinoma and their roles in oesophageal variceal prediction. *Int. J. Clin. Pract.* 2021;75:e13945.
68. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e2877.
69. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl. Clin. Surg.* 1964;1:1–85.
70. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br. J. Surg.* 1973;60:646–649.
71. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI Grade. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2015;33:550–558.
72. Pinato DJ, Sharma R, Allara E, Yen C, Arizumi T, Kubota K, et al. The ALBI grade provides objective hepatic reserve estimation across each BCLC stage of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2017;66:338–346.
73. Ho S-Y, Liu P-H, Hsu C-Y, Chiou Y-Y, Su C-W, Lee Y-H, et al. Prognostic Performance of Ten Liver Function Models in Patients with Hepatocellular Carcinoma Undergoing Radiofrequency Ablation. *Sci. Rep.* 2018;8:843.
74. Liu P-H, Hsu C-Y, Hsia C-Y, Lee Y-H, Chiou Y-Y, Huang Y-H, et al. ALBI and PALBI grade predict survival for HCC across treatment modalities and BCLC stages in the MELD Era. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;32:879–886.
75. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatol. Baltim. Md.* 2001;33:464–470.
76. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N. Engl. J. Med.* 2008;359:1018–1026.
77. Grgurevic I, Bokun T, Salkic NN, Brkljacic B, Vukelić-Markovic M, Stoos-Veic T, et al. Liver elastography malignancy prediction score for noninvasive characterization of focal liver lesions. *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver.* 2018;38:1055–1063.
78. Thabut D, Kudo M. Treatment of portal hypertension in patients with HCC in the era of Baveno VII. *J. Hepatol.* 2023;78:658–662.
79. Allaire M, Champion B, Demory A, Larrey E, Wagner M, Rudler M, et al. Baveno VI and VII criteria are not suitable for screening for large varices or clinically significant portal hypertension in patients with hepatocellular carcinoma. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2023;58:346–356.
80. Wu CW-K, Wong GL-H, Wong VW-S, Yam T-F, Yip TC-F, Wong AC-H, et al. Baveno VII criteria identify varices needing treatment in patients with hepatocellular carcinoma of different Barcelona Clinic Liver Cancer stages. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2023;38:1381–1388.
81. Allaire M, Manfredi S, Lerosey L, Ganne-Carrié N, Thabut D. Screening and management of portal hypertension in advanced hepatocellular carcinoma: A French practice survey. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2023;47:102059.
82. Yang T-C, Chen W-C, Hou M-C, Chen P-H, Lee P-C, Chang C-Y, et al. Endoscopic variceal ligation versus propranolol for the primary prevention of oesophageal variceal bleeding in patients with hepatocellular carcinoma: an open-label, two-centre, randomised controlled trial. *Gut.* 2024;73:682–690.
83. Abe H, Midorikawa Y, Matsumoto N, Moriyama M, Shibutani K, Okada M, et al. Prediction of esophageal varices by liver and spleen MR elastography. *Eur. Radiol.* 2019;29:6611–6619.
84. Romero-Cristóbal M, Clemente-Sánchez A, Ramón E, Téllez L, Canales E, Ortega-Lobete O, et al. CT-derived liver and spleen volume accurately diagnose clinically significant portal hypertension in patients with hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep. Innov. Hepatol.* 2023;5:100645.
85. Souhami A, Sartoris R, Rautou P-E, Cauchy F, Bouattour M, Durand F, et al. Similar performance of liver stiffness measurement and liver surface nodularity for the detection of portal hypertension in patients with hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep. Innov. Hepatol.* 2020;2:100147.
86. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatol. Baltim. Md.* 1998;28:751–755.
87. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. J. Hepatol.* 1999;31:133–141.

88. Leung TWT, Tang AMY, Zee B, Lau WY, Lai PBS, Leung KL, et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer*. 2002;94:1760–1769.
89. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J. Gastroenterol.* 2003;38:207–215.
90. Yau T, Tang VYF, Yao T-J, Fan S-T, Lo C-M, Poon RTP. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2014;146:1691-1700.e3.
91. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin. Liver Dis.* 1999;19:329–338.
92. Pan J, Li W, Gu L, Liu C, Zhang K, Hong G. Performance of adding hepatobiliary phase image in magnetic resonance imaging for detection of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Eur. Radiol.* 2022;32:7883–7895.
93. Kim H-D, Lim Y-S, Han S, An J, Kim G-A, Kim SY, et al. Evaluation of early-stage hepatocellular carcinoma by magnetic resonance imaging with gadoxetic acid detects additional lesions and increases overall survival. *Gastroenterology*. 2015;148:1371–1382.
94. Lee DH, Lee JM, Baek JH, Shin C-I, Han JK, Choi BI. Diagnostic performance of gadoxetic acid-enhanced liver MR imaging in the detection of HCCs and allocation of transplant recipients on the basis of the Milan criteria and UNOS guidelines: correlation with histopathologic findings. *Radiology*. 2015;274:149–160.
95. Ronot M, Chernyak V, Burgoyne A, Chang J, Jiang H, Bashir M, et al. Imaging to Predict Prognosis in Hepatocellular Carcinoma: Current and Future Perspectives. *Radiology*. 2023;307:e221429.
96. Hu S, Xie Y, Yang T, Yang Y, Zou Q, Jiao J, et al. Tumor metabolism derived from 18F-FDG PET/CT in predicting the macrotrabecular-massive subtype of hepatocellular carcinoma. *Quant. Imaging Med. Surg.* 2023;13:309–319.
97. Hong G, Suh K-S, Suh S-W, Yoo T, Kim H, Park M-S, et al. Alpha-fetoprotein and (18)F-FDG positron emission tomography predict tumor recurrence better than Milan criteria in living donor liver transplantation. *J. Hepatol.* 2016;64:852–859.
98. Lim C, Salloum C, Chalaye J, Lahat E, Costentin CE, Osseis M, et al. 18F-FDG PET/CT predicts microvascular invasion and early recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: A prospective observational study. *HPB*. 2019;21:739–747.
99. Wong VCK, Yip J, Fragomeli V, Weltman M, Loh H, Le K, et al. Comparison between PSMA PET/CT and MRI for Characterizing Hepatocellular carcinoma: A Real-World Study. *Tomogr. Ann Arbor Mich.* 2023;9:130–138.
100. Lopci E, Torzilli G, Poretti D, de Neto LJS, Donadon M, Rimassa L, et al. Diagnostic accuracy of 11C-choline PET/CT in comparison with CT and/or MRI in patients with hepatocellular carcinoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2015;42:1399–1407.
101. Castilla-Lièvre M-A, Franco D, Gervais P, Kuhnast B, Agostini H, Marthey L, et al. Diagnostic value of combining 11C-choline and 18F-FDG PET/CT in hepatocellular carcinoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2016;43:852–859.
102. Nault J-C, Boubaya M, Wartski M, Dohan A, Pol S, Pop G, et al. Added value of a combination of positron emission tomography with 18F-FDG and 18 F-Fluorocholine for staging optimization and treatment modification in patients with hepatocellular carcinoma: the prospective multicentric PET HCC01 study. *Journal of Hepatology*, Volume 80, S50 - S51
103. Agarwal PD, Phillips P, Hillman L, Lucey MR, Lee F, Mezrich JD, et al. Multidisciplinary Management of Hepatocellular Carcinoma Improves Access to Therapy and Patient Survival. *J. Clin. Gastroenterol.* 2017;51:845–849.
104. Chang TT, Sawhney R, Monto A, Davoren JB, Kirkland JG, Stewart L, et al. Implementation of a multidisciplinary treatment team for hepatocellular cancer at a Veterans Affairs Medical Center improves survival. *HPB*. 2008;10:405–411.
105. Charriere B, Muscari F, Maulat C, Bournet B, Bonnet D, Bureau C, et al. Outcomes of patients with hepatocellular carcinoma are determined in multidisciplinary team meetings. *J. Surg. Oncol.* 2017;115:330–336.
106. Yopp AC, Mansour JC, Beg MS, Arenas J, Trimmer C, Reddick M, et al. Establishment of a multidisciplinary hepatocellular carcinoma clinic is associated with improved clinical outcome. *Ann. Surg. Oncol.* 2014;21:1287–1295.
107. Sinn DH, Choi G-S, Park HC, Kim JM, Kim H, Song KD, et al. Multidisciplinary approach is associated with improved survival of hepatocellular carcinoma patients. *PloS One*. 2019;14:e0210730.
108. Duinink G, Lopez-Aguilar AG, Lee RM, Miller L, Dariushnia S, Wu C, et al. Optimizing cancer care for hepatocellular carcinoma at a safety-net hospital: The value of a multidisciplinary disease management team. *J. Surg. Oncol.* 2019;120:1365–1370.
109. Gaba RC, Kallwitz ER, Parvinian A, Bui JT, Von Roenn NM, Berkes JL, et al. Imaging surveillance and multidisciplinary review improves curative therapy access and survival in HCC patients. *Ann. Hepatol.* 2013;12:766–773.
110. Goutté N, Sogni P, Bendersky N, Barbare JC, Falissard B, Farges O. Geographical variations in incidence, management and survival of hepatocellular carcinoma in a Western country. *J. Hepatol.* 2017;66:537–544.
111. Neal RD, Tharmanathan P, France B, Din NU, Cotton S, Fallon-Ferguson J, et al. Is increased time to diagnosis and treatment in symptomatic cancer associated with poorer outcomes? Systematic review. *Br. J. Cancer*. 2015;112 Suppl 1:S92-107.

112. Nathani P, Gopal P, Rich N, Yopp A, Yokoo T, John B, et al. Hepatocellular carcinoma tumour volume doubling time: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2021;70:401–407.
113. Rich NE, John BV, Parikh ND, Rowe I, Mehta N, Khatri G, et al. Hepatocellular Carcinoma Demonstrates Heterogeneous Growth Patterns in a Multicenter Cohort of Patients With Cirrhosis. *Hepatology*. Baltim. Md. 2020;72:1654–1665.
114. Rao A, Rich NE, Marrero JA, Yopp AC, Singal AG. Diagnostic and Therapeutic Delays in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J. Natl. Compr. Cancer Netw. JNCCN*. 2021;19:1063–1071.
115. Huo T-I, Huang Y-H, Chiang J-H, Wu J-C, Lee P-C, Chi C-W, et al. Survival impact of delayed treatment in patients with hepatocellular carcinoma undergoing locoregional therapy: is there a lead-time bias? *Scand. J. Gastroenterol*. 2007;42:485–492.
116. Wagle NS, Park S, Washburn D, Ohsfeldt RL, Rich NE, Singal AG, et al. Racial, Ethnic, and Socioeconomic Disparities in Treatment Delay Among Patients With Hepatocellular Carcinoma in the United States. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 2023;21:1281-1292.e10.
117. Singal AG, Waljee AK, Patel N, Chen EY, Tiro JA, Marrero JA, et al. Therapeutic delays lead to worse survival among patients with hepatocellular carcinoma. *J. Natl. Compr. Cancer Netw. JNCCN*. 2013;11:1101–1108.
118. Cheo FY, Lim CHF, Chan KS, Shelat VG. The impact of waiting time and delayed treatment on the outcomes of patients with hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Hepato-Biliary-Pancreat. Surg.* 2024;28:1–13.

Chapitre 3

Traitements à visée curative du CHC : Chirurgie, Ablation Percutanée, Transplantation hépatique et radiothérapie stéréotaxique



Membres du groupe de travail : *Coordination Astrid Herrero (Montpellier), Heithem Jeddou (Rennes), Christophe Aubé (Angers), Emmanuel Rio (Saint-Herblain), Olivier Riou (Montpellier), Sébastien Darhancy (Lille), Jérôme Dumortier (Lyon)*

Chargés de Bibliographie : *Bleuenn Brusset (Grenoble), Massih Ningarhari, (Lille) Carole Vitellius (Angers) & Marie Decraecker (Bordeaux)*

ARGUMENTAIRE

En oncologie, l'objectif d'un traitement à visée curative est de traiter la totalité de la tumeur tout en préservant la fonction de l'organe atteint afin d'améliorer la survie des patients avec une qualité de vie optimale. Le CHC, lorsqu'il ne peut être traité, a un très mauvais pronostic. Les traitements à visée curative disponibles actuellement sont la résection hépatique totale avec transplantation hépatique orthotopique (TH), la résection hépatique partielle, les traitements percutanés par thermoablation ou électroporation et la radiothérapie stéréotaxique. Ces traitements peuvent être utilisés de manière séquentielle ou combinée en fonction de l'histoire naturelle du CHC. Une prise en charge multimodale est de plus en plus fréquente. La discussion de stratégie thérapeutique est indispensable en RCP afin de prendre la meilleure décision pour le patient dès le diagnostic initial de la maladie.

Il faut bien distinguer, lors de la prise en charge :

- 1/ les caractéristiques tumorales du CHC : la taille et le nombre de nodules existants ainsi que leur localisation dans le parenchyme, le dosage de l'AFP, les caractéristiques en imagerie, l'existence de lésions métastatiques extra hépatiques et la présence ou non d'une thrombose veineuse macro vasculaire
- 2/ la nature du parenchyme hépatique avec la présence ou non d'une cirrhose, compensée ou non et évaluation de l'hypertension portale (HTP)
- 3/ l'état général du patient, ses comorbidités, ses données sociodémographiques ainsi que le traitement de la pathologie hépatique sous-jacente si elle existe.

Le choix de la modalité de traitement dépend autant de la fonction hépatique sous-jacente et du degré d'HTP que du stade oncologique et de l'état de santé du patient.

Chez les patients atteints de cirrhose décompensée, les options thérapeutiques, hormis la TH, sont très limitées. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique compensée, de multiples options thérapeutiques sont potentiellement disponibles. Les quatre types de traitement à visée curative et leur modalité de réalisation vont être détaillés ci-dessous.

Question 1 : Comment traiter un (ou des) carcinome (s) hépatocellulaire (s) par résection hépatique chirurgicale ?

La chirurgie est le pilier des traitements à visée curative du CHC. La résection chirurgicale et la TH donnent des résultats très satisfaisants chez les candidats bien sélectionnés avec des survies à 5 ans supérieures à 60 % (1, 2).

Pour le CHC sur foie non cirrhotique, quel que soit la taille, la résection hépatique partielle est la règle sauf contre-indication car le parenchyme restant est sain et 20 % à 30 % de foie restant suffisent pour vivre sans insuffisance hépatocellulaire. Les résections majeures (> 3 segments) sont peu morbides après avoir évalué le volume du parenchyme hépatique fonctionnel restant. Le taux de survie global à 5 ans rapporté dans la plupart des séries est supérieur à 50 % (3). Dans la récente étude multicentrique française concernant 467 résections, le taux de survie globale à 5 ans était de 59 % avec une survie sans récurrence de 34.5 % (4). En analyse multivariée, l'invasion microvasculaire et la différenciation du CHC étaient des facteurs pronostiques de la survie globale (SG) et de la survie sans récurrence (SSR), alors que le nombre et la taille étaient des facteurs pronostiques de la SSR. En cas de CHC bifocal résecable, les résultats de survie obtenus étant satisfaisants, une chirurgie peut être proposée.

Pour les volumineux CHC (> 5 cm, >10 cm) sur foie cirrhotique, la résection hépatique partielle est le seul traitement curatif possible. La morbi mortalité postopératoire chez ces patients est équivalente aux hépatectomies réalisées pour petits CHC (5, 6). Les taux de survie à 5 ans après résection pour CHC > 10 cm varient entre 27 et 53 % (7). Il est possible de réaliser une chimio embolisation (CE) artérielle sélective associée à une embolisation portale afin d'évaluer la fonctionnalité du foie restant, de l'hypertrophier avant résection majeure et d'avoir potentiellement un effet carcinologique sur la tumeur avec de bons résultats de survie autour de 40 % à 5 ans (8,9). Dans les années 1990, les gros CHC étaient des indications de TH mais les résultats en termes de survie globale et surtout de survie sans récurrence ont été catastrophiques. Le programme de TH pour cancer a donc été interrompu. En revanche, dans des séries de transplantation pour cirrhose sans CHC en préopératoire, ont été

retrouvés des nodules de CHC de découverte fortuite sur la pièce opératoire avec des survies comparables aux transplantations sans CHC. C'est à partir de cette observation que les indications de TH pour CHC de petite taille ont été de nouveau introduites avec définition des critères de Milan en 1996 (10). Depuis, la pénurie de greffons a imposé de mieux sélectionner les patients et de développer des stratégies thérapeutiques nouvelles avec des concepts de traitement d'attente avant transplantation. Cela a permis également d'améliorer les techniques de résection hépatique partielle (déjà très pointues en Asie, où la transplantation avec donneur cadavérique est très rare pour des raisons culturelles), de mieux connaître les principes de régénération hépatique et de volumétrie hépatique ainsi que l'histoire naturelle du CHC. Récemment l'efficacité de la radioembolisation (ou radiothérapie interne sélective – SIRT) a été étudiée pour traiter les gros CHC initialement non résécables. Cette thérapeutique a permis une conversion chirurgicale dans 27,8 % des cas, avec des survies globales et sans récurrence comparables à celles des patients opérés directement. Après appariement statistique, la survie globale à 5 ans était meilleure dans le groupe SIRT-chirurgie (40 % vs. 33 %). Cependant, l'hétérogénéité des traitements associés complique l'interprétation. L'étude française souligne le rôle prometteur des thérapies multimodales, combinant SIRT et immunothérapie, pour améliorer les résultats oncologiques (11).

Chez les patients avec cirrhose, l'amélioration de la sélection des patients et les progrès en matière de technique chirurgicale ont permis ces dernières années d'obtenir des taux de morbi-mortalité postopératoires très faibles (environ 3 % vs 15 % dans les années 90) (12,13) et une résection dans les principes de la chirurgie carcinologique. Les indications de résection sont réservées pour les **patients cirrhotiques Child A, sans HTP cliniquement significative** (définie par un gradient de pression veineuse hépatique <10mm Hg ou une numération plaquettaire supérieure à 100000/ μ L) **et avec une tumeur unique**. Dans cette situation, la survie globale après résection était proche de celle observée après une TH (OS à 5 ans de 74 % pour la résection hépatique (LR) et de 69 % pour la LT) (14). Devant ces résultats et la pénurie de greffons qui impose une durée d'attente sur liste supérieure à 1 an, la résection hépatique partielle, lorsqu'elle est faisable, devient le traitement de première intention comparé à la TH.

Q1.1 Quels sont les patients candidats à une chirurgie de résection ?

Chez les patients avec cirrhose, l'évaluation de la fonction hépatique est traditionnellement réalisée à l'aide de la classification de Child-Pugh (15). Il est désormais largement admis que la résection hépatique doit être contre-indiquée chez les patients de grade C et indiquée chez les patients classés A. Même dans le sous-groupe spécifique des patients de grade A (A5-A6), dont la fonction hépatique est apparemment normale, le risque de la chirurgie hépatique varie et nécessite des tests quantitatifs de la fonction hépatique plus sophistiqués. Le score MELD est également pertinent dans l'évaluation de la fonction hépatique préopératoire. En effet, deux séries rétrospectives de patients avec cirrhose opérés pour CHC, ont rapporté qu'un score MELD >10 était associé à un risque plus élevé de mortalité, de morbidité et de diminution de la survie à long terme (16–18). Récemment, le score albumine-bilirubine (score ALBI) a également été proposé pour évaluer la fonction hépatique chez les patients atteints de CHC. Dans plusieurs études, le score ALBI était plus à même que le score de Child-Pugh de prédire l'insuffisance hépatique après une résection, principalement pour les stades précoces du CHC. Les résultats de morbi mortalité étaient significativement meilleurs chez les patients dont le score ALBI était de grade 1 par rapport au grade 2-3 (19–21). Très récemment, d'autres critères d'évaluation de la fonction hépatique ont été analysés notamment l'évaluation quantitative de la nodularité à la surface du foie, sur la tomographie à l'aide d'un logiciel spécialisé. Ce critère s'est avéré être un prédicteur indépendant de l'insuffisance hépatique

post-hépatectomie après résection pour un CHC (22, 23). Cette méthode prometteuse doit être validée par d'autres études.

La présence d'une HTP chez les patients avec cirrhose opérés est associée à une augmentation des complications postopératoires après hépatectomie, avec des taux plus élevés d'insuffisance hépatique postopératoire et de décompensation ascitique ainsi que des séjours hospitaliers plus longs avec une mortalité accrue (24). Elle doit être évaluée selon des critères cliniques : présence d'ascite, de varices œsophagiennes, des critères biologiques : thrombocytopénie, et des critères d'imagerie : splénomégalie, veine ombilicale recanalisée, shunts portosytémiques. L'examen de référence pour l'évaluation de l'HTP est la mesure transjugulaire directe du gradient portocave. Un gradient > 10 mmhg est considéré comme élément contre-indiquant une chirurgie hépatique du fait d'une augmentation importante du taux de morbi-mortalité postopératoire (24,25). Cependant, l'évaluation transjugulaire étant invasive et souvent considérée comme peu pratique, un certain nombre de techniques d'évaluation moins invasives ont été testées. Parmi celles-ci, le modèle basé sur la tomodensitométrie et utilisant la mesure du rapport des volumes du foie et de la rate, semble être pertinent pour la prédiction de l'HVPG (26). D'autres méthodes comme la mesure de l'élastographie hépatique sont en cours d'études (27,28). Une thrombopénie inférieure à 100 000/ μ L est associée à la présence d'une HTP significative, et a été démontrée comme facteur prédictif indépendant de survie dans les cas de CHC réséqués (29). Des données récentes suggèrent que la présence isolée d'une HTP cliniquement significative pourrait ne pas être une contre-indication formelle chez des patients hautement sélectionnés, avec une fonction hépatique bien préservée (score MELD <9) et un bon état général chez qui une résection hépatique limitée est prévue par approche mini invasive (25,30,31). Cependant, il est important de noter que l'apparition d'une HTP chez le patient avec cirrhose est souvent représentative de changements fibrotiques parenchymateux, qui sont clairement associés à une altération de la fonction hépatique et à une diminution des capacités de régénération et doit être évaluée avec beaucoup de prudence. Le taux de rétention du vert d'indocyanine à 15 minutes est une évaluation plus sophistiquée de la fonction hépatique, la plus couramment utilisée dans la pratique asiatique. La résection hépatique chez les patients avec cirrhose est autorisée lorsque le taux de rétention du vert d'indocyanine à 15 min est < 15 % (32).

L'évaluation volumétrique du futur foie restant sur des coupes d'imagerie appropriée (scanner ou irm multiphasique) est indispensable. Pour les patients présentant une cirrhose compensée sans HTP, le futur foie restant doit être ≥ 40 % pour une résection sûre et diminution de la morbi mortalité postopératoire (33). La scintigraphie à la mébrofénine peut être utilisée pour mesurer l'estimation de la fonction hépatique résiduelle du foie restant en complément de la volumétrie en cas d'hépatectomie majeure, particulièrement sur foie non cirrhotique (34). Dans les cas où ce seuil de volumétrie n'est pas atteint, une stratégie préparatoire par embolisation portale dans le but d'hypertrophier le foie restant doit être réalisée pour permettre une résection hépatique majeure en toute sécurité (34). En cas d'échec de cette technique après réévaluation de la volumétrie entre 4 et 8 semaines (environ 15 % des cas), une embolisation de veine hépatique peut être proposée apportant dans plusieurs études une régénération hépatique plus rapide (35, 36). La stratégie séquentielle chimio embolisation intra artérielle suivie d'une embolisation portale (EP) augmenterait le gain d'hypertrophie du foie controlatéral et apporterait une meilleure survie sans récurrence comparé à une EP seule dans des séries rétrospectives (37). Récemment, l'utilisation de la radioembolisation associant dans le même temps un contrôle tumoral à une méthode d'hypertrophie du foie controlatéral pour les tumeurs nécessitant une hépatectomie majeure a montré des résultats intéressants (38-40). Cependant, aucune étude randomisée n'a été réalisée comparant embolisation portale seule ou chimio embolisation – embolisation portale vs radioembolisation pour des tumeurs résécables nécessitant une hépatectomie majeure. La figure 1 propose une checklist préopératoire de la résection pour CHC potentiellement opérable.

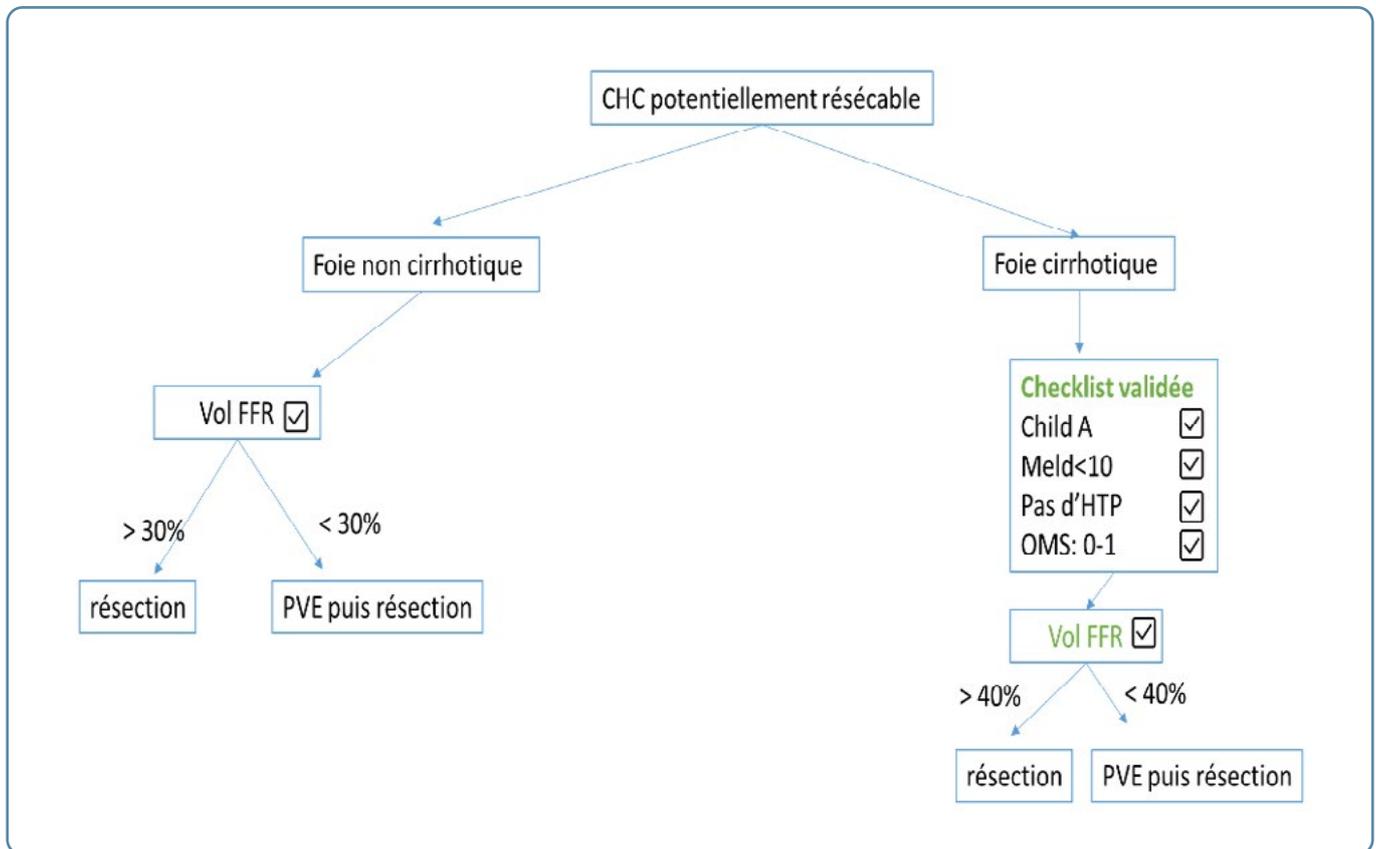


Figure 1 : checklist préopératoire de la résection pour CHC potentiellement opérable

Q1.2 Quelle est la place de la reconstruction 3D dans le bilan préopératoire d'un (ou des) carcinome (s) hépatocellulaire (s) ?

L'utilisation de la reconstruction 3D dans le bilan préopératoire d'un CHC permet une meilleure étude de l'anatomie hépatique, de la localisation de la tumeur et de ses rapports glissoniens et sus hépatiques et par conséquent une meilleure planification chirurgicale. Cet outil permet aussi d'évaluer avec précision le volume du futur foie restant, utile surtout avant la réalisation des résections hépatiques majeures (41, 42).

Q1.3 Quelle est la place de la voie d'abord mini invasive (cœlioscopie, cœlioscopie robot assistée) ?

La résection hépatique par voie laparoscopique est recommandée pour des patients bien sélectionnés atteints de CHC (43, 44). Cette voie d'abord est recommandée pour les résections mineures, particulièrement pour les tumeurs situées dans les segments antérieurs (43,45) mais peut également être proposée pour des carcinomes hépatocellulaires localisés dans les segments postéro-supérieurs et dans le lobe caudé (46). Les indications d'hépatectomies majeures par voie coelioscopique doivent être réservées aux centres experts (47).

Comparée à la résection hépatique par voie ouverte, la voie d'abord laparoscopique permet de réduire les pertes sanguines peropératoires, de diminuer la douleur postopératoire, de baisser la morbidité globale, de réduire le

risque de décompensation de la fonction hépatique post opératoire et de raccourcir la durée du séjour hospitalier, le tout sans compromettre les résultats oncologiques (48–50).

La laparoscopie permet également d'élargir les indications chirurgicales, offrant la possibilité d'effectuer des résections hépatiques mineures chez des patients présentant une HTP légère ou chez ceux avec une fonction hépatique classée Child-Pugh B7 (51, 52).

Les indications des résections hépatiques par voie laparoscopique robot assistée se sont également élargies. Cependant, cette voie d'abord n'est encore pratiquée pour le CHC que dans des centres très expérimentés (53).

Q1.4 Quel type de résection faut-il réaliser ?

La résection anatomique permet d'obtenir de meilleures marges de résection et permet la résection des micro-métastases adjacentes à la tumeur souvent présentes en cas d'invasion microvasculaire (54–56). En termes de résultats oncologiques, un essai randomisé prospectif récent a montré que la résection anatomique diminuait le taux de récurrence précoce dans les deux ans suivant la résection hépatique, mais n'avait pas d'impact sur la survie sans récurrence ou sur la survie globale à cinq ans (57). En revanche deux méta-analyses récentes, ont montré que la résection anatomique comparée à la résection non anatomique permettait d'obtenir de meilleurs résultats en terme survie sans récurrence ou de survie globale sans majorer la morbidité post opératoire (58–60). Enfin, une méta-analyse très récente a montré que ce bénéfice en termes de survie globale et de survie sans récurrence est particulièrement vrai pour les tumeurs de moins de 5 cm. Pour les tumeurs de plus de 5 cm, la résection anatomique montre une supériorité uniquement en terme de survie sans récurrence à trois ans (61).

Q1.5 Quelle est la définition d'une marge R0 ?

Assurer une résection R0 est essentiel pour améliorer le pronostic à long terme. Un essai prospectif randomisé a montré qu'une marge de résection parenchymateuse supérieure à 2 cm garantissait de meilleurs résultats après la résection du CHC (62). Cependant, des méta-analyses récentes, ont montré qu'une marge de résection d'au moins 1 cm est suffisante (63, 64). Quant à la marge vasculaire, une résection R1 vasculaire n'est pas associée à une augmentation de la récurrence locale ni à une diminution de la survie (65). Par conséquent, étant donné que les résections hépatiques étendues sont source d'une majoration de la morbidité chez les patients atteints de cirrhose, il est essentiel d'adapter l'étendue la résection à la fonction hépatique, bien que des marges suffisantes par rapport à la tumeur et une résection anatomique soient recommandées (66–68).

Chez les patients ayant une résection R1 (définie ici comme étant à < à 1 cm) ou à haut risque de récurrence, une radiothérapie externe fractionnée sur la tranche de section semble montrer un bénéfice en termes de survie sans récurrence par rapport à une surveillance seule. En effet Kuang et al ont présenté en plénière à l'ESMO 2023 puis à l'ASCO GI 2024 les premiers résultats de l'étude RAISE, étude de phase 2 randomisée comparative dans une population asiatique entre une surveillance et la réalisation d'une radiothérapie externe fractionnée (50-60 Gy en 25-30 fractions en Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (IMRT)) chez des patients résectionnés pour un CHC avec des marges de moins d'1 cm (69). Dans cette étude, un bénéfice clinique significatif a été montré (survie sans rechute à 2 ans de 78.74 % Vs 58.39 % dans les bras radiothérapie et surveillance respectivement, p = 0.043). Le traitement était très bien toléré sans toxicité majeure. Cette approche mérite d'être étudiée pour confirmation dans une population plus proche des patients habituellement traités en France

et avec des techniques encore plus modernes d'irradiation (radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques et radiothérapie guidée par IRM).

Q1.6 Quel curage ganglionnaire doit être effectué en cas de résection ?

Le curage ganglionnaire systématique n'est pas recommandé, il n'améliore pas la survie et n'a qu'une valeur pronostique.

Question 2 : Comment traiter un (ou des) carcinome (s) hépatocellulaire (s) par ablation percutanée ?

Q2.1 Quel est le volume tumoral maximal pouvant être détruit par ablation percutanée ?

Selon les études la taille maximale d'un CHC pouvant être traité par ablation percutanée est de 3 ou 5 cm. Toutes les études s'accordent pour rapporter que le taux de récurrence est étroitement associé à la taille de la tumeur (70, 71).

Les recommandations occidentales s'accordent plutôt sur une limite à 3 cm en utilisant des techniques classiques de radiofréquence (RF) ou microonde (72, 73). Les recommandations orientales s'accordent sur une limitation à 5cm (46, 74).

Mazzaferro et al en 2004 (75) rapportaient une réponse histologique complète de 63 % pour les CHC ≤ 3 cm et de 29 % pour les CHC > 3 cm. Plus récemment Serra C et al. (76) rapportent sur une série post transplantation un taux de réponse histologique complète de 61.6 % pour les CHC ≤ 3 cm et de 76.9 % pour les CHC ≤ 2 cm traités par RF.

La survie globale à 3 et 5 ans pour les tumeurs de moins de cinq centimètres est de 75.4 %, 63.3 %, respectivement pour des patients avec un premier CHC (77). Pour les tumeurs de moins de 3 cm la survie globale à 5 ans est de 83.7 % (78).

La survie à long terme demeure bonne pour les tumeurs uniques < 3 cm. Ainsi la survie à 10 ans est rapportée à 74.2 % (78).

La taille de la tumeur est aussi rapportée comme facteur pronostique de récurrence locale (78–81).

Pour les tumeurs de moins de 5 cm l'utilisation de techniques multipolaires multi aiguilles est associée à une diminution du taux de récurrence locale. Dans la série d'Hocquelet et al (81) les taux de récurrence à 1, 3 et 5 ans étaient respectivement de 13.3 %, 31 % and 36.7 % pour la RF monopolaire versus. 0.02 %, 7.9 % et 9.2 % avec les techniques no-touch multipolaire. Les séries récentes asiatiques rapportent elles aussi des taux de récurrences locales plus faibles avec la technique no-touch multipolaire (82–84). Ces études utilisent des techniques multi aiguilles mais pas forcément multipolaire.

Q2.2 Quelles marges d'ablation ?

La notion de marge d'ablation 0 (A0) est apparue ces dernières années en miroir de la notion de marge de résection 0 (R0).

La marge communément admise pour l'ablation d'un CHC est de 5 mm (79).

Le taux de récurrence est plus faible lorsque cette marge est respectée. G Laimer et al ont montré dans une série de 110 patients qu'il n'existait pas de récurrence locale lorsque la marge était > 5 mm et de 5,7 % (10/173 lésions) lorsqu'elle était < 5 mm (85). Lorsqu'elle est recueillie dans les études la marge de résection est un facteur pronostique de récurrence.

Les outils récents d'imagerie de fusion et de robotisation permettent de mieux prédire les marges. Dans les séries utilisant ces outils le taux de récurrence locale est plus faible. Joo et al (86) rapportent un taux de récurrence locale à 1 an, et 2ans de 7.5 %, et 12.9 % sans outil d'évaluation de la marge versus 2.1 %, et 6.9 %, avec l'usage d'un outil de guidage.

Q2.3 Quelles sont les limites de la technique d'ablation percutanée ?

Les troubles de la coagulation qui ne peuvent être corrigés transitoirement sont une limitation à tout acte percutané : plaquettes <50G/mm³ ; temps de prothrombine <50 % et INR<1,5 augmente le risque de saignement et d'essaimage (87). Toutefois la discussion se fait au cas par cas en fonction de la balance bénéfique/risque.

Les récurrences et la survie globale après ablation sont dépendantes de taille de la tumeur (cf Q2.1).

La proximité des vaisseaux de plus de 3mm de diamètre est responsable d'une moindre élévation de température à proximité (5-10mm) (88) et est classiquement rapportée comme un facteur de reliquat tumoral (76) et de récurrence (89) (« heat sink effect »). Cette limitation est théoriquement moins importante lorsque l'on utilise les micro-ondes comparativement à la RF du fait d'une conduction électrique sur une plus grande distance autour de l'aiguille, la conduction électrique étant moins sensible au refroidissement causé par les vaisseaux sanguins. Il existe donc un avantage théorique à l'utilisation du micro-onde pour les lésions proches des gros vaisseaux. Huang et al montrent que l'usage du micro-onde permet de ne pas avoir de différence en terme de récurrence locale entre des lésions adossées à des vaisseaux de plus de 5mm de diamètre et des lésions distantes des vaisseaux avec des taux de récurrence à 1, 3- and 5-ans de 10.7 %, 17.3 % et 17.3 % versus 6.9 %, 12.7 % et 12.7 % (88). Toutefois ces conclusions sont encore discutées et certaines études ne montrent pas de différence en termes de récurrence locale de la technique micro-onde comparativement à la RF. Parallèlement Loriaud et al. (90) mettent en évidence un clair avantage aux techniques multi-aiguilles groupées (cluster) ou bipolaire multi-aiguilles avec un taux de récurrence locale à 4 ans de 50.5 % pour les techniques de RF monopolaire, de 44.2 % pour les techniques de micro-onde, de 16.3 % pour les techniques de RF multi aiguilles groupées, et de 16.3 % pour les techniques de RF bipolaire multi-aiguilles (p=0.036). La sensibilité de l'électroporation irréversible (IRE) au « heat sink effect » est théoriquement nulle (91) mais le nombre de publications est encore limité (92, 93).

Le caractère récidivant du CHC traité par ablation comparativement à un premier traitement naïf n'est pas un facteur pronostique péjoratif. Il n'existe pas d'influence du traitement subi avant la récurrence (chirurgie, CE, ablation), ni de différence suivant le type de récurrence sur le site de traitement ou à distance. Bai et al (71) rapportent une survie globale à 1, 3, 5, et 10 ans de 92.6 %, 73.9 %, 59.3 %, et 39.6 %, respectivement, chez les patients traités d'un CHC récidivant et 92.8 %, 75.4 %, 63.3 %, et 44.7 % chez les patients avec un premier CHC (P = .27)

Le caractère sous capsulaire de la lésion comme facteur de récurrence reste discuté (80). Toutefois en utilisant des techniques d'ablation adaptées (pas de ponction directe, abord par du parenchyme non tumoral) il ne constitue vraisemblablement pas un sur risque de récurrence pour les tumeurs sous capsulaire. Les techniques no-touch multipolaires semblent particulièrement adaptées au traitement des tumeurs sous capsulaires (94). Ainsi Kang T et al. montrent que le taux de récurrence locale était de 18.8 % et 20.9 % à 3 et 5 ans pour les lésions sous

capsulaires et de 13.2 % et 16.0 % pour les lésions à plus de 1mm de la capsule (95). De même la survie n'était pas modifiée : 90.7 % à 3 ans et 83.2 % à 5 ans pour les lésions sous capsulaires et 91.4 % et 79.1 % pour les lésions à plus de 1 mm de la capsule. A noter toutefois que la littérature et les experts s'accordent pour déconseiller le traitement de tumeurs exophytiques par ablation per cutanée (96).

L'électroporation irréversible entraîne une ablation par apoptose qui préserve la structure fibro conjonctive des canaux biliaires et permet le traitement des tumeurs localisées à proximité des canaux biliaires et notamment de la convergence biliaire avec un très faible risque de sténose ; la pratique clinique existe mais le niveau de publication est encore faible et doit être confirmée (92, 93). Le taux de récurrences post-ablation per cutanée ne modifie pas la survie globale (97).

L'absence de visibilité des lésions en échographie ne constitue pas une limite à l'ablation car l'usage de guidage scanographique et/ou des techniques de fusion permettent de positionner l'aiguille sur l'image de scanner ou d'IRM (98).

L'existence d'un antécédent de sphinctérotomie, d'anastomose bilio-digestive ou de prothèse biliaire expose au risque de surinfection de la zone de nécrose. Si l'ablation est indiquée (sans alternative thérapeutique) il faut encadrer l'ablation par une antibioprophylaxie spécifique.

Q2.4 Quelles sont les complications ?

Les complications sévères des ablations mono aiguille et multi aiguilles groupées (clusters) sont < à 5 %. La mortalité pour les ablations (RF et micro-onde) est comprise entre 0.1 et 0.5 % (99,100).

Les complications les plus fréquentes sont : hémopéritoine, hémothorax, abcès hépatique, infarctus massif du parenchyme hépatique, perforation intestinale.

Les multiples applications durant une procédure sont un facteur pronostique péjoratif de complications. Mais ces multiples applications ne sont plus de pratique clinique actuellement.

Il n'y a pas de différence en terme de mortalité et de taux de complications entre micro-onde et RF monopolaire (100) et entre technique mono aiguille et multi aiguilles no-touch (81-83).

Q2.5 Quelle technique d'ablation pour quelle tumeur ?

Les techniques d'ablation couramment utilisées actuellement : RF monopolaire mono ou multi aiguilles, micro-onde uni ou multi aiguilles, RF multipolaire multi-aiguilles, électroporation irréversible, Cryo ablation.

Il existe trop peu de données et d'usage de la Cryo ablation dans le traitement du CHC pour émettre des recommandations.

La technique classique est la RF monopolaire utilisant dans la majorité des cas une aiguille unique et dans certains cas un groupe de 3 aiguilles espacées d'un centimètre (cluster) pour déposer plus d'énergie.

La technique par micro-onde tend à supplanter la technique par RF pour 2 avantages principaux : la rapidité d'ablation (3 à 4 fois plus rapide) et le plus grand diamètre de conduction électrique (versus conduction thermique) disponible. Ce dernier ayant l'avantage théorique d'être moins sensible au refroidissement vasculaire (cf Q2.3).

Les 2 techniques RF et micro-onde ne montrent pas de différence en terme de récurrence ou de survie (101). Dans

la méta analyse de Dou et al (102), la technique par micro-onde était rapportée comme à l'origine de plus d'ablations complètes dans les études de cohorte mais pas dans les études contrôlées randomisées (OR = 1.06, 95 %CI 0.57–2.00, P = .85). Les 2 techniques RF et micro-onde étaient équivalentes en termes de récurrence et de survie à la fois dans les études de cohorte et les études contrôlées randomisées.

Les techniques de RF no-touch se développent. Les études mélangent les techniques monopolaire multi aiguilles no-touch et multipolaire multi aiguilles no-touch, ce qui en rend l'analyse de la littérature difficile. Le taux de récurrence est inférieur aux autres techniques (78,81). Mais actuellement il n'y a pas d'étude montrant des différences de survie.

Les indications et performances des différentes techniques d'ablation percutanées sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Indications et performances des différentes techniques d'ablation percutanées

Techniques d'ablation	Indications/Intérêts	Performances
Radiofréquence monopolaire	- Lésions moins de 3 cm	- Pas de différence de performance (récurrence, survie globale) RF monopolaire et micro-onde (Grade 1)
Micro-onde	- Lésions moins de 3 cm - Proximité vaisseaux car moins sensible « heat sink effect » (théorique) - Lésions multiples car temps d'ablation courts	- Pas de différence de performance (récurrence, survie globale) RF monopolaire et micro-onde (Grade 1) - Diminution du taux de récurrence pour les lésions proches des gros vaisseaux (Grade 2)
Radiofréquence multipolaire multi aiguilles	- Lésions jusqu'à 5 cm - Lésion sous capsulaire - Proximité des vaisseaux (dépose de plus d'énergie)	- Diminution du taux de récurrence par rapport à RF monopolaire et micro-onde (Grade 1)
Ablation monopolaire multi aiguilles	- Lésions moins de 3 cm - Lésion sous capsulaire	- Diminution du taux de récurrence par rapport à radio fréquence ou micro-onde monopolaire – mono aiguille (Grade 2)
Electroporation irréversible	- Moins de complication - Respect des structures vasculaires et biliaires	A valider

Les critères de choix entre ablation et résection chirurgicale pour les tumeurs de moins de 5 cm sont rappelés dans le tableau 2. Aucun critère n'est en lui-même décisif.

Tableau 2 : Critères de choix entre destruction percutanée et résection chirurgicale pour les tumeurs de moins de 5 cm

		Destruction percutanée	Résection
Nombre et taille des nodules	Nodule unique	≤ 3 cm	Non limitant
	≥ 2 nodules	2 à 3 nodules, zones éloignées	2 à 3 nodules, dans le même segment
Localisation des nodules		Non limitant hormis convergence biliaire, organe de voisinage	Lésions superficielles et antérieures, et/ou permettant une épargne parenchymateuse
Fonction hépatique		Child A	Child A, meld < 10
Hypertension portale		Non limitant	Limitant
Critère d'agressivité tumorale en IRM		Non	Oui

Question 3 : Comment traiter un (ou des) carcinome (s) hépatocellulaire (s) par radiothérapie stéréotaxique ?

Q3.1 Quelles sont les indications de la technique de Radiothérapie Stéréotaxique ?

Afin de mieux situer la place exacte de la radiothérapie dans la prise en charge du CHC et de poursuivre l'évaluation de cette technique, il est recommandé de soutenir et d'encourager la création d'essais et de registres prospectifs évaluant la radiothérapie stéréotaxique (Stereotactic Body Radiation Therapy – SBRT) pour le CHC et sa place dans les situations curatives et palliatives.

Avantages de la SBRT

Les avantages de la SBRT hépatique par rapport aux autres techniques de traitement local sont nombreux et lui permettent de trouver une place dans l'arsenal thérapeutique pour le traitement local du CHC (103). La SBRT hépatique est une thérapeutique ablative qui présente une efficacité locale importante puisque le contrôle local dans la plupart des séries est compris entre 75 et 100 % (104).

L'avantage principal de la SBRT hépatique en comparaison aux autres techniques de traitement local est le caractère non invasif et ambulatoire, et la très bonne tolérance du traitement. La technique est également souvent réalisable alors que d'autres techniques locales sont contre-indiquées ou périlleuses.

La SBRT utilisant des doses ablatives, permet d'obtenir des taux de contrôle local élevés (de l'ordre de 90 % à 2-3

ans), comparables aux techniques chirurgicales ou de radiologie interventionnelle, même s'il existe peu de données comparatives directes (104,105). Le traitement présente un excellent profil de toxicité (<5 % de toxicité grave) faisant de la SBRT un traitement avec un excellent rapport bénéfice/risque. Il s'agit d'un traitement ambulatoire, sans anesthésie, n'altérant pas la qualité de vie des patients (106).

La SBRT doit être proposée pour les stades BCLC 0/A en cas d'inopérabilité, et de contre-indication à la thermoablation ou en cas de lésion de plus de 3cm (107). La bonne tolérance et le caractère non invasif de la SBRT hépatique font qu'elle est souvent proposée à des patients présentant des comorbidités ou une HTP importante qui rendent les alternatives thérapeutiques limitées (108). Les comorbidités peuvent être de nature rénale, vasculaire, neurologique ou de fragilité. La fragilité peut être de nature gériatrique. Elles sont toujours à prendre en compte, car même si elles ne sont pas des contre-indications comme elles pourraient l'être pour un traitement invasif, elles peuvent avoir des conséquences en termes de choix de contention, de décision d'implantation de marqueurs radio opaques (qui reste un geste invasif) ou pour le nombre et la durée des séances. Chez ces patients fragiles, ou ceux présentant une thrombopénie importante liée à l'HTP, une procédure entièrement non invasive sans implantation de marqueurs est à privilégier puisque des complications mineures surviennent dans plus de 10 % des cas après cette procédure (109).

La SBRT peut être considérée comme une option alternative à la thermoablation (ou à la CE) pour les patients non résécables, ou intégrée dans la prise en charge multimodale. De plus, la SBRT pourrait être utile en tant que thérapie d'attente pour les patients avec CHC inscrits sur liste de greffe (110) avec des résultats comparables aux autres traitements d'attente (111,112). Même si les essais randomisés contrôlés font défaut, les données issues d'études prospectives et rétrospectives font généralement état de plus de 90 % de contrôle local à un an et de 38 à 97 % de survie globale à un an avec des toxicités limitées. Dans une méta-analyse récente, les données de 32 études portant sur 1950 CHC montrent un taux poolé de contrôle local à 1, 2 et 3 ans de 85,7 %, 83,6 % et 83,9 %, respectivement. Les taux poolés de complications hépatiques et gastro-intestinales de Grade ≥ 3 étaient respectivement de 4,7 % et 3,9 % (105). Il n'existe pas d'études comparatives prospectives randomisées entre la SBRT, la thermoablation, la résection chirurgicale ou la CE. Une cohorte rétrospective de plus de 2000 patients a comparé dans une analyse avec score de propension les résultats de la RF et de la SBRT. A 3 ans, le taux de récurrence locale était meilleur dans le bras avec SBRT (21,2 % vs 27,9 % dans le bras RF ; $p < 0,001$), avec des taux de complications aiguës de Grade 3 bas et comparables (1,6 % vs 2,6 % pour la RF) (113). Une méta-analyse et une revue systématique récente ont montré un taux de contrôle local à 2 ans plus élevé pour la SBRT que pour la RF (104).

Limites de la SBRT

Evaluation de la réponse

Le critère principal d'efficacité est la réponse selon les critères RECIST modifiés (mRECIST) sur une imagerie avec injection de produit de contraste, de préférence une IRM (114–116). Il est de plus recommandé d'utiliser une approche comparative évolutive pour l'évaluation de la réponse après SBRT pour CHC.

En effet, l'évaluation de la réponse après radiothérapie pour les CHC est difficile et doit être réservée à des centres expérimentés ayant l'expérience du suivi post-thérapeutique de ces situations. Les cas difficiles doivent être revus de manière collégiale et pluridisciplinaire, en prenant en compte l'avis du radiothérapeute expert référent et des radiologues spécialisés. Un contrôle évolutif rapproché peut parfois être nécessaire afin de préciser l'évolutivité. La dose délivrée, le site et la technique d'irradiation, le timing de l'évaluation ainsi que le profil évolutif sont primordiaux.

Q3.2 Quelles modalités techniques et quels prérequis indispensables ? Quels référentiels dosimétriques ?

La radiothérapie stéréotaxique (SBRT) est une forme particulière de radiothérapie qui permet de délivrer des doses élevées aux volumes cibles, en un faible nombre de séances, en limitant la dose reçue par les organes à risque (117). Les mêmes principes que pour la SBRT intracrânienne sont appliqués pour la SBRT extra crânienne, à savoir un haut niveau de précision dans la planification et dans la délivrance du traitement, une localisation précise de la cible, une immobilisation reproductible adaptée à la situation clinique et l'utilisation des techniques de radiothérapie guidée par l'image (IGRT). La dose est délivrée en hypo fractionnement avec de fortes doses par fraction pour avoir de forts équivalents biologiques de dose, mais un fort gradient de dose est appliqué afin de protéger au mieux les organes sensibles, tout en maintenant une conformation élevée sur la cible (118). Il s'agit donc avant tout d'une technique de traitement local, qui vise à obtenir un très bon contrôle local de la lésion traitée. Les critères de sélection carcinologiques des patients doivent donc prendre en compte cet élément et intégrer la notion de bon pronostic extra-cible pour retenir l'indication de traitement.

Le foie est un organe mobile et déformable avec la respiration. Du fait de sa localisation juste sous le diaphragme, les cycles respiratoires ont une conséquence directe sur ce mouvement (119). De plus l'élasticité de l'organe hépatique entraîne des déformations, en plus des mouvements de translation et de rotation. Ceci impacte donc la localisation de la cible et des organes à risque au cours du traitement.

Un certain nombre de prérequis techniques sont donc indispensables pour la réalisation de la radiothérapie stéréotaxique hépatique. Ces modalités semblent aussi importantes que le choix de la machine de traitement. La qualité des traitements de SBRT hépatique dépend plus de la chaîne de planification et de délivrance du traitement que du type de machine utilisé (120, 121).

- Stratégie de prise en compte du mouvement respiratoire

Quelle que soit la contention utilisée, aucune ne supprime de manière complète le mouvement respiratoire hépatique. Plusieurs stratégies de prise en compte de ce mouvement peuvent être envisagées lors d'une SBRT hépatique. Il est nécessaire d'utiliser des examens de planification prenant en compte la respiration du patient en adéquation avec la stratégie utilisée pour le traitement (122). La première approche regroupe toutes les stratégies de « gating ». Elle est la modalité la plus utilisée actuellement. Elle consiste à déterminer le volume tumoral sur les phases du cycle respiratoire du patient afin de créer un Internal Target Volume (ITV). Une évaluation précise du mouvement respiratoire de la tumeur et de sa reproductibilité dans le temps est nécessaire pour cette modalité. Elle s'appuie principalement sur l'utilisation d'un ou plusieurs examens de planification 4DCT (four-dimensional computed tomography). Il est possible d'obtenir une réduction de l'ITV soit par des techniques de blocage respiratoire ou de compression abdominale, soit en choisissant de ne traiter la tumeur que pendant certaines phases du cycle respiratoire choisies car elles sont les plus reproductibles ou car elles permettent un gain dosimétrique.

Pour les stratégies de « gating », un suivi respiratoire continu du patient par des marqueurs externes (par exemple des capteurs renvoyant un signal infrarouge et une caméra infrarouge) est nécessaire pendant la planification et le traitement. Une corrélation entre ces mouvements externes et la réalité du mouvement interne de la tumeur est réalisée par l'imagerie en intra fraction (120, 123, 124).

A côté de cette stratégie de « gating », les approches de « tracking » se sont aussi développées. Cette stratégie a été définie à partir des propriétés de certaines machines dédiées de « suivre » une cible tumorale en fonction du mouvement de celle-ci. Il s'agit d'un tracking tumoral sur fiduciaires, réalisé à partir d'un mouvement anticipé

selon une modélisation acquise par des capteurs externes, et pour lequel une corrélation avec le mouvement interne de la tumeur est vérifiée périodiquement par imagerie planaire pendant le traitement. Ce modèle ne prend donc pas en compte les déformations d'organes mais uniquement les mouvements de translation.

La dernière génération de machine de radiothérapie couplée à des IRM accélérateurs (ou IRM Linac), permet d'entrevoir une amélioration et une simplification des traitements. En effet, elles permettent de réaliser du « tracking » tumoral direct par réalisation d'acquisitions ciné-IRM, c'est-à-dire l'acquisition de plusieurs images IRM par seconde en concomitance de l'irradiation, sans nécessité de stopper le faisceau pour réaliser cette imagerie per-fraction. Ces acquisitions peuvent être réalisées en continu pendant toute la durée de la séance, et de manière non irradiante. Elles peuvent être réalisées dans différents plans de l'espace et sur des zones déterminées du site d'irradiation. De par la résolution et le contraste des images IRM, il est possible de visualiser et de suivre directement la tumeur ou les organes à risque, et de ne déclencher l'irradiation, de manière automatique, que lorsque la cible est dans la position adéquate (125–127).

- Planification multimodale et guidage par l'image

Une planification multimodale est indispensable pour appréhender de manière fiable les volumes cibles et les organes à risque (120, 128, 129). Un scanner ou une IRM de simulation avec injection de produit de contraste et acquisitions bi ou tri phasiques est nécessaire (en l'absence de contraindications) pour le traitement des CHC. L'utilisation d'imageries diagnostiques IRM recalées à l'imagerie de planification est le minimum pour le contournage tumoral. L'incertitude liée à ces recalages doit être prise en compte dans les marges de traitement. La réalisation de ces modalités en position de traitement améliore la qualité et la précision du contournage (124, 130, 131). L'utilisation du scanner 4D aide à l'évaluation du mouvement tumoral pour toutes les tumeurs mobiles dont les tumeurs hépatiques, et une ou plusieurs acquisitions est recommandée pour les stratégies de « gating ». L'utilisation de fiduciaires est un moyen indirect d'évaluer le mouvement tumoral pendant la planification et le traitement, car les tumeurs hépatiques ne sont habituellement pas visibles sans injection de produit de contraste. S'ils sont présents, des clips chirurgicaux d'une précédente chirurgie, une prothèse biliaire ou un cathéter intra artériel peuvent aider au suivi per fraction, s'ils sont situés à proximité des lésions et si l'imagerie permet de les visualiser (132). Ces repères radio-opaques ne prennent pas en compte les mouvements de déformation mais uniquement les translations. Cette procédure reste invasive et n'était pas réalisée dans beaucoup de séries publiées ou uniquement en cas de nécessité absolue. L'utilisation de fiduciaires (3 à 5) semble être obligatoire pour réaliser le tracking sur fiduciaires du Cyberknife® pour le traitement des tumeurs hépatiques (133–137).

Un guidage par l'image quotidien est réalisé avant la délivrance de la séance. Une imagerie tridimensionnelle par résonance magnétique semble plus précise que le recalage par Cone Beam Computed Tomography (CBCT) (138–141).

Pour le « gating » et le « tracking » sur repères radio-opaques, il faut vérifier la corrélation entre le mouvement externe de marqueurs cutanés ou posés sur le patient et la réalité du mouvement interne de la cible. Cette corrélation est réalisée par imagerie per fraction, souvent de type kV per fraction où sont suivis des repères anatomiques ou radio-opaques. (132, 142).

Il n'existe pas de comparaison directe entre les différents fractionnements de radiothérapie utilisés pour le traitement des CHC. Cependant, la plupart des études modernes ont utilisé des protocoles stéréotaxiques à dose curative (ablatif) et les résultats obtenus sont basés principalement sur ce type de fractionnement (143). La validation dosimétrique est une étape importante dans la qualité des traitements de SBRT. Il est primordial pour maintenir des taux de toxicités attendues bas de respecter les contraintes dosimétriques communément admises aux organes à risque pour le fractionnement et la dose utilisés. La visualisation de la dosimétrie fait appel à une

collaboration étroite au sein des équipes de radiothérapie entre oncologues radiothérapeutes et physiciens médicaux. Les critères dosimétriques s'appuient sur les référentiels nationaux et internationaux (133, 134, 144–148). Toutes les contraintes de dose aux organes sains (moelle épinière, reins, foie, estomac, duodénum, intestin grêle, colon, cœur, paroi abdominale et thoracique, voies biliaires...), dépendant de la localisation tumorale, doivent être respectées sur les dosimétries prévisionnelles.

L'organe à risque « foie » est un tissu sensible à l'irradiation. L'hépatite radique ou « radiation induced liver disease » (RILD) est une complication subaiguë qui est maintenant plus historique qu'actuelle, du fait de l'amélioration des techniques de traitement de radiothérapie, de l'amélioration des connaissances sur la tolérance à l'irradiation, et du respect des contraintes de dose pour cet organe à risque. La toxicité hépatique se limite le plus souvent à une cytolyse et/ou une cholestase anictérique, et une dégradation du score de Child pour certains patients avec cirrhose (108, 135–137).

Il s'agit d'un organe dit « en parallèle », avec de multiples sous unités fonctionnelles constituées par les hépatocytes. Le volume de traitement est donc un facteur majeur de toxicité. Les histogrammes dose-volume (HDV), reliant sur un graphique le volume pour un organe considéré à la dose de radiothérapie, fournissent des informations précieuses pour prédire et éviter les complications tardives. Dans ce cadre, selon le fractionnement utilisé et la dose prescrite, outre les contraintes habituelles à respecter en se référant aux HDV, il convient de porter une attention particulière à la dose moyenne au foie, et au volume de foie « épargné » (volume de foie recevant moins d'un certain niveau de dose) (144–147). Le CHC survient sur maladie hépatique sous-jacente pré existante (cirrhose ou de fibrose hépatique), de sévérité variable selon les patients. Les critères de sélection doivent identifier les malades dont la fonction hépatique est suffisante pour tolérer l'irradiation.

La tolérance immédiate de l'irradiation hépatique est bonne et ne pose en général aucun problème clinique particulier sous réserve d'une bonne sélection des malades (patients ne présentant pas d'insuffisance d'organe notamment hépatique ou de décompensation en début de traitement) et d'une qualité suffisante de planification et de délivrance du traitement. On note simplement et de façon inconstante des nausées, vomissements et diarrhées, généralement de Grade < 3, dépendant de la dose totale, de la dose par fraction, de la sensibilité individuelle à la radiothérapie et de la technique utilisée pour le traitement.

La principale toxicité hépatique rapportée de manière historique après radiothérapie est subaiguë et débute de 1 semaine à 90 jours après la fin du traitement, on la nomme communément « hépatite radique » (137). Cette complication est actuellement exceptionnelle. Le pic de fréquence de début des signes cliniques survient entre 4 et 8 semaines après la fin de la radiothérapie. Les signes fonctionnels présentés par les patients sont dominés par une asthénie importante avec prise rapide de poids, augmentation du périmètre abdominal et, parfois, douleur de l'hypochondre droit. L'examen clinique révèle une ascite et une hépatomégalie modérées ou sévères, rarement un ictère cutanéomuqueux. Dans les cas peu graves, ces signes ne sont détectables que par échographie ou tomodensitométrie abdominale. Le bilan biologique montre une élévation modérée des ASAT et des ALAT (environ 2 fois la valeur normale), faible ou nulle de la bilirubinémie, et une augmentation substantielle des phosphatases alcalines (PAL) (3 à 10 fois la valeur normale). L'incidence des anomalies biologiques est corrélée à la dose délivrée et au volume irradié. Certaines études ont considéré ces anomalies biologiques seules comme définition de la RILD ce qui peut parfois prêter à confusion. Ainsi, le tableau clinique typique est celui d'un patient traité qui a une ascite anictérique et une augmentation des PAL disproportionnée par rapport aux autres enzymes hépatiques. Le diagnostic différentiel, particulièrement pour ceux qui sont atteints d'un CHC, inclut également la pathologie maligne évolutive (136). Cette RILD bien que décrite même en SBRT hépatique est en fait exceptionnelle dans les études modernes de radiothérapie hépatique.

Lorsque le patient pour lequel une SBRT hépatique est envisagée présente une cirrhose, celle-ci doit être compensée et il n'est pas recommandé de traiter des patients présentant une fonction hépatique altérée (score de Child Pugh >B7) (134).

Q3.3 Quel est le volume tumoral maximal pouvant être détruit par radiothérapie stéréotaxique ?

La cirrhose sous-jacente doit être compensée et il est recommandé de traiter des patients présentant une bonne fonction hépatique (score de Child Pugh A5, A6 ou B7). Il n'existe pas de consensus sur le nombre maximal de lésions que l'on peut traiter dans la même séquence thérapeutique. Ce nombre est dépendant de la taille tumorale, de la localisation des lésions et de la technique utilisée. Le volume de foie résiduel (volume du foie total moins volume cible traité) recevant une faible dose (15-17Gy en 3 à 6 fractions) doit être d'au moins 700ml (147, 149). Il apparaît cependant peu raisonnable et non recommandable de traiter plus de 3 lésions dans la même séquence thérapeutique. Il est noté une baisse significative du contrôle local et de la survie globale à partir de 5cm (65 cm³), mais les résultats obtenus restent cependant satisfaisants, en comparaison aux autres techniques locales (contrôle local à 1 et 2 ans respectivement de 73.9 et 66.3 % (CHC ≥ 5 cm) Vs 91 % et 87.1 % (CHC < 5 cm)) (105). Le respect de la dose aux organes à risque reste primordial. Il est également possible de traiter à nouveau des patients qui présentent des nouvelles lésions en dehors des zones précédemment irradiées. Là encore le respect strict des contraintes dosimétriques, conjointement à la prise en compte du délai entre les différentes irradiations (idéalement > 6 mois), permettent d'envisager une meilleure tolérance hépatique. La taille et la position de la tumeur au sein du parenchyme hépatique a des implications sur la dosimétrie (dose à la tumeur et aux organes à risque, fractionnement). Enfin l'anatomie hépatique est souvent profondément modifiée par les traitements antérieurs. Il s'agit de modifications volumiques, de forme et d'aspect. Les hépatectomies engendrent les modifications les plus évidentes, mais tous les traitements peuvent engendrer des modifications : thermoablations, embolisations, chimio embolisations, radioembolisation, précédente radiothérapie... Suivant la séquence thérapeutique, ces modifications sont évolutives car il existe une adaptation de l'organe restant (hypertrophie de certains secteurs).

Des complications digestives de type inflammatoire, fibrotique ou vasculaires (ulcère, perforation ou sténose digestive), sont rapportées exceptionnellement après radiothérapie. Il s'agit de complications habituellement subaiguës (pic à 90 jours post irradiation), rarement significatives, parfois retrouvées de manière fortuite par gastroscopie pour contrôle de l'HTP. Elles sont décrites en cas de proximité des organes digestifs avec le volume tumoral (108, 134).

Pour minimiser la survenue de ces effets secondaires sur organes creux digestifs (estomac, duodénum, intestin grêle, colon) en cas de localisation à risque, un respect des contraintes de dose admises à ces organes est primordial. Cependant, la proximité immédiate de ces organes ne permet pas toujours une bonne couverture du volume cible et en même temps le respect des contraintes de dose aux organes sains. La priorité doit toujours être donnée à l'épargne des tissus sains, même si celle-ci entraîne une moins bonne couverture du volume tumoral. Il est acceptable de traiter une partie de la tumeur à dose plus faible afin de préserver les contraintes aux organes à risque digestifs sensibles. Afin de minimiser cette découverte du volume cible, toutes les améliorations technologiques permettant l'utilisation de marges minimales entre le volume cible prévisionnel (PTV) et le volume tumoral macroscopique (GTV) sont bénéfiques pour retrouver une couverture optimale en respectant les contraintes aux organes sains.

Une radiothérapie adaptative quotidienne est réalisable pour ces localisations difficiles avec réadaptation à la situation des organes à risque et replanification dosimétrique en direct, adaptée à la respiration et au péristaltisme. Ce type de réadaptation quotidienne avec replanification en direct est idéalement réalisée sur IRM Linac, machines permettant une réalisation optimisée de cette radiothérapie adaptative, associée à un guidage par l'image précis permettant des marges minimales autour de la lésion de CHC (140, 143).

Question 4 : Quelle est la place de la transplantation hépatique ?

Avant de discuter de la place de la TH dans le traitement du CHC, il est nécessaire de connaître les conditions actuelles d'accès à la TH en France. Brièvement, chaque greffon est attribué à un malade défini, selon un score national, le score Foie, prenant en compte la localisation du donneur (et du receveur), et les caractéristiques cliniques du receveur, définissant des composantes, telles que « cirrhose », basée sur le score de MELD, ou « CHC ». Un malade ne peut être inscrit que dans une unique composante du score Foie, mais la composante peut être modifiée en fonction de l'évolution clinique. Les caractéristiques cliniques et biologiques doivent être mises à jour, au maximum tous les jours, au minimum tous les 3 mois. Le nombre de points maximum est de 1000.

L'indication de TH pour CHC représentait 31,4 % des nouveaux malades inscrits en 2022 (rapport annuel de l'Agence de la Biomédecine). En 2022, 1294 malades ont été transplantés. Pour le CHC, si la tumeur est unique et mesure moins de 2 cm (TNM1), le score Foie ne prend en compte que le score de MELD. Une tumeur TNM2 donne accès à la TH selon différentes modalités. L'accès dépend essentiellement du temps (et il existe une part des points liée au score MELD), avec un délai attendu variable. L'accès à la TH est surtout conditionné par le stade évolutif du CHC ; un stade trop avancé expose à un risque de récurrence élevé après la TH, compromettant la survie post-TH. En France, le stade évolutif de transplantabilité est basé sur la score Alpha-fœtoprotéine (AFP). Le score AFP est issu d'une étude française publiée en 2012 (150) et est calculé à partir des paramètres suivants : taille de la plus grosse tumeur, nombre de tumeurs, valeur de l'AFP (tableau 3). Le score AFP est le résultat de la somme. Seuls les nodules « actifs » (en cas de traitement préalable) sont comptabilisés.

Tableau 3 : Paramètres et points du score AFP

	Pts
Diamètre (cm)	
≤ 3	0
3-6	1
> 6	4
Nombre de nodules	
1-3	0
≥ 4	2
AFP (µg/l)	
≤ 100	0
100-1 000	2
> 1000	3

Le risque de récurrence du CHC à 5 ans est considéré comme acceptable si le score AFP ≤ 2, et le malade peut accéder à la TH. Dans ce cas, le nombre de points augmente avec le temps : il existe une part liée au score MELD, qui peut être importante en cas de score de MELD élevé, surtout dans les premiers mois : par exemple 653 points à 24 mois si MELD 6, et 777 points si MELD 29 (Figure 1)).

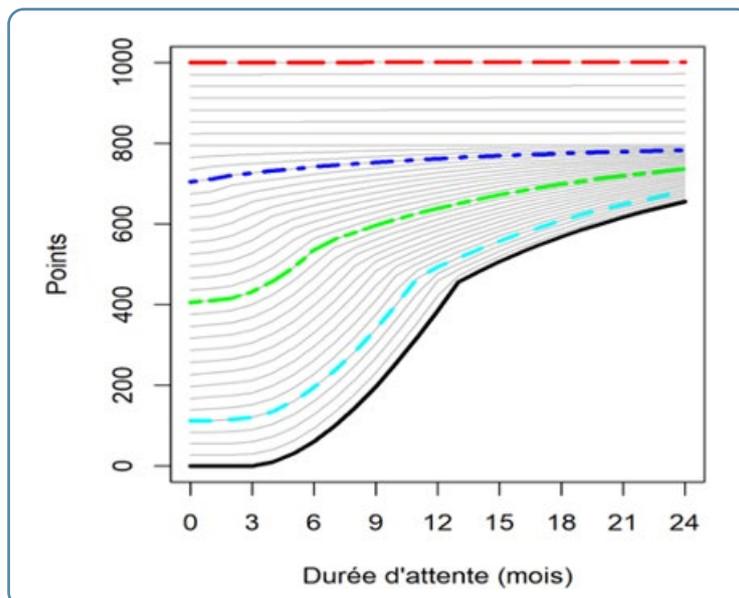


Figure 1: Durée d'attente sur liste de greffe en fonction du score MELD.

(Courbe noire MELD 6 / Cyan MELD 10 / Verte MELD 20 / Bleue MELD 30 / Rouge MELD 40)

En pratique, le taux d'incidence cumulée de greffe en risque compétitif, i.e. en tenant compte du risque de décès ou aggravation pour les patients inscrits entre 2019 et 2022 et actifs sur la liste d'attente était de 53 % [51-55],

70 % [68-72] et 73 % [70-75] à 1, 2 et 3 ans d'attente respectivement, avec une médiane de 10,9 mois, en retenant que l'année 2020 a été très affectée par la crise COVID-19. Les taux meilleurs étaient pour 2017, 2018, 2019 de 57 %, 74 % et 76 %.

Habituellement, les candidats à la TH ont reçu un traitement d'attente du CHC. Les receveurs ayant bénéficié d'un traitement alternatif curatif (ablation ou résection) n'ont accès à la TH qu'en cas de récurrence (stratégie du « ablate-resect and wait »). Par ailleurs, un malade peut avoir un score AFP qui a diminué après traitement d'attente, et potentiellement ≤ 2 alors qu'il était initialement >2 (stratégie de réduction tumorale ou 'downstaging'). Enfin, un malade ayant un score AFP >2 peut être inscrit sur liste, mais ne pourra accéder à la TH qu'en recevant un greffon « hors tour », c'est-à-dire un greffon refusé par plusieurs équipes (au moins 5), pour ne pas pénaliser l'ensemble des malades sur liste.

Restent quelques cas particuliers : 1) La composante CHTNM2RC (pour récurrence) donne au malade 650 points en 6 mois, à partir de la date de récurrence, et concerne les receveurs présentant à l'inscription une récurrence de CHC après traitement curatif (résection ou ablation percutanée), en cas de tumeur initiale unique ≥ 2 cm, de score AFP ≤ 2 , si la date de la récurrence est ≥ 6 mois par rapport à la date du dernier traitement curatif et si le score AFP (de la récurrence) est ≤ 2 ; 2) La composante CHTNM2RM (pour rémission) donne accès à la TH uniquement par le score MELD et concerne les receveurs ayant reçu un traitement curatif d'une tumeur unique ≥ 2 cm, avec score AFP ≤ 2 ; 3) La composante « expert » CHC - CI (pour contre-indication) donne également au malade 650 points en 6 mois à partir de la date de la demande de composante experts, et peut être demandée si le score AFP est ≤ 2 , le score MELD est < 15 et le traitement d'attente est contre-indiqué (par exemple en raison d'une ascite).

Le système d'allocation des greffons en France est donc caractérisé par un accès compétitif à la TH, notamment entre CHC et cirrhose décompensée. Le groupe technique foie de l'Agence de la Biomédecine a donc proposé un algorithme de priorisation d'accès à la greffe des patients inscrits pour CHC en fonction des possibilités de traitement et de la réponse au traitement d'attente. L'objectif était d'introduire la notion l'utilité dans le système d'attribution des greffons pour CHC. C'est-à-dire de prioriser les patients les plus malades dans les bonnes indications et de retarder l'accès à la TH des patients qui ont des tumeurs traitées de façon curative. Si un candidat peut bénéficier d'un traitement curatif autre que la TH (résection ou ablation), celui-ci doit être privilégié pour réaffecter des greffons à d'autres indications. Le principe de cette stratégie a été officiellement accepté par le Conseil Médical et Scientifique de l'ABM en 2015, puis mis en place.

Q4.1 Quels critères d'indications de TH pour CHC sur cirrhose ?

Jusqu'en 2010, les critères de TH pour CHC reposaient sur les conclusions et les recommandations de la conférence de consensus de Zurich, très proches de celles de Lyon en 2005, indiquant que les critères de Milan restaient la référence pour la sélection des patients (151). La réflexion sur l'élargissement raisonnable des critères s'est basée de façon pragmatique sur les critères morphologiques de taille et de nombre mais également sur des éléments de biologie tumorale dont certaines caractéristiques étaient associées à un risque de récurrence plus important. La biologie tumorale repose, entre autres, sur un marqueur connu de longue date, l'alpha foeto-protéine (AFP). Le groupe français d'étude du CHC et de la TH a construit le « score AFP » publié en 2012 (150). Il comprend la combinaison des critères, diamètre maximal, nombre de tumeurs et 2 bornes d'AFP (100 et 1000). Ce score identifie des patients à faible risque de récurrence en dehors des critères de Milan mais également identifie chez les patients dans les critères de Milan, ceux qui sont à haut risque de récurrence, essentiellement les candidats avec un taux d'AFP >1000 . Ce score a été adopté par l'Agence de la Biomédecine pour la sélection des candidats à la TH en 2013 (cf supra). Depuis son développement, ce score a été validé dans une cohorte sud américaine

essentiellement de patients inscrits pour CHC sur cirrhose virale B et dans une cohorte italienne de plus de 500 patients avec CHC sur cirrhoses virales B et C (152,153). Il est à noter que la combinaison de l'AFP, de la taille et du nombre de lésions pour préciser le pronostic de la transplantation pour CHC a été récemment repris par Mazzaferro et al. dans un modèle Metroticket 2.0, développé sur une cohorte italienne et validé sur une cohorte asiatique (154). Ces 2 modèles, Metroticket 2.0 et score AFP prédisaient mieux la survie post-TH et la récurrence que les critères de Milan (155). Le score AFP avec un seuil discriminant à 2 points est donc un outil robuste pour la sélection des candidats à la greffe pour CHC dont la valeur prédictive de récurrence est supérieure à celle des critères de Milan. Enfin, la présence d'une extension métastatique extra-hépatique et/ou d'une invasion tumorale veineuse macroscopique au niveau de la veine porte ou au niveau des veines hépatiques sont des facteurs prédictifs indépendants identifiés importants de récurrence du CHC post-TH et diminuent la survie après TH. Ces constatations constituent une contre-indication absolue à la TH (156, 157).

Le concept actuellement développé est de passer d'une sélection uniquement fondée sur la présentation tumorale à une sélection fondée sur la combinaison présentation tumorale et réponse au traitement. Ainsi, depuis 2015, un CHC unique avec score $AFP \leq 2$ et accessible à un traitement à visée curative devait en bénéficier en première intention. Cette mesure a permis de retarder la TH pour les candidats avec CHC traitables par ablation ou résection, tout en réaffectant des greffons hépatiques aux patients atteints de cirrhose décompensée ou avec des CHC plus avancés. Les patients avec CHC récidivant après cette première ligne de traitement curatif sont inclus de manière décalée dans un programme de TH. L'évaluation objective de cette stratégie innovante de TH décalée a été rapportée récemment (158). Les résultats mettent en évidence que les patients inclus dans cette stratégie ne souffraient d'aucun préjudice en termes de sortie de liste pré greffe et de survie post greffe par rapport à différents groupes contrôles, ce qui valide l'approche « ablate-resect and wait » pour rediriger les greffons épargnés vers des patients plus urgents. En revanche, ce travail a également mis en évidence un risque significativement élevé de sortie de liste d'attente des patients inscrits pour CHC TNM1 (25,4 % à 18 mois). Ce désavantage manifeste plaide pour une révision par l'Agence de la Biomédecine des conditions d'accès à la TH de cette catégorie de candidats à la TH actuellement défavorisés.

Q4.2 Quels traitements d'attente à la TH ?

En l'absence de traitement, les candidats en attente de TH pour CHC sont intrinsèquement exposés à un risque de progression tumorale, de sortie de liste et de diminution de la survie post-TH (159, 160). C'est pour ces raisons qu'un traitement d'attente est appliqué, quand il est possible, chez la majorité des patients, le plus souvent une thérapie intra-artérielle. Selon les règles d'allocation des greffons précédemment décrites, et en l'absence de composante expert, plus le score MELD est bas, plus la durée d'attente sur liste sera prolongée, dépassant 12 mois et pouvant atteindre 18 à 24 mois (données Agence de la biomédecine). Dans les situations dans lesquelles la durée d'attente prévisionnelle est prolongée (score MELD < 15), un traitement d'attente est indiqué pour limiter la progression tumorale et maintenir le candidat avec un score $AFP \leq 2$. Pour les candidats avec un score MELD plus élevé, l'accès à la transplantation est plus rapide du fait de la pondération liée au MELD, en plus de l'acquisition des points liés au CHC. Les protocoles sont très hétérogènes d'un centre à l'autre, mais l'utilisation des thérapies intra-artérielles est presque universelle lorsque la période prévisionnelle d'attente est supérieure à 6 mois (161, 162).

La stratégie de réduction tumorale vise à utiliser une procédure thérapeutique pour permettre à une tumeur excédant les critères de transplantabilité de les rejoindre. Dans une méta-analyse groupant 13 études rétrospectives et 4 prospectives incluant 950 patients, le taux d'efficacité de la stratégie pour revenir dans les

critères de Milan était de 48 % avec 16 % de récurrence post-TH, indiquant un risque de récurrence un peu plus élevé qu'en cas d'indication de TH d'emblée dans les critères mais des résultats acceptables (163). Il est à noter que ces études définissaient pour la plupart, un seuil tumoral maximal de départ permettant d'accéder à cette stratégie, et qu'une période entre la réintégration et la TH, de 3 à 6 mois était requise (en poursuivant le traitement). Un travail italien a mis en évidence le même niveau de résultat en utilisant le score AFP mais sur seulement 46 patients (164). Par ailleurs plusieurs études ont démontré que la réponse aux thérapies locorégionales pour les CHC en attente de TH étaient corrélées à la récurrence du CHC post-LT et pouvaient être utilisées dans la prédiction des résultats (165).

Q4.3 En cas de récurrence du CHC après un premier traitement curatif, quelle est la place de la TH ?

Plusieurs séries françaises dans lesquelles des malades ont eu une résection première pour un CHC potentiellement transplantable avec cirrhose ou avec maladie chronique du foie ont été publiées (166–168). Les résultats sont caractérisés par une survie globale de 70 % à 5 ans permettant de retenir cette stratégie en première intention. Des résultats équivalents ont été observés avec la RF en première intention et l'utilisation de la TH de sauvetage en cas de récurrence (169). Dans un travail en particulier, il a été mis en évidence que la récurrence du CHC après résection survenait majoritairement dans les critères de Milan et permettait d'envisager la TH de sauvetage (170). Les facteurs prédictifs de récurrence hors des critères de Milan étaient : l'invasion vasculaire microscopique, la présence de nodules satellites, le faible degré de différenciation, une tumeur > 3cm.

Q4.4 Quelle est la place de la transplantation hépatique chez les patients atteints de CHC sur foie non cirrhotique ?

La résection est le traitement de choix du CHC développé sur foie non cirrhotique. Une étude portant sur les données du registre européen (ELTR) sur 10 ans met en évidence que le CHC sur foie non cirrhotique est une indication rare de TH touchant des sujets jeunes (105 patients d'un âge médian de 40 ans) (171). En l'absence de facteurs de risque, ces CHC sont diagnostiqués à un stade avancé, en dehors des critères de Milan dans 89 % des cas. En termes de résultats, la survie à 5 ans après une TH primaire ou une TH de sauvetage après récurrence post-résection est de l'ordre de 50 %. L'invasion macrovasculaire et l'extension ganglionnaire sont des facteurs pronostiques de récurrence et représentent une contre-indication. Pour la TH de sauvetage proposée en cas de récurrence après résection, les résultats sont meilleurs si la récurrence intervient plus de 12 mois après la résection. Les critères de Milan, quels que soient la taille ou le nombre de tumeurs, ne permettent pas d'identifier une population de candidats ayant un bon pronostic. Le carcinome fibrolamellaire est associé à un envahissement ganglionnaire dans plus de 40 % des cas (172). L'indication de TH pour CHC non cirrhotique n'étant donc pas posée selon des critères identiques aux CHC sur foie cirrhotique, elle doit être discutée au cas par cas en RCP de centre expert.

Question 5 : Quelle est la place des traitements multimodaux dans le cadre d'une prise en charge curative ?

Les traitements à visée curative sont associés aux meilleurs taux de survie. Aussi, il est essentiel de discuter la possibilité de recourir à des traitements multimodaux comprenant toutes les techniques de manière séquentielle

ou combinée, au cours de RCP dédiées au CHC et de réévaluer les possibilités de traitement curatif en cours de traitement pour tous les patients n'ayant pu en bénéficier au début de leur prise en charge.

Question 6 : Quelle surveillance après un traitement curatif ?

Après résection ou ablation, il n'existe pas de données dans la littérature permettant d'identifier une surveillance optimale, notamment en ce qui concerne sa durée. Il est probable que le risque de cancer soit plus élevé chez les patients ayant déjà eu un CHC que chez les patients « naïfs » de tumeur, mais cela n'est pas démontré. Sur cette hypothèse les experts ont proposé des recommandations pour la surveillance après traitement à visée curative hors TH.

Malgré une sélection attentive des patients avec CHC éligibles à un programme de TH, il y a un risque de risque de récurrence après greffe allant de 8 à 15 % à 5 ans selon les critères utilisés (150,154,159,173,174), avec un impact majeur de la récurrence sur la survie des patients, en particulier si la récurrence n'est pas accessible à un traitement curatif (175). Aussi, la surveillance après transplantation pour identifier précocement une récurrence semble légitime. Cependant, une grande disparité de pratique a été rapportée concernant la méthode de surveillance et l'intervalle de temps entre les examens de surveillance (176). Dans une étude rétrospective multicentrique sur 223 patients avec récurrence de CHC post TH, l'existence de 3 examens de surveillance au cours des 24 premiers mois était associée à la possibilité de réaliser un traitement à visée curative de la récurrence (chirurgie, ablation) et à la survie après récurrence (177). L'AASLD et l'ILTS soutiennent qu'une proposition raisonnable est d'effectuer une tomodensitométrie abdominale et thoracique tous les 6 mois pendant 3 ans après la transplantation (178,179). Des scores ont été développés pour affiner l'évaluation du risque de récurrence avec les données de l'explant (180,181). Le nombre de nodules, taille du plus gros nodule, la présence d'une micro-invasion vasculaire, le degré de différenciation tumorale et la dernière valeur d'AFP disponible avant la transplantation sont associés au risque de récurrence, allant de 0 à 74 % à 5 ans selon les scores utilisés et les groupes de risque identifiés. A ce jour, aucun travail prospectif n'a permis de valider un programme de surveillance personnalisé selon le niveau de risque évalué par ces modèles prédictifs de récurrence.

Sur la base des données disponibles, le groupe d'experts n'a pas pu formuler de recommandation sur les modalités et la durée de surveillance pour le dépistage de la récurrence du CHC après TH. Investir de ce champ de recherche est un besoin non résolu.

Question 7 : Quelle prise en charge curative dans le cadre d'un CHC rompu ?

La rupture spontanée tumorale est la troisième cause de décès chez les patients atteints de CHC, après la progression de la tumeur et l'insuffisance hépatique dont l'incidence est de 3 % (182). Elle peut être diagnostiquée par une douleur abdominale aiguë, une instabilité hémodynamique, avec un hémopéritoine sur les examens d'imagerie (183,184). Le pronostic est très défavorable (35 % de survie à 5 ans) (185). Dans la phase aiguë de la rupture du CHC, la chimio-embolisation intra artérielle (CE), la résection chirurgicale ou une thérapie combinée séquentielle de CE et de résection sont les principaux traitements de cette pathologie qui met en jeu le pronostic vital avec un taux de mortalité d'environ 30 % (185-188). Le risque de récurrence hémorragique est le facteur péjoratif prédominant. Cependant, la chirurgie, lorsqu'elle est réalisable, améliorerait la survie de ces patients. La littérature est très faible ce qui empêche d'en déterminer la meilleure séquence thérapeutique.

Question 8: Quelle est la place d'un traitement curatif dans le cas d'une récurrence oligométastatique extra hépatique ?

La récurrence ou la progression oligométastatique est définie par l'existence d'un nombre limité de foyers métastatiques. Cependant, la limite supérieure du nombre de métastases n'est pas bien définie. Une méta-analyse récente suggère un intérêt à proposer un traitement local pour la prise en charge des récurrences oligométastatiques du CHC (189).



RECOMMANDATIONS

Question 1 : Comment traiter un (ou des) carcinome (s) hépatocellulaire (s) par résection hépatique chirurgicale ?

Q1.1 Quels sont les patients candidats à une chirurgie de résection ?

R1.1.1 - La résection chirurgicale est recommandée chez les patients ayant un CHC unique, quel que soit la taille, sur foie non cirrhotique (**Grade 1+**) ou sur foie de cirrhose compensée Child A (**Grade 1+**), MELD < 10 sans signes d'HTP avec un volume de foie restant suffisant (**Grade 2+**)

R1.1.2 - Il est probablement recommandé de réaliser la mesure du gradient portocave avant une hépatectomie en cas de doute sur la présence d'HTP (**Grade 2+**)

R1.1.3 - Il n'est pas recommandé de réaliser une résection hépatique majeure lorsque le gradient porto-sus-hépatique est mesuré à plus de 10 mmHg (**Grade 1-**)

R1.1.4 - Il est recommandé de réaliser une volumétrie du futur foie restant en imagerie scanner ou IRM avant de proposer une résection hépatique (**Grade 1+**). Elle doit être supérieure à 30 % du foie total non tumoral pour un foie non cirrhotique et supérieure à 40 % pour un foie de cirrhose (**Grade 2+**). En cas de volume de foie résiduel insuffisant, il est recommandé de ne pas réaliser de résection hépatique d'emblée et de procéder à une technique d'hypertrophie du foie restant en préopératoire (**Grade 1+**)

R1.1.5 - L'embolisation portale comme méthode d'hypertrophie du futur foie restant est recommandée en première intention (**Grade 1+**). En cas d'échec (absence d'hypertrophie entre 4 et 8 semaines post embolisation veineuse portale (PVE)), l'embolisation de la veine hépatique homolatérale est probablement recommandée (**Grade 2+**)

R1.1.6 - la combinaison séquentielle chimio embolisation/embolisation portale ou la radioembolisation, ayant un contrôle sur la maladie et occasionnant une hypertrophie contralatérale, peuvent être recommandées comme alternative à l'embolisation portale seule (**Avis d'expert**)

Q1.2 Quelle est la place de la reconstruction 3D dans le bilan préopératoire d'un (ou des) carcinome (s) hépatocellulaire (s) ?

R1.2.1 - Il est probablement recommandé de s'aider d'une imagerie en reconstruction 3D vasculaire et biliaire pour planifier une résection d'un CHC (**Avis d'expert**)

Q1.3 Quelle est la place de la voie d'abord mini invasive (cœlioscopie, cœlioscopie robot assistée) ?

R1.3.1 - Il est probablement recommandé de privilégier la voie d'abord mini invasive afin de diminuer la morbidité postopératoire en cas de résection mineure (**Grade 2+**)

R 1.3.2 - Il est possiblement recommandé, en cas de résection majeure, de discuter la voie d'abord mini invasive en centre expert (**Avis d'expert**)

Q1.4 Quel type de résection faut-il réaliser ?

R1.4.1 - Il est recommandé de privilégier des résections hépatiques anatomiques avec des marges R0 (**Grade 1+**)

Q1.5 Quelle est la définition d'une marge R0 ?

R1.5.1 : Il est recommandé d'obtenir des marges parenchymateuses d'au moins 1 cm (**Avis d'expert**)

Q1.6 Quel curage ganglionnaire doit être effectué en cas de résection ?

R1.6.1 - Il n'est pas recommandé de réaliser un curage ganglionnaire systématique (**Grade 1-**)

Question 2 : Comment traiter un (ou des) carcinome (s) hépatocellulaire (s) par ablation percutanée ?

Q2.1 Quel est le volume tumoral maximal pouvant être détruit par ablation percutanée ?

R2.1.1 - L'ablation tumorale percutanée est recommandée chez les patients ayant un CHC unique de moins de 3 cm (**Grade 1+**), et probablement recommandée en cas de CHC bifocal ou trifocal (**Grade 2+**) de moins de 3 cm sur foie non cirrhotique ou sur foie de cirrhose compensée

R2.1.2 - Il est recommandé d'utiliser les techniques d'ablation monopolaire (**Grade 1+**) ou multipolaire (**Avis d'expert**) pour les tumeurs ≤ 3 cm

R2.1.3 - Il est probablement recommandé d'utiliser les techniques d'ablation multipolaire pour les tumeurs mesurant 3 à 5 cm lorsque les caractéristiques du patient ou de la tumeur ne permettent pas la résection (**Grade 2+**)

Q2.2 Quelles marges d'ablation ?

R2.2.1 - Lors d'une ablation tumorale pour CHC il est recommandé de réaliser une marge d'ablation d'au moins 5mm (**Grade 1+**)

R2.2.2 - Il est probablement recommandé d'utiliser les outils de fusion et de simulation pour mieux apprécier les marges d'ablation (**Avis d'expert**)

Q2.3 Quelles sont les limites de la technique d'ablation percutanée ?

R2.3.1 - Sous réserve de l'utilisation de techniques adaptées en centre expert, il est probablement recommandé de ne pas considérer comme une contre-indication absolue la proximité des gros vaisseaux, les localisations sous capsulaires et juxta digestives (**Grade 2+**), ainsi que la non visibilité en échographie de la lésion (**Avis d'expert**)

Q2.4 Quelle technique d'ablation pour quelle tumeur ?

R2.4.1 - Il est probablement recommandé d'utiliser les techniques d'ablation adaptées aux caractéristiques de la tumeur et de ses rapports anatomiques (tableau 1) (**Avis d'expert**)

Question 3 : Comment traiter un (ou des) carcinome (s) hépatocellulaire (s) par radiothérapie stéréotaxique ?

Q3.1 Quelles sont les indications de la technique de Radiothérapie Stéréotaxique ?

R3.1.1 - La SBRT est probablement recommandée comme traitement alternatif à visée curative pour les CHC localisés au foie ou en traitement de rattrapage pour les patients Child \leq B7 qui ne sont pas candidats à la chirurgie ou à une ablation percutanée. (**Grade 2+**)

Q3.2 Quelles modalités techniques et quels prérequis indispensables ? Quels référentiels dosimétriques ?

R3.2.1 - Il est recommandé de pratiquer la radiothérapie stéréotaxique pour CHC dans un centre équipé d'un plateau technique adapté au traitement des cibles mobiles (fiduciaires ou IRM Linac) et utilisant une planification multimodale (**Avis d'expert**)

R3.2.2 - Il est probablement recommandé d'utiliser un protocole ultra (3-6 fractions) - ou modérément hypofractionné (10-20 fractions) à dose curative adaptée aux contraintes cliniques (fonction hépatique, localisation de la cible) et dosimétriques (**Grade 2+**)

Q3.3 Quel est le volume tumoral maximal pouvant être détruit par radiothérapie stéréotaxique ?

R3.3.1 - Il est probablement recommandé de ne pas considérer comme limitant pour la SBRT le volume tumoral sous réserve de respecter les contraintes dosimétriques (**Grade 2+**)

R3.3.2 - Il est probablement recommandé de ne pas considérer comme une contre-indication absolue pour la SBRT la proximité d'un organe creux digestif sous réserve de respecter les contraintes dosimétriques (**Grade 2+**) et d'utiliser une technique de radiothérapie adaptative si nécessaire (**Avis d'expert**)

Question 4 : Quelle est la place de la transplantation hépatique ?

Q4.1 Quels critères d'indications de TH pour CHC sur cirrhose ?

R4.1.1 - Il est recommandé de prendre en compte comme critère composite d'indication, la morphologie (nombre de tumeur et taille), le taux d'AFP (**Grade 1+**) et probablement la réponse aux traitements antérieurs dans la sélection des patients pour TH (**Grade 2+**)

R4.1.2 - Il est recommandé de retenir un score $AFP \leq 2$ pour poser l'indication de TH (**Grade 1+**)

R4.1.3 - Il n'est pas recommandé de proposer une TH en cas d'invasion vasculaire tumorale macroscopique et présence de métastases extra-hépatiques (**Grade 1-**)

R4.1.4 - Il est probablement recommandé d'utiliser la résection ou la destruction percutanée comme alternatives curatives à la TH pour les tumeurs uniques (**Grade 2+**)

Q4.2 Quels traitements d'attente à la TH ?

R4.2.1 - Il est recommandé de suivre la progression tumorale par une imagerie en coupe injectée multiphasique et un dosage d'AFP tous les 3 mois en attente de TH (**Avis d'expert**).

R4.2.2 - Il est probablement recommandé de réaliser un traitement local ou/et régional d'attente lorsque la durée prévisionnelle sur liste est supérieure à 6 mois et que la fonction hépatique le permet pour éviter la sortie de liste pour progression (**Grade 2+**).

R4.2.3 - En cas de progression tumorale sur liste, Il est nécessaire d'obtenir un score $AFP \leq 2$ après stratégie de réduction tumorale par traitement local et/ou régional (avec un délai d'au moins 6 mois de recul) avant de réactiver le projet de TH (**Avis d'expert**)

Q4.3 En cas de récurrence du CHC après un premier traitement curatif, quelle est la place de la TH ?

R4.3.1 - En cas de récurrence intrahépatique isolée, la TH est recommandée en première intention si le score AFP est ≤ 2 (**Grade 1+**)

Q4.4 Quelle est la place de la transplantation hépatique chez les patients atteints de CHC sur foie non cirrhotique

R4.4.1 - La TH est probablement recommandée dans le traitement du CHC sur foie non cirrhotique et doit être discutée :

- De première intention si le CHC est non résécable avec un score AFP ≤ 2 , sans invasion macrovasculaire ni métastase extra hépatique (**Avis d'expert**)
- De sauvetage s'il y a une récurrence intrahépatique exclusive non résécable (**Avis d'expert**)

Question 5 : Quelle est la place des traitements multimodaux dans le cadre d'une prise en charge curative ?

R5.1 - Il est recommandé de discuter, au cours de la RCP dédiée, de la possibilité d'utiliser des traitements multimodaux comprenant toutes les techniques de manière séquentielle ou combinée à visée curative. (**Avis d'expert**)

R5.2 - Il est recommandé de réévaluer les possibilités de traitement curatif pour tous les patients en cours de traitement. (**Avis d'expert**)

Question 6 : Quelle surveillance après un Traitement curatif ?

R6.1 - Après un traitement local-régional à visée curative, une surveillance rapprochée trimestrielle doit être maintenue au minimum pendant 2 ans en raison du risque de récurrence. Cette surveillance comprend une imagerie du foie, idéalement par IRM multiphasique (associée à un scanner thoracique) et à défaut par TDM multiphasique comprenant une exploration thoracique, couplée à un dosage sérique d'alphafoetoprotéine (**Avis d'expert**)

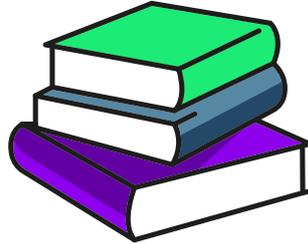
R6.2 - Au-delà de la deuxième année suivant un traitement loco-régional à visée curative, il est recommandé de réaliser une surveillance semestrielle idéalement par imagerie en coupe ou possiblement par échographie (**Avis d'expert**)

Question 7 : Quelle prise en charge curative dans le cadre d'un CHC rompu ?

R7.1 - Il est probablement recommandé de réaliser une embolisation artérielle première en cas d'instabilité hémodynamique du patient, puis une fois stabilisé, procéder à une évaluation de l'extension tumorale et de la possibilité d'un traitement curatif. (**Grade 2+**)

Question 8: Quelle est la place d'un traitement curatif dans le cas d'une récurrence oligométastatique extra hépatique ?

R8.1 - En cas de CHC oligo-métastatique extra hépatique, en l'absence d'évolutivité hépatique à court terme, il est recommandé de discuter de la possibilité d'un traitement à visée curative des localisations secondaires. (**Avis d'expert**)



BIBLIOGRAPHIE

1. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2005;25:181–200.
2. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl.* 2011;17 Suppl 2:S44-57.
3. Lang H, Sotiropoulos GC, Dömland M, Frühaufr NR, Paul A, Hüsing J, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis. *Br J Surg.* 2005;92:198–202.
4. Maulat C, Truant S, Hobeika C, Barbier L, Herrero A, Doussot A, et al. Prognostication algorithm for non-cirrhotic non-B non-C hepatocellular carcinoma-a multicenter study under the aegis of the French Association of Hepato-Biliary Surgery and liver Transplantation. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2023;12:192–204.
5. Ettorre GM, Levi Sandri GB, Colasanti M, Mascianà G, de Werra E, Santoro R, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma ≥ 5 cm. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:22.
6. Pandey D, Lee K-H, Wai C-T, Waghlikar G, Tan K-C. Long term outcome and prognostic factors for large hepatocellular carcinoma (10 cm or more) after surgical resection. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:2817–2823.
7. Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A, Vitali M, Bertuzzo F, et al. Hepatocellular carcinoma: surgical perspectives beyond the barcelona clinic liver cancer recommendations. *World J Gastroenterol.* 2014;20:7525–7533.
8. Ogata S, Belghiti J, Farges O, Varma D, Sibert A, Vilgrain V. Sequential arterial and portal vein embolizations before right hepatectomy in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2006;93:1091–1098.
9. Ronot M, Cauchy F, Gregoli B, Breguet R, Allaham W, Paradis V, et al. Sequential transarterial chemoembolization and portal vein embolization before resection is a valid oncological strategy for unilobar hepatocellular carcinoma regardless of the tumor burden. *HPB (Oxford).* 2016;18:684–690.
10. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 1996;334:693–699.
11. Tzedakis S, Sebai A, Jeddou H, Garin E, Rolland Y, Bourien H, et al. Resection Postradioembolization in Patients With Single Large Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg.* 2023;278:756–762.
12. LiverGroup.org Collaborative*. Outcomes of elective liver surgery worldwide: a global, prospective, multicenter, cross-sectional study. *Int J Surg.* 2023;109:3954–3966.
13. Makuuchi M, Sano K. The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan. *Liver Transpl.* 2004;10:S46-52.
14. Koh JH, Tan DJH, Ong Y, Lim WH, Ng CH, Tay PWL, et al. Liver resection versus liver transplantation for hepatocellular carcinoma within Milan criteria: a meta-analysis of 18,421 patients. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2022;11:78–93.
15. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60:646–649.
16. Delis SG, Bakoyiannis A, Biliatis I, Athanassiou K, Tassopoulos N, Dervenis C. Model for end-stage liver disease (MELD) score, as a prognostic factor for post-operative morbidity and mortality in cirrhotic patients, undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford).* 2009;11:351–357.

17. Vitale A, Huo T, Cucchetti A, Lee Y-H, Volk M, Frigo AC, et al. Survival Benefit of Liver Transplantation Versus Resection for Hepatocellular Carcinoma: Impact of MELD Score. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:1901–1907.
18. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, Cescon M, Ravaioli M, La Barba G, et al. Impact of model for end-stage liver disease (MELD) score on prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Liver Transpl*. 2006;12:966–971.
19. Zhang Z-Q, Xiong L, Zhou J-J, Miao X-Y, Li Q-L, Wen Y, et al. Ability of the ALBI Grade to predict posthepatectomy liver failure and long-term survival after liver resection for different BCLC stages of HCC. *World J Surg Oncol*. 2018;16:208.
20. Pinato DJ, Sharma R, Allara E, Yen C, Arizumi T, Kubota K, et al. The ALBI Grade provides objective hepatic reserve estimation across each BCLC stage of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2017;66:338–346.
21. Wang Y-Y, Zhong J-H, Su Z-Y, Huang J-F, Lu S-D, Xiang B-D, et al. Albumin-bilirubin versus Child-Pugh score as a predictor of outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2016;103:725–734.
22. Hobeika C, Cauchy F, Sartoris R, Beaufrère A, Yoh T, Vilgrain V, et al. Relevance of liver surface nodularity for preoperative risk assessment in patients with resectable hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2020;107:878–888.
23. Hobeika C, Guyard C, Sartoris R, Maino C, Rautou P-E, Dokmak S, et al. Performance of non-invasive biomarkers compared with invasive methods for risk prediction of posthepatectomy liver failure in hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2022;109:455–463.
24. Boleslawski E, Petrovai G, Truant S, Dharancy S, Duhamel A, Salleron J, et al. Hepatic venous pressure gradient in the assessment of portal hypertension before liver resection in patients with cirrhosis. *Br J Surg*. 2012;99:855–863.
25. Aliseda D, Zozaya G, Martí-Cruchaga P, Herrero I, Iñarrairaegui M, Argemí J, et al. The Impact of Portal Hypertension Assessment Method on the Outcomes of Hepatocellular Carcinoma Resection: A Meta-Analysis of Matched Cohort and Prospective Studies. *Ann Surg*. 2024;280:46–55.
26. Iranmanesh P, Vazquez O, Terraz S, Majno P, Spahr L, Poncet A, et al. Accurate computed tomography-based portal pressure assessment in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2014;60:969–974.
27. Rajakannu M, Cherqui D, Ciaccio O, Golse N, Pittau G, Allard MA, et al. Liver stiffness measurement by transient elastography predicts late posthepatectomy outcomes in patients undergoing resection for hepatocellular carcinoma. *Surgery*. 2017;162:766–774.
28. Wong JS-W, Wong GL-H, Chan AW-H, Wong VW-S, Cheung Y-S, Chong C-N, et al. Liver stiffness measurement by transient elastography as a predictor on posthepatectomy outcomes. *Ann Surg*. 2013;257:922–928.
29. Lesurtel M, Graf R, Aleil B, Walther DJ, Tian Y, Jochum W, et al. Platelet-derived serotonin mediates liver regeneration. *Science*. 2006;312:104–107.
30. Citterio D, Facciorusso A, Sposito C, Rota R, Bhoori S, Mazzaferro V. Hierarchic Interaction of Factors Associated With Liver Decompensation After Resection for Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Surg*. 2016;151:846–853.
31. Azoulay D, Ramos E, Casellas-Robert M, Salloum C, Lladó L, Nadler R, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with clinically significant portal hypertension. *JHEP Rep*. 2021;3:100190.
32. Schwarz C, Plass I, Fitschek F, Punzengruber A, Mittlböck M, Kampf S, et al. The value of indocyanine green clearance assessment to predict postoperative liver dysfunction in patients undergoing liver resection. *Sci Rep*. 2019;9:8421.
33. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology*. 1996;111:1018–1022.
34. Memeo R, Conticchio M, Deshayes E, Nadalin S, Herrero A, Guiu B, et al. Optimization of the future remnant liver: review of the current strategies in Europe. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2021;10:350–363.
35. Esposito F, Lim C, Lahat E, Shwaartz C, Eshkenazy R, Salloum C, et al. Combined hepatic and portal vein embolization as preparation for major hepatectomy: a systematic review. *HPB (Oxford)*. 2019;21:1099–1106.
36. Guiu B, Quenet F, Escal L, Bibeau F, Piron L, Rouanet P, et al. Extended liver venous deprivation before major hepatectomy induces marked and very rapid increase in future liver remnant function. *Eur Radiol*. 2017;27:3343–3352.
37. Terasawa M, Allard M-A, Golse N, Sa Cunha A, Cherqui D, Adam R, et al. Sequential transcatheter arterial chemoembolization and portal vein embolization versus portal vein embolization alone before major hepatectomy for patients with large hepatocellular carcinoma: An intent-to-treat analysis. *Surgery*. 2020;167:425–431.
38. Gabr A, Abouchaleh N, Ali R, Baker T, Caicedo J, Katariya N, et al. Outcomes of Surgical Resection after Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2018;29:1502-1510.e1.
39. Edeline J, Lenoir L, Boudjema K, Rolland Y, Boulic A, Le Du F, et al. Volumetric changes after (90)Y radioembolization for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: an option to portal vein embolization in a preoperative setting? *Ann Surg Oncol*. 2013;20:2518–2525.
40. Theysohn JM, Ertle J, Müller S, Schlaak JF, Nensa F, Sipilae S, et al. Hepatic volume changes after lobar selective internal radiation therapy (SIRT) of hepatocellular carcinoma. *Clin Radiol*. 2014;69:172–178.

41. Felli E, Boleslawski E, Sommacale D, Scatton O, Brustia R, Schwarz L, et al. Paradigm shift: should preoperative 3D reconstruction models become mandatory before hepatectomy for hepatocellular carcinoma (HCC)? Results of a multicenter prospective trial. *HPB (Oxford)*. 2023;25:293–300.
42. Zeng X, Tao H, Dong Y, Zhang Y, Yang J, Xuan F, et al. Impact of three-dimensional reconstruction visualization technology on short-term and long-term outcomes after hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma: a propensity-score-matched and inverse probability of treatment-weighted multicenter study. *Int J Surg*. 2024;110:1663–1676.
43. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2023;78:1922–1965.
44. Buell JF, Cherqui D, Geller DA, O'Rourke N, Iannitti D, Dagher I, et al. The international position on laparoscopic liver surgery: The Louisville Statement, 2008. *Ann Surg*. 2009;250:825–830.
45. Aoki T, Kubota K, Matsumoto T, Nitta H, Otsuka Y, Wakabayashi G, et al. Safety assessment of laparoscopic liver resection: A project study of the Endoscopic Liver Surgery Study Group of Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2021;28:470–478.
46. Korean Liver Cancer Association (KLCA) and National Cancer Center (NCC) Korea. 2022 KLCA-NCC Korea practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma. *J Liver Cancer*. 2023;23:1–120.
47. Ibuki S, Hibi T, Tanabe M, Geller DA, Cherqui D, Wakabayashi G, et al. Short-term Outcomes of “Difficult” Laparoscopic Liver Resection at Specialized Centers: Report From INSTALL (International Survey on Technical Aspects of Laparoscopic Liver Resection)-2 on 4478 Patients. *Ann Surg*. 2022;275:940–946.
48. Benedetti Cacciaguerra A, Görgec B, Lanari J, Cipriani F, Russolillo N, Mocchegiani F, et al. Outcome of major hepatectomy in cirrhotic patients; does surgical approach matter? A propensity score matched analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2022;29:1226–1239.
49. Yamamoto M, Kobayashi T, Oshita A, Abe T, Kohashi T, Onoe T, et al. Laparoscopic versus open limited liver resection for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis: a propensity score matching study with the Hiroshima Surgical study group of Clinical Oncology (HiSCO). *Surg Endosc*. 2020;34:5055–5061.
50. Yoon Y-I, Kim K-H, Kang S-H, Kim W-J, Shin M-H, Lee S-K, et al. Pure Laparoscopic Versus Open Right Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Propensity Score Matched Analysis. *Ann Surg*. 2017;265:856–863.
51. Troisi RI, Berardi G, Morise Z, Cipriani F, Ariizumi S, Sposito C, et al. Laparoscopic and open liver resection for hepatocellular carcinoma with Child-Pugh B cirrhosis: multicentre propensity score-matched study. *Br J Surg*. 2021;108:196–204.
52. Ruzzenente A, Bagante F, Ratti F, Alaimo L, Marques HP, Silva S, et al. Minimally Invasive Versus Open Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma in the Setting of Portal Vein Hypertension: Results of an International Multi-institutional Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2020;27:3360–3371.
53. Pesi B, Bencini L, Moraldi L, Tofani F, Batignani G, Bechi P, et al. Robotic Versus Open Liver Resection in Hepatocarcinoma: Surgical and Oncological Outcomes. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2021;31:468–474.
54. Zhao H, Chen C, Gu S, Yan X, Jia W, Mao L, et al. Anatomical versus non-anatomical resection for solitary hepatocellular carcinoma without macroscopic vascular invasion: A propensity score matching analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32:870–878.
55. Huang X, Lu S. A Meta-analysis comparing the effect of anatomical resection vs. non-anatomical resection on the long-term outcomes for patients undergoing hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)*. 2017;19:843–849.
56. Kaibori M, Kon M, Kitawaki T, Kawaura T, Hasegawa K, Kokudo N, et al. Comparison of anatomic and non-anatomic hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2017;24:616–626.
57. Feng X, Su Y, Zheng S, Xia F, Ma K, Yan J, et al. A double blinded prospective randomized trial comparing the effect of anatomic versus non-anatomic resection on hepatocellular carcinoma recurrence. *HPB (Oxford)*. 2017;19:667–674.
58. Moris D, Tsilimigras DI, Kostakis ID, Ntanasis-Stathopoulos I, Shah KN, Felekouras E, et al. Anatomic versus non-anatomic resection for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44:927–938.
59. Sun Z, Li Z, Shi X-L, He X-W, Chen J, Song J-H. Anatomic versus non-anatomic resection of hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg*. 2021;44:1143–1150.
60. Famularo S, Ceresoli M, Giani A, Ciulli C, Pinotti E, Romano F, et al. Is It Just a Matter of Surgical Extension to Achieve the Cure of Hepatocarcinoma? A Meta-Analysis of Propensity-Matched and Randomized Studies for Anatomic Versus Parenchyma-Sparing Liver Resection. *J Gastrointest Surg*. 2021;25:94–103.
61. Shin SW, Kim T-S, Ahn KS, Kim YH, Kang KJ. Effect of anatomical liver resection for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2023;109:2784–2793.
62. Shi M, Guo R-P, Lin X-J, Zhang Y-Q, Chen M-S, Zhang C-Q, et al. Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Ann Surg*. 2007;245:36–43.

63. Zhong F-P, Zhang Y-J, Liu Y, Zou S-B. Prognostic impact of surgical margin in patients with hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e8043.
64. Lazzara C, Navarra G, Lazzara S, Barbera A, Saitta C, Raimondo G, et al. Does the margin width influence recurrence rate in liver surgery for hepatocellular carcinoma smaller than 5 cm? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21:523–529.
65. Donadon M, Terrone A, Procopio F, Cimino M, Palmisano A, Viganò L, et al. Is R1 vascular hepatectomy for hepatocellular carcinoma oncologically adequate? Analysis of 327 consecutive patients. *Surgery*. 2019;165:897–904.
66. Eguchi S, Kanematsu T, Arii S, Okazaki M, Okita K, Omata M, et al. Comparison of the outcomes between an anatomical subsegmentectomy and a non-anatomical minor hepatectomy for single hepatocellular carcinomas based on a Japanese nationwide survey. *Surgery*. 2008;143:469–475.
67. Suh K-S. Systematic hepatectomy for small hepatocellular carcinoma in Korea. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2005;12:365–370.
68. Wakai T, Shirai Y, Sakata J, Kaneko K, Cruz PV, Akazawa K, et al. Anatomic resection independently improves long-term survival in patients with T1-T2 hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:1356–1365.
69. Kuang M, Chen Z, Shen S, Peng Z, Li B. 71MO Randomized phase II study of adjuvant radiotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma with narrow margin (≤ 1 cm) (RAISE). *Annals of Oncology*. 2022;33:S1458–S1459.
70. Kim Y, Lim HK, Rhim H, Lee MW, Choi D, Lee WJ, et al. Ten-year outcomes of percutaneous radiofrequency ablation as first-line therapy of early hepatocellular carcinoma: analysis of prognostic factors. *J Hepatol*. 2013;58:89–97.
71. Bai X-M, Cui M, Yang W, Wang H, Wang S, Zhang Z-Y, et al. The 10-year Survival Analysis of Radiofrequency Ablation for Solitary Hepatocellular Carcinoma 5 cm or Smaller: Primary versus Recurrent HCC. *Radiology*. 2021;300:458–469.
72. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69:182–236.
73. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022;76:681–693.
74. Omata M, Cheng A-L, Kokudo N, Kudo M, Lee JM, Jia J, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int*. 2017;11:317–370.
75. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, Pulvirenti A, Regalia E, Romito R, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg*. 2004;240:900–909.
76. Serra C, Cucchetti A, Felicani C, Mosconi C, De Cinque A, Golfieri R, et al. Assessment of Radiofrequency Ablation Efficacy for Hepatocellular Carcinoma by Histology and Pretransplant Radiology. *Liver Transpl*. 2019;25:88–97.
77. Bai X-M, He Z-H, Wu H, Yang W, Wang S, Zhang Z-Y, et al. An evaluation of 20-year survival of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma as first-line treatment. *Eur J Radiol*. 2023;168:111094.
78. Lee MW, Kang D, Lim HK, Cho J, Sinn DH, Kang TW, et al. Updated 10-year outcomes of percutaneous radiofrequency ablation as first-line therapy for single hepatocellular carcinoma < 3 cm: emphasis on association of local tumor progression and overall survival. *Eur Radiol*. 2020;30:2391–2400.
79. Liu C-H, Arellano RS, Uppot RN, Samir AE, Gervais DA, Mueller PR. Radiofrequency ablation of hepatic tumours: effect of post-ablation margin on local tumour progression. *Eur Radiol*. 2010;20:877–885.
80. Han K, Kim JH, Kim GH, Kim JH, Kim SY, Park SH, et al. Radiofrequency ablation of subcapsular versus nonsubcapsular hepatocellular carcinomas ≤ 3 cm: analysis of long-term outcomes from two large-volume liver centers. *Eur Radiol*. 2024;34:1578–1586.
81. Hocquelet A, Aubé C, Rode A, Cartier V, Sutter O, Manichon AF, et al. Comparison of no-touch multi-bipolar vs. monopolar radiofrequency ablation for small HCC. *J Hepatol*. 2017;66:67–74.
82. Park S-J, Cho EJ, Lee J-H, Yu SJ, Kim YJ, Yoon J-H, et al. Switching Monopolar No-Touch Radiofrequency Ablation Using Octopus Electrodes for Small Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Clinical Trial. *Liver Cancer*. 2021;10:72–81.
83. Suh YS, Choi JW, Yoon JH, Lee DH, Kim YJ, Lee JH, et al. No-Touch vs. Conventional Radiofrequency Ablation Using Twin Internally Cooled Wet Electrodes for Small Hepatocellular Carcinomas: A Randomized Prospective Comparative Study. *Korean J Radiol*. 2021;22:1974–1984.
84. Lee DH, Lee MW, Kim PN, Lee YJ, Park HS, Lee JM. Outcome of No-Touch Radiofrequency Ablation for Small Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Clinical Trial. *Radiology*. 2021;301:229–236.
85. Laimer G, Schullian P, Jaschke N, Putzer D, Eberle G, Alzaga A, et al. Minimal ablative margin (MAM) assessment with image fusion: an independent predictor for local tumor progression in hepatocellular carcinoma after stereotactic radiofrequency ablation. *Eur Radiol*. 2020;30:2463–2472.
86. Joo I, Morrow KW, Raman SS, McWilliams JP, Sayre JW, Lu DS. CT-monitored minimal ablative margin control in single-session microwave ablation of liver tumors: an effective strategy for local tumor control. *Eur Radiol*. 2022;32:6327–6335.

87. Patel IJ, Rahim S, Davidson JC, Hanks SE, Tam AL, Walker TG, et al. Society of Interventional Radiology Consensus Guidelines for the Periprocedural Management of Thrombotic and Bleeding Risk in Patients Undergoing Percutaneous Image-Guided Interventions-Part II: Recommendations: Endorsed by the Canadian Association for Interventional Radiology and the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe. *J Vasc Interv Radiol.* 2019;30:1168-1184.e1.
88. Huang S, Yu J, Liang P, Yu X, Cheng Z, Han Z, et al. Percutaneous microwave ablation for hepatocellular carcinoma adjacent to large vessels: a long-term follow-up. *Eur J Radiol.* 2014;83:552-558.
89. Lu DSK, Raman SS, Limanond P, Aziz D, Economou J, Busuttill R, et al. Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol.* 2003;14:1267-1274.
90. Loriaud A, Denys A, Seror O, Vietti Violi N, Digkha A, Duran R, et al. Hepatocellular carcinoma abutting large vessels: comparison of four percutaneous ablation systems. *Int J Hyperthermia.* 2018;34:1171-1178.
91. Zimmerman A, Grand D, Charpentier KP. Irreversible electroporation of hepatocellular carcinoma: patient selection and perspectives. *J Hepatocell Carcinoma.* 2017;4:49-58.
92. Sutter O, Calvo J, N'kontchou G, Nault J-C, Ourabia R, Nahon P, et al. Safety and Efficacy of Irreversible Electroporation for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma Not Amenable to Thermal Ablation Techniques: A Retrospective Single-Center Case Series. *Radiology.* 2017;284:877-886.
93. Wada T, Sugimoto K, Sakamaki K, Takahashi H, Kakegawa T, Tomita Y, et al. Comparisons of Radiofrequency Ablation, Microwave Ablation, and Irreversible Electroporation by Using Propensity Score Analysis for Early Stage Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel).* 2023;15:732.
94. Petit A, Hocquet H, N'kontchou G, Varin E, Sellier N, Seror O, et al. No-Touch Multi-bipolar Radiofrequency Ablation for the Treatment of Subcapsular Hepatocellular Carcinoma ≤ 5 cm Not Puncturable via the Non-tumorous Liver Parenchyma. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2020;43:273-283.
95. Kang TW, Lim HK, Lee MW, Kim Y-S, Rhim H, Lee WJ, et al. Long-term Therapeutic Outcomes of Radiofrequency Ablation for Subcapsular versus Nonsubcapsular Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Matched Study. *Radiology.* 2016;280:300-312.
96. Kim YJ, Raman SS, Yu NC, Busuttill RW, Tong M, Lu DSK. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: can subcapsular tumors be safely ablated? *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190:1029-1034.
97. Wan J, Zhao Y, Feng Q, Lv P, Hong K, Zhang C. Statistical Confirmation of a Method of US Determination of Bone Age. *Radiology.* 2021;300:176-183.
98. Kim Y-S, Lee WJ, Rhim H, Lim HK, Choi D, Lee JY. The minimal ablative margin of radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma (> 2 and < 5 cm) needed to prevent local tumor progression: 3D quantitative assessment using CT image fusion. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195:758-765.
99. Rhim H, Yoon K-H, Lee JM, Cho Y, Cho J-S, Kim SH, et al. Major complications after radio-frequency thermal ablation of hepatic tumors: spectrum of imaging findings. *Radiographics.* 2003;23:123-134; discussion 134-136.
100. Lahat E, Eshkenazy R, Zendel A, Zakai BB, Maor M, Dreznik Y, et al. Complications after percutaneous ablation of liver tumors: a systematic review. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2014;3:317-323.
101. Vietti Violi N, Duran R, Guiu B, Cercueil J-P, Aubé C, Digkha A, et al. Efficacy of microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3:317-325.
102. Dou Z, Lu F, Ren L, Song X, Li B, Li X. Efficacy and safety of microwave ablation and radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2022;101:e29321.
103. Murray LJ, Dawson LA. Advances in Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Semin Radiat Oncol.* 2017;27:247-255.
104. Lee J, Shin I-S, Yoon WS, Koom WS, Rim CH. Comparisons between radiofrequency ablation and stereotactic body radiotherapy for liver malignancies: Meta-analyses and a systematic review. *Radiother Oncol.* 2020;145:63-70.
105. Rim CH, Kim HJ, Seong J. Clinical feasibility and efficacy of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Radiother Oncol.* 2019;131:135-144.
106. Mutsaers A, Greenspoon J, Walker-Dilks C, Swaminath A. Systematic review of patient reported quality of life following stereotactic ablative radiotherapy for primary and metastatic liver cancer. *Radiat Oncol.* 2017;12:110.
107. Apisarnthanarax S, Barry A, Cao M, Czito B, DeMatteo R, Drinane M, et al. External Beam Radiation Therapy for Primary Liver Cancers: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2022;12:28-51.
108. Riou O, Azria D, Mornex F. [Stereotactic body radiotherapy for liver tumors: State of the art]. *Cancer Radiother.* 2017;21:563-573.
109. Park SH, Won HJ, Kim SY, Shin YM, Kim PN, Yoon SM, et al. Efficacy and safety of ultrasound-guided implantation of fiducial markers in the liver for stereotactic body radiation therapy. *PLoS One.* 2017;12:e0179676.

110. Uemura T, Kirichenko A, Bunker M, Vincent M, Machado L, Thai N. Stereotactic Body Radiation Therapy: A New Strategy for Loco-Regional Treatment for Hepatocellular Carcinoma While Awaiting Liver Transplantation. *World J Surg.* 2019;43:886–893.
111. Wong TC-L, Lee VH-F, Law AL-Y, Pang HH, Lam K-O, Lau V, et al. Prospective Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma on Waitlist for Liver Transplant. *Hepatology.* 2021;74:2580–2594.
112. Sapisochin G, Barry A, Doherty M, Fischer S, Goldaracena N, Rosales R, et al. Stereotactic body radiotherapy vs. CE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma. An intention-to-treat analysis. *J Hepatol.* 2017;67:92–99.
113. Kim N, Cheng J, Jung I, Liang JD, Shih YL, Huang W-Y, et al. Stereotactic body radiation therapy vs. radiofrequency ablation in Asian patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2020;73:121–129.
114. Lencioni R. New data supporting modified RECIST (mRECIST) for Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2013;19:1312–1314.
115. van Persijn van Meerten EL, Gelderblom H, Bloem JL. RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline. *Eur Radiol.* 2010;20:1456–1467.
116. Tétéreau R, Llacer C, Riou O, Deshayes E. Evaluation of response after SBRT for liver tumors. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2017;22:170–175.
117. De Bari B, Guillet M, Mornex F. [Stereotactic body radiation therapy (SBRT) in the treatment of liver metastases: state of the art]. *Cancer Radiother.* 2011;15:72–76.
118. Maingon P, Nouhaud É, Mornex F, Créhange G. Stereotactic body radiation therapy for liver tumors. *Cancer Radiother.* 2014;18:313–319.
119. Brandner ED, Wu A, Chen H, Heron D, Kalnicki S, Komanduri K, et al. Abdominal organ motion measured using 4D CT. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006;65:554–560.
120. Riou O, Llacer Moscardo C, Fenoglietto P, Deshayes E, Tétéreau R, Molinier J, et al. SBRT planning for liver metastases: A focus on immobilization, motion management and planning imaging techniques. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy.* 2017;22:103–110.
121. Riou O, Valdenaire S, Debuire P, Fenoglietto P, Debrigode C, Mazard T, et al. Radiothérapie stéréotaxique hépatique : particularités cliniques et implications techniques, résultats. Quelle machine pour quelle situation ? *Cancer/Radiothérapie.* 2019;23:636–650.
122. Wolthaus JWH, Sonke J-J, van Herk M, Belderbos JSA, Rossi MMG, Lebesque JV, et al. Comparison of different strategies to use four-dimensional computed tomography in treatment planning for lung cancer patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008;70:1229–1238.
123. Bedos L, Riou O, Aillères N, Braccini A, Molinier J, Moscardo CL, et al. Evaluation of reproducibility of tumor repositioning during multiple breathing cycles for liver stereotactic body radiotherapy treatment. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy.* 2017;22:132–140.
124. Llacer-Moscardo C, Riou O, Azria D, Bedos L, Aillères N, Quenet F, et al. Imaged-guided liver stereotactic body radiotherapy using VMAT and real-time adaptive tumor gating. Concerns about technique and preliminary clinical results. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy.* 2017;22:141–149.
125. Rosenberg SA, Henke LE, Shaverdian N, Mittauer K, Wojcieszynski AP, Hullett CR, et al. A Multi-Institutional Experience of MR-Guided Liver Stereotactic Body Radiation Therapy. *Advances in Radiation Oncology.* 2019;4:142–149.
126. Boldrini L, Cellini F, Manfrida S, Chiloiro G, Teodoli S, Cusumano D, et al. Use of Indirect Target Gating in Magnetic Resonance-guided Liver Stereotactic Body Radiotherapy: Case Report of an Oligometastatic Patient. *Cureus.* 2018;10:e2292.
127. Bordeau K, Michalet M, Dorion V, Keskes A, Valdenaire S, Debuire P, et al. A prospective registry study of stereotactic magnetic resonance guided radiotherapy (MRgRT) for primary liver tumors. *Radiother Oncol.* 2023;189:109912.
128. Riou O, Azria D, Mornex F. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques des tumeurs hépatiques : état de l'art. *Cancer/Radiothérapie.* 2017;21:563–573.
129. Rio E, Mornex F, Peiffert D, Huertas A. [Hepatic tumors and radiotherapy]. *Cancer Radiother.* 2016;20 Suppl:S174-178.
130. Andratschke NH, Nieder C, Heppt F, Molls M, Zimmermann F. Stereotactic radiation therapy for liver metastases: factors affecting local control and survival. *Radiat Oncol.* 2015;10:69.
131. Van De Voorde L, Vanneste B, Houben R, Damen P, van den Bogaard J, Lammering G, et al. Image-guided stereotactic ablative radiotherapy for the liver: a safe and effective treatment. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41:249–256.
132. Llacer-Moscardo C, Riou O, Azria D, Bedos L, Aillères N, Quenet F, et al. Imaged-guided liver stereotactic body radiotherapy using VMAT and real-time adaptive tumor gating. Concerns about technique and preliminary clinical results. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2017;22:141–149.
133. Lacornerie T, Rio E, Mahé M-A. [Stereotactic body radiation therapy for hepatic malignancies: Organs at risk, uncertainties margins, doses]. *Cancer Radiother.* 2017;21:574–579.
134. Rio E, Mornex F, Maingon P, Peiffert D, Parent L. Hepatic tumours and radiotherapy. *Cancer Radiother.* 2022;26:266–271.
135. Weiner AA, Olsen J, Ma D, Dyk P, DeWees T, Myerson RJ, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatic malignancies - Report of a phase I/II institutional study. *Radiother Oncol.* 2016;121:79–85.

136. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, Li XA, Das SK, Miften M, et al. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:S94-100.
137. De Bari B, Pointreau Y, Rio E, Mirabel X, Mornex F. [Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: liver]. *Cancer Radiother.* 2010;14:344-349.
138. Rosenberg SA, Henke LE, Shaverdian N, Mittauer K, Wojcieszynski AP, Hullett CR, et al. A Multi-Institutional Experience of MR-Guided Liver Stereotactic Body Radiation Therapy. *Adv Radiat Oncol.* 2019;4:142-149.
139. Boldrini L, Cellini F, Manfrida S, Chiloiro G, Teodoli S, Cusumano D, et al. Use of Indirect Target Gating in Magnetic Resonance-guided Liver Stereotactic Body Radiotherapy: Case Report of an Oligometastatic Patient. *Cureus.* 2018;10:e2292.
140. Bordeau K, Michalet M, Dorion V, Keskes A, Valdenaire S, Debuire P, et al. A prospective registry study of stereotactic magnetic resonance guided radiotherapy (MRgRT) for primary liver tumors. *Radiother Oncol.* 2023;189:109912.
141. Henke LE, Contreras JA, Green OL, Cai B, Kim H, Roach MC, et al. Magnetic Resonance Image-Guided Radiotherapy (MRIgRT): A 4.5-Year Clinical Experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2018;30:720-727.
142. Bedos L, Riou O, Aillères N, Braccini A, Molinier J, Moscardo CL, et al. Evaluation of reproducibility of tumor repositioning during multiple breathing cycles for liver stereotactic body radiotherapy treatment. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2017;22:132-140.
143. Bordeau K, Michalet M, Keskes A, Debrigode C, Azria D, Riou O. [Stereotactic body radiotherapy of primary liver tumours: Indications and new techniques]. *Cancer Radiother.* 2022;26:851-857.
144. Grimm J, LaCouture T, Croce R, Yeo I, Zhu Y, Xue J. Dose tolerance limits and dose volume histogram evaluation for stereotactic body radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys.* 2011;12:3368.
145. Timmerman RD. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol.* 2008;18:215-222.
146. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B, et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys.* 2010;37:4078-4101.
147. Timmerman R. A Story of Hypofractionation and the Table on the Wall. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022;112:4-21.
148. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constone LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:S10-19.
149. Miften M, Vinogradskiy Y, Moiseenko V, Grimm J, Yorke E, Jackson A, et al. Radiation Dose-Volume Effects for Liver SBRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;110:196-205.
150. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Model Including α -Fetoprotein Improves the Performance of Milan Criteria. *Gastroenterology.* 2012;143:986-994.e3.
151. Clavien P-A, Lesurtel M, Bossuyt PMM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol.* 2012;13:e11-22.
152. Piñero F, Tisi Baña M, de Ataide EC, Hoyos Duque S, Marciano S, Varón A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: evaluation of the alpha-fetoprotein model in a multicenter cohort from Latin America. *Liver Int.* 2016;36:1657-1667.
153. Notarapalo A, Layese R, Magistri P, Gambato M, Colledan M, Magini G, et al. 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.* 2017;66:552-559.
154. Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, Pinna AD, De Carlis L, Fan J, et al. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2018;154:128-139.
155. Piñero F, Costentin C, Degroote H, Notarapalo A, Boin IF, Boudjema K, et al. AFP score and metroticket 2.0 perform similarly and could be used in a "within-ALL" clinical decision tool. *JHEP Rep.* 2023;5:100644.
156. Andreou A, Bahra M, Schmelzle M, Öllinger R, Sucher R, Sauer IM, et al. Predictive factors for extrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation. *Clin Transplant.* 2016;30:819-827.
157. Agopian VG, Harlander-Locke M, Zarrinpar A, Kaldas FM, Farmer DG, Yersiz H, et al. A novel prognostic nomogram accurately predicts hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: analysis of 865 consecutive liver transplant recipients. *J Am Coll Surg.* 2015;220:416-427.
158. Lamarque C, Segaux L, Bachellier P, Buchard B, Chermak F, Conti F, et al. Evaluation of a delayed liver transplantation strategy for patients with HCC receiving bridging therapy: the DELTA-HCC study. *J Hepatol.* 2024;S0168-8278 (24)00202-2.
159. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *The Lancet Oncology.* 2009;10:35-43.
160. Vibert E, Azoulay D, Hoti E, Iacopinelli S, Samuel D, Salloum C, et al. Progression of alphafetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. *Am J Transplant.* 2010;10:129-137.

161. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Hadni-Bresson S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, et al. Impact of UCSF criteria according to pre- and post-OLT tumor features: Analysis of 479 patients listed for HCC with a short waiting time. *Liver Transplantation*. 2006;12:1761–1769.
162. Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, Fuster J, Navasa M, Christensen E, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut*. 2002;50:123–128.
163. Parikh ND, Waljee AK, Singal AG. Downstaging hepatocellular carcinoma: A systematic review and pooled analysis. *Liver Transpl*. 2015;21:1142–1152.
164. Notarpaolo A, Layese R, Magistri P, Gambato M, Colledan M, Magini G, et al. 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*. 2017;66:552–559.
165. Montalti R, Mimmo A, Rompianesi G, Di Gregorio C, Serra V, Cautero N, et al. Absence of viable HCC in the native liver is an independent protective factor of tumor recurrence after liver transplantation. *Transplantation*. 2014;97:220–226.
166. Fuks D, Dokmak S, Paradis V, Diouf M, Durand F, Belghiti J. Benefit of initial resection of hepatocellular carcinoma followed by transplantation in case of recurrence: an intention-to-treat analysis. *Hepatology*. 2012;55:132–140.
167. Soubrane O, Goumard C, Laurent A, Tranchart H, Truant S, Gayet B, et al. Laparoscopic resection of hepatocellular carcinoma: a French survey in 351 patients. *HPB (Oxford)*. 2014;16:357–365.
168. Cherqui D, Laurent A, Mocellin N, Tayar C, Luciani A, Van Nhieu JT, et al. Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma: long-term survival and role of secondary liver transplantation. *Ann Surg*. 2009;250:738–746.
169. N'kontchou G, Aout M, Laurent A, Nahon P, Ganne-Carrié N, Grando V, et al. Survival after radiofrequency ablation and salvage transplantation in patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh A cirrhosis. *J Hepatol*. 2012;56:160–166.
170. Fuks D, Dokmak S, Paradis V, Diouf M, Durand F, Belghiti J. Benefit of initial resection of hepatocellular carcinoma followed by transplantation in case of recurrence: an intention-to-treat analysis. *Hepatology*. 2012;55:132–140.
171. Mergental H, Adam R, Ericzon B-G, Kalicinski P, Mühlbacher F, Höckerstedt K, et al. Liver transplantation for unresectable hepatocellular carcinoma in normal livers. *J Hepatol*. 2012;57:297–305.
172. Ang CS, Kelley RK, Choti MA, Cosgrove DP, Chou JF, Klimstra D, et al. Clinicopathologic characteristics and survival outcomes of patients with fibrolamellar carcinoma: data from the fibrolamellar carcinoma consortium. *Gastrointest Cancer Res*. 2013;6:3–9.
173. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N. Engl. J. Med*. 1996;334:693–699.
174. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001;33:1394–1403.
175. Sapisochin G, Goldaracena N, Astete S, Laurence JM, Davidson D, Rafael E, et al. Benefit of Treating Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplantation and Analysis of Prognostic Factors for Survival in a Large Euro-American Series. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:2286–2294.
176. Aggarwal A, Te HS, Verna EC, Desai AP. A National Survey of Hepatocellular Carcinoma Surveillance Practices Following Liver Transplantation. *Transplant Direct*. 2021;7:e638.
177. Lee DD, Sapisochin G, Mehta N, Gorgen A, Musto KR, Hajda H, et al. Surveillance for HCC After Liver Transplantation: Increased Monitoring May Yield Aggressive Treatment Options and Improved Postrecurrence Survival. *Transplantation*. 2020;104:2105–2112.
178. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl*. 2013;19:3–26.
179. Berenguer M, Burra P, Ghobrial M, Hibi T, Metselaar H, Sapisochin G, et al. Posttransplant Management of Recipients Undergoing Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Working Group Report From the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation*. 2020;104:1143–1149.
180. Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, Sapisochin G, Dodge JL, Lee D, et al. Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) Score for Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplant. *JAMA Oncol*. 2017;3:493–500.
181. Costentin C, Piñero F, Degroote H, Notarpaolo A, Boin IF, Boudjema K, et al. R3-AFP score is a new composite tool to refine prediction of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *JHEP Rep*. 2022;4:100445.
182. Lai ECH, Lau WY. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Arch Surg*. 2006;141:191–198.
183. Kim HC, Yang DM, Jin W, Park SJ. The various manifestations of ruptured hepatocellular carcinoma: CT imaging findings. *Abdom Imaging*. 2008;33:633–642.
184. Kim PTW, Su JC, Buczkowski AK, Schaeffer DF, Chung SW, Scudamore CH, et al. Computed tomography and angiographic interventional features of ruptured hepatocellular carcinoma: pictorial essay. *Can Assoc Radiol J*. 2006;57:159–168.

185. Aoki T, Kokudo N, Matsuyama Y, Izumi N, Ichida T, Kudo M, et al. Prognostic impact of spontaneous tumor rupture in patients with hepatocellular carcinoma: an analysis of 1160 cases from a nationwide survey. *Ann Surg.* 2014;259:532–542.
186. Leung CS, Tang CN, Fung KH, Li MKW. A retrospective review of transcatheter hepatic arterial embolisation for ruptured hepatocellular carcinoma. *J R Coll Surg Edinb.* 2002;47:685–688.
187. Chiappa A, Zbar A, Audisio RA, Paties C, Bertani E, Staudacher C. Emergency liver resection for ruptured hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Hepatogastroenterology.* 1999;46:1145–1150.
188. Schwarz L, Bubenheim M, Zemour J, Herrero A, Muscari F, Ayav A, et al. Bleeding Recurrence and Mortality Following Interventional Management of Spontaneous HCC Rupture: Results of a Multicenter European Study. *World J Surg.* 2018;42:225–232.
189. Kim S, Lee J, Rim CH. Local treatment of hepatocellular carcinoma with oligometastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2023; (13):15.

Chapitre 4

Traitements loco régionaux intra artériels (chimioembolisation, radiothérapie interne sélective) du CHC



Membres du groupe de travail : Coordination *Boris Guiu (Montpellier), Thierry de Baère (Villejuif), Xavier Adhoute (Marseille), Etienne Garin (Rennes), Clément Bailly (Nantes)*

Chargés de Bibliographie : *Carole Vitellius (Angers) & Massih Ningarhari (Lille)*

ARGUMENTAIRE

Question 1: La chimioembolisation : place et techniques

Q1.1 Quelle (s) technique (s) de chimioembolisation ?

Q1.1.1 : Quelle sélectivité pour la chimioembolisation ?

La sélectivité de la chimioembolisation (CE) augmente le taux de nécrose tumorale sur l'analyse histopathologique (1, 2) et réduit la toxicité hépatique (3, 4). Dans l'idéal, la zone traitée doit donc comprendre la totalité de la tumeur et une fine marge périphérique de tissu sain qui sera traité (5).

De manière plus détaillée :

- Dans une étude portant sur l'analyse anatomopathologique d'explants de 67 patients préalablement traités par CE pour des CHC de taille inférieure à 5 cm, les taux de nécrose étaient de 75,1 % en cas de CE sélective vs.

52,8 % en cas de CE non sélective ($p < 0,002$). Les taux de nécroses complètes étaient de 53,8 % contre 29,8 % ($p < 0,013$). Les facteurs prédictifs indépendants de nécrose tumorale complète étaient la CE sélective ($p < 0,049$) et le caractère unifocal de la tumeur ($p = 0,008$) (1).

- Dans une étude rétrospective française portant sur 184 patients traités par CE, la comparaison injection de chimiothérapie lipiodolée plus embolisation non sélectives (groupe 1), injection lipiodolée non sélective plus embolisation sélective (groupe 2) et injection lipiodolée plus embolisation sélectives (groupe 3) montre une amélioration de la tolérance clinique dans le groupe 3 (77 %) vs. le groupe 1 (35,9 %, $p < 0,001$) ou 2 (32,3 %, $p < 0,001$). Le taux de patients présentant une mauvaise tolérance hépatique était plus élevé dans le groupe 2 (34,0 %) que dans les groupes 1 (17,6 %, $p = 0,05$) ou 3 (6,9 %, $p = 0,011$). Le taux de patients présentant une réponse tumorale était également plus élevé lorsque l'embolisation était sélective versus non sélective, c'est-à-dire les groupes 2 et 3 (78,7 %) vs. groupe 1 (62,5 %, $p = 0,054$) (4).

On peut conclure de ces études que la CE doit être super sélective, c'est à dire aussi proche que possible du/des nodules tumoraux ciblés, en traitant l'ensemble du volume tumoral et idéalement avec une marge périphérique.

Q1.1.2 : Doit-on utiliser des microsphères chargées ou une chimioembolisation conventionnelle (ie, lipiodolée) ?

Il existe deux techniques de CE : La CE conventionnelle (c-CE) ou lipiodolée, et la CE avec des microsphères chargées (DEM-CE).

La c-CE fait appel à une émulsion de chimiothérapie dans du Lipiodol®. Le Lipiodol® améliore la sélectivité tumorale, persiste longtemps dans les tissus tumoraux et sert de marqueur radio-opaque. La DEM-CE est l'injection de microsphères calibrées chargées d'anthracyclines par liaison ionique. Bien que les deux techniques soient considérées équivalentes, seule la c-CE a démontré sa supériorité comparée au traitement palliatif dans deux essais randomisés (6, 7).

Deux essais randomisés destinés à démontrer une supériorité de la DEM-CE sur la c-CE furent négatifs en termes de réponse à 6 mois (8) ou en termes de survie (3). Bien qu'il n'y ait pas de différence entre les deux bras, ces essais n'étaient pas construits pour monter une équivalence. Les deux techniques sont considérées comme équivalentes dans beaucoup de recommandations.

Plus récemment un essai randomisé a comparé DEM-CE à c-CE dans une population très sélectionnée de CHC histologiquement prouvés avec notamment des tumeurs supérieures à 10 mm mais inférieures à 50mm, et bénéficiant toujours d'un traitement hyper sélectif (9). Parmi les 200 patients inclus dans 20 centres japonais, plus de 50 % avaient un nodule unique et le diamètre tumoral maximum était inférieur à 30 mm pour 74 % des patients. L'objectif principal de réponse morphologique complète en imagerie à 3 mois était supérieur dans le bras c-CE vs DEM-CE (84,2 % vs < 35,7 %), par contre le taux d'effets secondaires était plus élevé dans le bras c-CE, incluant fatigue (15,8 % vs. 5,1 %, $p=0,0194$), malaise (25,7 % vs. 11,1 %, $p = 0,0103$), perte d'appétit (28,7 % vs. 12,1 %, $p = 0,0048$), douleur abdominale (23,8 % vs. 12,1 %, $p = 0,0423$), augmentation de la bilirubine (48,5 % vs. 22,2 %, $p = 0,0002$), hypoalbuminémie (60,3 % vs. 43,4 %, $p = 0,0154$).

Q1.1.3 : Doit-on faire une embolisation seule ou une chimioembolisation ?

Bien que les drogues de chimiothérapie utilisées en CE ne soient pas actives contre le CHC lorsqu'elles sont utilisées par voie systémique, la CE reste le traitement de référence recommandé dans la quasi-totalité des recommandations internationales. Dans une des deux études randomisées de 2002 évaluant les traitements intra-artériels vs. soins de support exclusifs, la probabilité de survie à 1 et 2 ans était respectivement de 75 % et 50 % pour l'embolisation seule et de 82 % et 63 % pour la CE, avec une survie moyenne de 25,3 mois pour l'embolisation seule et 28,7 mois pour le CE (6). Dans une étude plus récente, 84 patients ont été randomisés pour recevoir soit DEM-CE, soit une embolisation particulière seule. Bien qu'aucune différence de survie à un an n'ait été observée (86 % contre 85,3 % pour DEM-CE et embolisation respectivement) le groupe DEM-CE avait un délai à progression tumorale plus long ($42,4 \pm 9,5$ semaines vs $36,2 \pm 9,0$ semaines ; $p = 0,008$), avec des taux de réponse complète respectifs de 26,8 % pour DEM-CE et 14 % pour embolisation seule (10).

Des taux de réponses plus élevés ont aussi été rapportés dans d'autres études (11). Dans un essai randomisé comparant DEM-CE et embolisation particulière, aucune différence significative en termes de survie sans progression (2.8 mois contre 6.2 mois, $p=0.11$) et de survie globale (20.8 mois contre 19.6 mois, $p=0.64$) n'a été retrouvée. Cependant, la typologie des patients inclus dans cet essai ne correspond pas aux patients aujourd'hui traités par CE. En effet, 37 % de la population recevant l'embolisation et 30 % de la population recevant la DEM-CE étaient classés en stade BCLC-C, incluant 25 % et 12 % de patients avec envahissement portal (12). Dans un autre essai randomisé de 365 patients comportant 3 bras : CE avec une drogue, CE avec 3 drogues, injection de chimiothérapie lipiodolée (sans embolisation) avec 3 drogues, évaluant la survie globale, la survie la plus faible était observée dans le bras comportant une seule drogue. L'essai conclut que le retrait de l'embolisation ne diminue pas la survie après un traitement intra-artériel, et souligne l'efficacité du régime de chimiothérapie administré par voie intra-artérielle (13). Ceci peut s'expliquer par la vascularisation artérielle exclusive des CHC, les effets de 1er passage des drogues et l'avantage pharmacocinétique à les administrer par cette voie.

Q1.1.4 : Quelle modalité de guidage pour la chimioembolisation ?

L'optimisation du geste de CE, nécessite une imagerie de haute qualité, notamment avec besoin d'imagerie 3D. L'angiographie Cone-Beam Computed Tomography (CBCT) ou l'angiographie Multidetector Computed Tomography (MDCT) sont indispensables pour améliorer la détection des tumeurs et leur ciblage.

Une série de 207 patients traités par CE super sélective avec angio-CBCT ($n = 109$) vs. angiographie numérique par soustraction (DSA, $n = 98$), montre des différences significatives en termes de succès technique et de récurrence locale à 1, 2 et 3 ans, avec 33,3 % contre 22,3 %, 41,3 % contre 26,8 % et 48 contre 30,6 %, dans les groupes DSA et angio-CBCT, respectivement ($p = 0,0217$) (14).

Les logiciels d'analyse de vaisseaux et d'assistance à la navigation endovasculaire sont recommandés. Sur une série de 45 patients avec 66 tumeurs mesurant $32 \text{ mm} \pm 18$, parmi 179 vaisseaux nourriciers, la sensibilité du logiciel était significativement supérieure à celle de l'analyse conventionnelle (90,9 % contre 82,1 % ; $p < 0,0001$), avec une valeur prédictive positive plus faible (82,9 % contre 90,6 %, $p < 0,0001$), un taux de faux positifs plus élevé (17,1 % contre 8,8 %, respectivement ; $p < 0,0001$) et un meilleur accord inter-lecteurs (92 % contre 79 %, respectivement ; $p < 0,0001$) (15).

Plus récemment des logiciels évaluant la perfusion parenchymateuse virtuelle permettent de prédire avant le traitement la couverture complète de la cible (16).

Q1.1.5: Faut-il réaliser une imagerie post-chimioembolisation immédiate et laquelle ?

L'évaluation post-traitement commence dans la salle d'angiographie à l'aide du scanner ou du CBCT immédiatement après le traitement. On peut vérifier la couverture tumorale, grâce à la forte densité du Lipiodol® ou au contraste emprisonné entre les microsphères.

Il a été démontré que le dépôt de Lipiodol® ou des microsphères chargées sur les images CBCT immédiatement après le traitement est étroitement lié à la qualité du contrôle local. Une imagerie « sur table » permet de connaître exactement le territoire ciblé. Cette imagerie permet :

- Immédiatement, de compléter le traitement si la totalité du volume tumorale n'a pas été ciblée
- Lors du suivi de mieux comprendre les raisons d'un échec local et notamment de différencier une tumeur non-ciblée d'une réelle résistance au traitement (14,17,18).

Q1.2 Quelle place de la chimioembolisation ?

Q1.2.1 Comment sélectionner les patients pour une chimioembolisation ?

Ces dernières années, les avancées thérapeutiques dans le carcinome hépatocellulaire modifient le positionnement de la CE comme traitement de référence des CHC de stade intermédiaire en Europe, et comme alternative thérapeutique pour certains CHC de stade précoce non éligibles à un traitement curatif (« concept of treatment stage migration », i.e. migration vers la droite du système BCLC, remis en cause récemment par certains experts opposant le concept de « hiérarchie thérapeutique » (19)). Le caractère hypervasculaire, longtemps intrahépatique et multifocal du CHC justifient pleinement cette procédure dont la réussite, le bénéfice et la tolérance reposent sur une sélection des bons candidats. Jadis traitement exclusif du CHC, le futur de la CE s'inscrit probablement dans une approche multimodale.

Chimioembolisation et survie globale

Au début des années 2000, deux essais contrôlés de faibles effectifs (80 / 112 patients) (6,7) comparant la CE conventionnelle à des soins de supports ont montré un bénéfice en termes de survie globale en faveur du groupe traitement, avec une efficacité fonction de la taille des lésions (7), prouvée pour les CHC de taille ≤ 50 mm. Une réduction du risque de décès comparable était observée (OR 0,49, [IC95 % 0,29-0,81], $p = 0,006$; OR 0,45 [IC95 % 0,25-0,81], $p = 0,02$). La réalisation de la CE était une variable pronostique indépendante associée à la survie globale au sein de ces deux études. Le taux de réponse radiologique était comparable (39 % et 35 %). Ces résultats sont corroborés par deux méta-analyses à propos de 5 et 7 essais contrôlés, qui montrent une réduction de la mortalité à deux ans (OR 0,54, IC95 % 0,33-0,89, $p = 0,015$; OR 0,53, IC95 % 0,32-0,89, $p = 0,017$) (20,21).

Une revue de la littérature publiée en 2016 à propos de 10108 patients avec un CHC stade BCLC-B voire C, issus de 101 études (1980 – 2013, dont 12 études randomisées), traités par une CE lipiodolée, a montré une survie globale de 19,4 mois (IC95 % 16,2-22,6), soit un taux de survie à 1 an de 70,3 %, à 2 ans de 51,8 %. La survie sans

progression, renseignée au sein de six études, variait de 3 à 6 mois ; le taux de réponse objective (complète + partielle) était de 52,5 % (22).

Les effets secondaires renseignés dans 217 études étaient dominés par un syndrome post-embolisation (47.7 %), et des anomalies du bilan biologique hépatique (52 %). La mortalité post procédure était inférieure à 1 % avec 214 décès sur 34137 patients traités (22).

Les études ultérieures se sont attachées à mieux spécifier la population « idéale » pour la CE, allant au-delà des stades intermédiaires (caractérisés par un large spectre de tumeurs), et avec une fonction hépatique définie comme « préservée », c'est à dire Child-Pugh A (23). L'efficacité de la CE est conditionnée par le nombre et la taille des nodules traités, et la dernière version du BCLC (24) reconnaît l'intérêt d'une sous-classification des stades B comme critère de sélection pour la stratégie thérapeutique, en distinguant les CHC stade B « bien définis » (éligibles pour la CE) des CHC diffus ou infiltrants (plus adaptés pour un traitement systémique).

Chimioembolisation et prédiction réponse :

Une réponse complète histologique peut-être observée après un traitement par CE. Ce taux varie de 32 % (25), 40,5 % (26), 42,6 % (1) à 57 % (27). Il concerne des CHC de taille réduite (20 - 50 mm), préférentiellement uniques, sans élévation trop marquée de l'AFP (<100 ng/ml), avec fonction hépatique préservée, préférentiellement après une procédure supra-sélective (1,25). Ces résultats sont issus d'études à propos de patients transplantés (n=42 (26); n=67 (1); n=189 (25); n=105 (27)) ou traités par résection (n=184 (25)). Parmi les facteurs radiologiques post-procédure associés à cette réponse complète il y a une captation de Lipiodol® importante et homogène à l'intérieur la lésion (27), voire au-delà pour l'obtention de marges de sécurité (28), et l'absence de rehaussement résiduel (27). Des séries plus anciennes se sont intéressées aux critères d'échec de la CE, preuve histologique à l'appui. Ainsi des micro emboles tumoraux, une micro invasion vasculaire sont reconnus comme des critères d'échec de la CE, ces microlésions bénéficiant d'un double apport vasculaire (29); inversement, la présence d'une capsule, sans rupture, ni bourgeon extra-nodulaire est corrélée à l'efficacité de la CE (30). On retrouve ce type de résultat au sein de séries plus récentes, qui montre que ces CHC « CE – résistants » ont un profil immunohistochimique différent caractérisé par l'expression de marqueurs angiogéniques (CD34) (31).

Chimioembolisation et grade ALBI :

La CE s'adresse à des patients ayant une fonction hépatique préservée, voire certains patients classés Child-Pugh B très sélectionnés. La sélection selon le score de Child-Pugh s'aide désormais du grade ALBI [$\leq -2,60$ (ALBI Grade 1), $> -2,60$ et $\leq -1,39$ (ALBI grade 2), $> -1,39$ (ALBI grade 3)] (32,33) (en accord avec la dernière version du système BCLC), qui identifie au sein des patients classés Child-Pugh A des populations de pronostic différent. La catégorie 2 du grade ALBI comportant un large effectif de patients (ALBI grade 2 = albumine < 33 g/l quel que soit la valeur de la bilirubine), ces deux scores étant probablement complémentaires pour l'appréciation de la fonction hépatique (34).

Dans une large série internationale (Europe, Japon, Chine, Egypte) (35) à propos de 3030 patients avec des CHC de différents stades (maladie multifocale > 60 %, invasion vasculaire 15 %) traités par CE, le score ALBI distinguait parmi les patients classés Child-Pugh A deux groupes de pronostic différent (survie médiane ALBI grade 1 : 27,60 (IC95 % 25,53-29,90) mois vs. ALBI grade 2 : 17,76 (IC95 % 16,94-18,62) mois). L'albumine et la bilirubine étaient des variables pronostiques indépendantes influençant la survie. La valeur pronostique du score ALBI dans un contexte de CE apparaît au sein d'autres études (36,37) qui suggèrent également son utilité pour des CHC intermédiaires en distinguant deux groupes de pronostic différent (ALBI grade 1 vs 2-3), voire pour des patients Child-Pugh B (38). Sa valeur prédictive pour évaluer la réserve hépatique était supérieure à d'autres modèles (Child-Pugh, MELD) au sein d'une large cohorte asiatique (n=881) de CHC de différents stades traités par CE (39).

Le grade ALBI prédisait le risque de décompensation à 90 jours post-CE au sein d'une cohorte de patients (n=123) classés Child-Pugh B/C en attente de greffe (75 %) traités par CE supra sélective, avec une augmentation minimale du risque jusqu'au seuil de -1,39 (seuil séparant les grades ALBI 2 vs 3) (40).

Q1.2.2 : Quand faut-il arrêter de traiter par chimioembolisation ?

Critères d'arrêt de la chimioembolisation ou « unCEable progression »

Les critères d'arrêt de la CE font désormais l'objet d'un consensus (41–44) (tableau 1). Ces critères renvoient à la notion de « CE - Failure », synonyme de maladie en progression, et à la notion « CE – refractoriness », synonyme de manque d'efficacité de la CE, en considérant également la notion de tolérance et donc détérioration éventuelle de la fonction hépatique post-procédure, voire de dégradation de l'indice de performance. Ainsi ces critères d'arrêt reposent sur l'évaluation radiologique et se basent sur l'absence de nécrose significative, le caractère toujours viable des nodules traités après deux sessions de CE, voire l'apparition de nouvelles cibles intra / extra hépatiques. Une série datant de 2012 retrouvait près de 50 % de répondeurs selon les critères EASL ou m RECIST parmi les patients sans réponse après une première session de CE (45), résultats retrouvés au sein d'une cohorte asiatique de plus large effectif (n=4154, patients BCLC B) (46). Le type de progression (intra-hépatique vs invasion vasculaire ou dissémination extra-hépatique) est probablement à prendre en considération, car il impacte sur la survie (47).

Tableau 1 : Définition des critères d'arrêt au sein de la littérature : vers un consensus

Progression tumorale (radiologique) intrahépatique ou non-réponse des lésions cibles après 2 CE, ou apparition d'une dissémination extra hépatique ou d'une invasion vasculaire ; décompensation hépatique (Child-Pugh \geq B8, ascite ou encéphalopathie non contrôlées) ; ou aggravation de l'ECOG PS > 1	
Bruix et al (2011) (41) "Concept of untreatable tumor progression"	<ul style="list-style-type: none"> - Insufficient radiological response (no significant necrosis) after two CE treatments, or - Stage progression (macrovascular invasion (MVI) or extra hepatic spread (EHS), or massive liver involvement), or - Minor progression but impaired liver function or performance status (PS)
Kudo et al (2014) (42) Japan Society of Hepatology Arizumi et al (2017) (43)	<ul style="list-style-type: none"> - Insufficient radiological response of the treated tumor (viable lesion >50 %) or intra hepatic progression (new lesion (s)) after two or more consecutive CE sessions, or - Stage progression (MVI and/or EHS) on response evaluation CT/MRI at 1–3 months
Labeur (2018) (47) "unCEable Progression" (UTP)	<ul style="list-style-type: none"> - Intrahepatic growth or non-response of target lesions after two CE sessions, or - Stage progression (EHS or MVI)
EASL Clinical Practice Guidelines (2018) (23)	<ul style="list-style-type: none"> - No substantial necrosis after two CE sessions, or - "Untreatable progression"
Raoul et al (2019) (44) Expert consensus	<ul style="list-style-type: none"> - Insufficient radiological response (no significant necrosis) after two CE sessions, or - Progression (increase in tumor size and/or new lesion), or worsening of liver function or PS, or - Stage progression after two CE sessions

Q1.2.3 : Peut-on traiter par chimioembolisation un CHC avec invasion porte ?

Il y a peu d'arguments dans la littérature pour proposer une CE comme option thérapeutique efficace pour un CHC avec invasion vasculaire, y compris pour une extension intra-hépatique limitée du thrombus porte classé vp1/2 (Figure 1) (48). Une étude asiatique rétrospective retrouvait un bénéfice en termes de survie globale après une « CE » sans particules comparé à des soins de supports pour des CHC avec une invasion porte intra-hépatique (CE pour vp1 (n=26)/vp2 (n=107), vs soins de supports pour vp1 (n=21)/vp2 (n=50)) (49). Cependant, la survie globale était estimée à 11 (IC95 % 6-32) mois pour des CHC avec invasion porte intra-hépatique dans une méta-analyse incluant 13 études asiatiques (2009-2016) sur 995 patients traités par CE conventionnelle ± particules. Le groupe traitement avait une survie supérieure comparé au groupe soins de supports au sein de quatre études (50). Les alternatives thérapeutiques actuelles (radiothérapie interne sélective SIRT), les micro-foyers tumoraux avoisinants associés à ces CHC, sont autant de facteurs limitants l'utilisation de cette procédure comme traitement exclusif dans ce contexte.

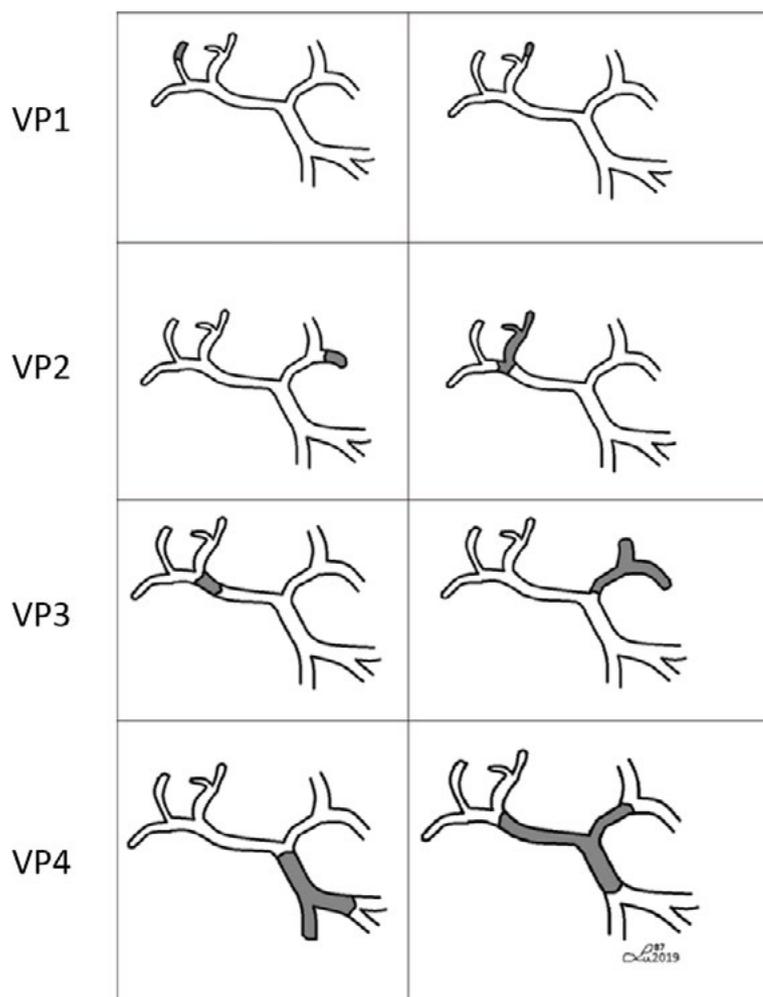
Figure 1: représentation graphique des thromboses portales tumorales

VP1 Thrombose distale n'atteignant pas une branche portale de second ordre ;

VP2 Thrombose dans une branche portale de second ordre ;

VP3 Thrombose dans une branche portale de premier ordre ;

VP4 Thrombose dans la branche portale de premier ordre controlatérale ou thrombose portale)



Q1.2.4 : Les CHC BCLC-B3 (diffus, infiltrants, envahissement bilobaire extensif) doivent-ils être traités par chimioembolisation ou par un traitement systémique ?

La version 2022 du système BCLC (24) catégorise les CHC de stade intermédiaire en trois sous-groupes (B1, B2, B3) en fonction de l'extension tumorale intra-hépatique, en fonction de la réserve hépatique, y compris en fonction du taux d'AFP, permettant ainsi diverses options thérapeutiques, comme le suggérait précédemment des sous-classifications des stades intermédiaires (51, 53). Ces sous-classifications proposaient une stratification en fonction des critères Up-to-Seven et du score de Child-Pugh. Les CHC de stade intermédiaire classés B3 dans la dernière version du système BCLC se caractérisent par leur morphologie (infiltrant, diffus, et/ou un envahissement bilobaire extensif) et sont orientés vers un traitement systémique. On remarque l'imprécision de cette catégorie qui ne définit à aucun moment ce qu'est un CHC diffus ou infiltrant ou avec un envahissement bilobaire extensif. Le caractère disséminé et/ou mal limité de ces formes limite l'efficacité de la CE (discuté précédemment).

Si on peut considérer que les CHC BCLC B3 ont un moins bon pronostic que les autres CHC BCLC B, l'absence d'étude comparative CE vs. traitement systémique dans ce sous-groupe, et l'absence de résultats dans ce même sous-groupe dans les essais de phase III de traitement systémique ne permet pas d'affirmer une supériorité du traitement systémique dans les CHC BCLC B3.

Question 2 : La radiothérapie interne sélective (SIRT) : place et techniques

Q2.1 Quelle technique de radiothérapie interne sélective ?

Q2.1.1 La phase de simulation de la radiothérapie interne sélective (SIRT) est-elle recommandée ?

La radiothérapie interne sélective (SIRT) est une modalité de traitement par voie intra-artérielle des tumeurs hépatiques primitives et secondaires, et repose sur l'injection de microsphères de verre ou de résine (2 produits commercialisés) marqués à l'Yttrium-90 (54, 56). Cette technique permet d'administrer de manière ciblée des radiations bêta à forte dose aux tumeurs hépatiques et de limiter l'exposition aux radiations du parenchyme hépatique normal. Le terme de « radiothérapie interne sélective » est plus adapté que le terme « radioembolisation » (RE) car le traitement repose sur l'irradiation, l'effet emboligène des microsphères utilisées étant peu marqué (54, 57).

La procédure se déroule en 2 temps réalisés au maximum à 2 semaines d'intervalle. La première partie consiste en une artériographie hépatique avec injection de macro-agrégats d'albumine marqués au Technétium-99 (99mTc-MAA), avec scintigraphie au décours qui permet de vérifier l'absence de contre-indication (shunts digestifs ou pulmonaires). Cette phase « de simulation » permet également de quantifier la dose de radiation absorbée par la tumeur et donc de calculer l'activité à administrer lors de la 2^e phase. Le rôle déterminant de cette première étape et de cette scintigraphie a été montré : c'est un outil prédictif précis de la réponse tumorale et de la survie globale, il peut être considéré comme une sorte de biomarqueur pour la meilleure sélection des patients (54, 58, 59). Lors de cette phase de simulation, une évaluation angiographique doit être réalisée pour examiner l'anatomie du tronc coeliaque et des artères hépatiques, les éventuelles artères collatérales extra-hépatiques, la

perméabilité de la veine porte et la présence d'un shunt artérioveineux. L'embolisation de l'artère gastroduodénale pour éviter l'administration accidentelle de microsphères n'est plus recommandée en routine. Les artères non hépatiques issues de l'artère hépatique (par exemple, les artères gastriques gauches accessoires, les artères gastriques droites, les artères falciformes hépatiques et les branches œsophagiennes de l'artère hépatique gauche) sont couramment embolisées avant l'injection de ^{99m}Tc -MAA lorsque cela s'avère nécessaire.

La 2^e artériographie, correspond au traitement, avec l'injection des microsphères marquées à l'Yttrium-90, le point d'injection étant nécessairement identique à celui de la 1^e artériographie. L'Yttrium-90 n'irradie pas au-delà de 1cm de chaque sphère, il n'y a pas de mesure de radioprotection particulière et le traitement peut être organisé en ambulatoire (54).

L'organisation de ce type de geste nécessite une bonne coopération entre les différents intervenants, qui sont nombreux : radiologues, médecins nucléaires, radio-pharmaciens, radio-physiciens et hépatologues. Le dialogue est nécessaire, non seulement pour la gestion pratique de ces 2 temps de traitement, mais surtout pour la définition des indications avant le geste et entre les 2 temps artériographiques, la décision de traiter ou non reposant sur le calcul de la dose effective prévue à la tumeur et de l'irradiation du foie non tumoral. Dans le cadre de ce parcours de soin, l'éligibilité du patient à la SIRT sera validée par la RCP. Dans la mesure du possible, une alternative thérapeutique en cas de phase de « simulation » non satisfaisante devra être proposée. En fonction des critères pronostiques, un délai maximum de 3 à 6 semaines apparaît raisonnable entre la présentation en RCP et le traitement par SIRT (recommandation faite dans le chapitre 2).

Q2.1.2 Quels sont les critères de sélection et les contre-indications pour les patients candidats à la SIRT ?

Les critères de sélection des patients pour la SIRT vont être extrêmement importants pour diminuer les risques de toxicité et améliorer les probabilités de bénéfice. Les critères de sélection se basent comme pour les autres approches thérapeutiques du CHC sur des critères cliniques, biologiques et d'imagerie. Ils se basent également, de façon spécifique à la SIRT, sur la simulation du traitement (angiographie et scintigraphie au ^{99m}Tc -MAA) permettant de rechercher certaines contre-indications et de s'assurer d'un bon ciblage et d'une dosimétrie satisfaisante (60).

Les contre-indications en lien avec la fonction hépatique (54) :

- Score de Child-Pugh > 7,
- Hyperbilirubinémie > 35 $\mu\text{mol/L}$,
- Ascite, même si uniquement radiologique.

Les contre-indications en lien avec une sur-irradiation d'organe à risque (54) :

- Shunt digestif ou shunt hépato-pulmonaire excessif responsable d'une dose pulmonaire > 30 Gy (50 Gy en dose cumulative).

Les mauvaises indications ou contre-indications relatives (54) :

- Envahissement hépatique majeur (> 50 % du foie si cirrhose ; > 70 % du foie sans cirrhose ; maladie diffuse sur foie résiduel post hépatectomie) conduirait à un risque de toxicité hépatique trop important.
- Etat général altéré (ECOG > 1).

- Maladie extra-hépatique significative représentant une contre-indication classique de la SIRT utilisée seule.
- Les patients ayant reçu au préalable plus de 2 CE dans le territoire à traiter par SIRT sont également des mauvais candidats à la SIRT du fait des lésions artérielles induite par les CE.
- Sur les données de la simulation de la SIRT, les patients avec un mauvais ciblage et/ou dosimétrie insuffisante des tumeurs ou d'une thrombose porte, ou les patients dont une particularité anatomique artérielle (par exemple, vascularisation tumorale par l'artère phrénique) ne permettant pas de traiter l'ensemble de l'atteinte tumorale, sont également des mauvaises indications.

Q2.1.3 La SIRT peut-elle être réalisée sans dosimétrie personnalisée ?

Comme pour tous les autres traitements de radiothérapie, une planification personnalisée de la SIRT est souhaitable (59, 61). Les volumes hépatiques et tumoraux doivent être mesurés et il est nécessaire d'évaluer la distribution des microsphères dans la tumeur et, plus généralement, dans le volume traité. L'objectif d'un traitement optimal est de délivrer une dose thérapeutique tumoricide à la tumeur tout en maintenant la dose aux tissus normaux aussi faible que possible. La dose de rayonnement étant strictement liée à l'activité injectée et à la distribution des microsphères dans les différents tissus, le calcul de l'activité requise personnalisée pour chaque traitement est l'élément dosimétrique crucial de cette thérapie (59).

Dans les suites des résultats négatifs de principaux essais de phase III évaluant la SIRT chez les patients éligibles au Sorafenib (SARAH (62); SIRveNIB (63); SORAMIC (64)), 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 (65, 66). En effet, de même qu'il existe un lien entre la dose délivrée à la tumeur et les résultats oncologiques en terme de réponse et survie globale, il existe un lien entre dose délivrée au foie non tumoral et toxicité (67). Ainsi, dans l'étude randomisée multicentrique de phase 2 DOSISPHERE (68) s'intéressant aux CHC avec une lésion cible > 7 cm, accessibles à un traitement unilobaire et utilisant les microsphères de verre (Therasphere®), l'objectif d'une dose tumorale > 205 Gy (vs une dosimétrie standard de 120 ± 20 Gy) améliorerait le taux de réponse, le taux de résection secondaire et la survie globale (médiane de 26,6 vs. 10,7 mois, $p=0,0096$). De même, l'analyse rétrospective des résultats de SARAH en fonction de la dosimétrie reproduit des résultats similaires avec un seuil de 100 Gy (microsphères de résine, SIRsphere®) (69). Différents consensus internationaux de recommandation pour la dosimétrie personnalisée ont été édités (55,56). Avec le concept de dosimétrie personnalisée, l'activité prescrite est calculée pour offrir une dose suffisante à la tumeur (par exemple >205 Gy avec les microsphères de verre), tout en veillant à ce que la dose au foie normal ne soit pas excessive (<120 Gy par exemple avec les microsphères de verre). Ces objectifs dosimétriques doivent être adaptés au contexte clinique, à l'objectif curatif ou palliatif du traitement, aux différents types de microbilles utilisées, et aux structures pour lesquelles on souhaite évaluer la dose (volume perfusé, tumeur/foie non tumoral, etc...).

Dans les approches curatrices (ou de downstaging), un traitement segmentaire (« segmentectomie radique ») permet de délivrer des doses d'irradiation beaucoup plus élevées au segment traité (et donc aux tumeurs) en toute sécurité du fait d'une épargne importante du parenchyme non tumoral (70–72). Un traitement lobaire à type de « lobectomie radique », où la dose délivrée au lobe est augmentée de façon plus ou moins importante peut également être utilisé (sous réserve d'une réserve hépatique suffisante). Lorsque la réserve hépatique est faible il est nécessaire d'évaluer la dose au foie non tumoral traité et la dose au foie sain total pour rester dans les niveaux de dose maximale tolérée.

Q2.1.4 Une dosimétrie post-thérapeutique après SIRT est-elle recommandée ?

La réalisation d'une imagerie et d'une dosimétrie post-SIRT est fortement recommandée par les experts internationaux (54). Premièrement, elle permet de vérifier le ciblage du traitement dans l'angiosome (le volume de foie perfusé) prévu. L'identification d'un échec technique avec absence de captation dans le parenchyme hépatique et dans les lésions cibles permet d'envisager rapidement des thérapies supplémentaires. Deuxièmement, cela permet de détecter toute activité extra-hépatique pouvant entraîner des complications graves afin d'engager les actions appropriées pour minimiser une éventuelle toxicité radio-induite. Enfin, la dosimétrie post-SIRT permet de vérifier et évaluer la concordance entre la dose planifiée et la dose délivrée. La dosimétrie post-SIRT peut également aider dans la planification de futurs traitements par microsphères.

La tomographie par émission de positons (TEP) et la tomographie par émission monophotonique (TEMP, ou SPECT en anglais) peuvent être utilisées pour l'imagerie post-procédurale afin d'étudier la distribution réelle des microsphères radioactives (73). Comme l'interaction du rayon bêta avec le tissu produit des photons de Bremsstrahlung, la TEMP permet d'obtenir une image des microsphères marquées à l'Yttrium-90 dans le foie. Cependant, l'utilité clinique de la TEMP est limitée en raison de sa faible résolution d'image. En revanche, la TEP permet d'obtenir des images avec une résolution spatiale plus élevée et un meilleur contraste (74). Cette technique d'imagerie doit être privilégiée pour une meilleure évaluation du dépôt intratumoral et éventuellement extra-hépatique des microsphères et donc une prédiction optimisée de la réponse tumorale et des complications éventuelles (75).

Q2.1.5 Chez les patients ayant bénéficié d'une SIRT, quels critères de réponse radiologique utiliser ?

Un suivi clinique, biologique et radiologique doit être effectué pour surveiller la réponse de la tumeur au traitement et pour identifier toute toxicité. L'évaluation clinique et biologique des effets secondaires est généralement effectuée 1 à 2 mois après la SIRT. La première évaluation par imagerie de la réponse tumorale est habituellement effectuée environ 6 semaines après la SIRT, puis tous les 2 à 3 mois. La « réponse au traitement » cliniquement pertinente, et donc la technique d'imagerie la plus appropriée, sont définies différemment selon le type d'atteinte tumorale et l'objectif du traitement par SIRT (54).

Contrairement au CHC traité par CE, le CHC traité par SIRT présente une diminution lente de sa taille tumorale et de son volume. Par conséquent, sur l'imagerie de suivi précoce (1 à 3 mois après SIRT), un rehaussement tumoral persistant sans réduction de taille (maladie stable selon les critères modifiés d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides [mRECIST]) est assez courant, mais ne traduit pas une insuffisance de traitement (76-78). De même, une augmentation paradoxale de la taille de la tumeur peut être observée dans la phase initiale en raison de la nécrose et de l'œdème, elle est observée jusqu'à 36 % des lésions durant le 1er mois. Par conséquent, l'évaluation de la réponse tumorale ne devrait pas être effectuée avant 3 mois minimum. Bien que la diminution de la taille de la tumeur soit rassurante, l'absence d'augmentation dans le temps est un signe positif, et peut être considéré comme le reflet d'une réponse clinique, car l'histoire naturelle de la tumeur est la poursuite de la croissance tumorale. Un rehaussement annulaire péri tumoral peut persister pendant plusieurs mois, imitant une récurrence marginale ou une tumeur résiduelle périphérique. Ce rehaussement péri tumoral correspond à du tissu inflammatoire associé à une pseudo capsule fibreuse. Ce rehaussement annulaire présente généralement un aspect circonférentiel d'épaisseur régulière sans élimination dans les phases veineuses portale et tardive, alors qu'une récurrence marginale présente un rehaussement nodulaire avec élimination. La disparition complète du

rehaussement tumoral peut prendre plusieurs mois post SIRT, et un simple suivi peut être réalisé chez ces patients, sans traitement supplémentaire pendant 1 an, à moins que les marqueurs tumoraux ne montrent un rebond ou que de nouvelles lésions ne soient observées sur l'imagerie.

La nécrose tumorale est visible lorsque la dose d'irradiation est élevée avec une destruction de la vascularisation tumorale. Mais la distribution inhomogène du traitement dans des lésions de grand volume rend l'interprétation radiologique difficile. La nécrose et la disparition rapide du rehaussement tumoral peut se voir rapidement, dans les 3 mois post-SIRT, chez les patients traités par une approche de segmentectomie radique. Les marqueurs biologiques tumoraux peuvent être plus sensibles que les études d'imagerie dans la plupart des cas en termes d'évaluation de la réponse tumorale précoce (3-6 mois). Cependant, il faut être prudent dans l'interprétation des marqueurs tumoraux car les patients ayant des niveaux normaux d'alpha-fœtoprotéine (AFP) au bilan initial peuvent présenter une légère élévation de l'AFP à environ 30-100 ng/mL au début de la période de suivi en raison des lésions hépatiques causées par la SIRT.

Les critères de réponse purement basés sur la taille de la lésion (tels que RECIST) ne tiennent pas compte de la nécrose et de la diminution de la perfusion observées après un traitement ablatif local et ont montré une faible corrélation avec les autres critères de réponse ou la survie chez les patients atteints de CHC. Les critères RECIST modifiés (mRECIST) s'appuient sur l'évaluation de la taille de la tumeur viable et ont montré leur supériorité dans l'évaluation de la réponse chez les patients atteints de CHC soumis à un traitement local et doivent donc être utilisés (79).

En cas de lésion traitée correctement (ciblage complet, dosimétrie satisfaisante, imagerie/dosimétrie post thérapeutique concordante), il est préférable d'attendre jusqu'à 3-6 mois pour juger de l'efficacité du traitement et avant de prendre la décision de retraiter, le meilleur signe de progression étant l'apparition de nouvelles lésions péri tumorales ou à distance dans le foie. En cas de lésion non traitée ou avec un ciblage incomplet sur l'imagerie post-thérapeutique, un délai minimum de 4-6 semaines est habituellement recommandé entre les 2 SIRTs.

Les données disponibles sur la faisabilité d'un retraitement par SIRT pour une maladie résiduelle ou en récurrence sont limitées (80–82). D'après la littérature publiée, le retraitement par SIRT est faisable, a un profil de toxicité acceptable et peut être envisagé, en particulier chez les patients qui ont répondu au premier traitement par SIRT. Les indications et contre-indications décrites pour le traitement primaire doivent être utilisées pour la sélection. Toutefois, il convient d'être prudent, car la plupart des études portent sur des échantillons de petite taille et/ou hétérogènes. Aucune donnée n'a encore été publiée sur des traitements répétés avec une dosimétrie personnalisée. Les doses cumulées absorbées par le parenchyme hépatique non tumoral doivent être évaluées à tout moment.

Q2.2 Quelle place pour SIRT ?

Q2.2.1 La SIRT peut-elle être recommandée dans les CHC avec thrombose porte et sans métastases extra-hépatiques ?

Etudes sans dosimétrie personnalisée et meilleure sélection des patients.

Différentes études prospectives ont été réalisées sans dosimétrie personnalisée et sans critère de non traitement basé sur la simulation (ciblage tumoral et de la thrombose).

Les premières études prospectives réalisées chez des populations peu sélectionnées de patients rapportaient des médianes de survie globale relativement faibles :

- La médiane était de 10 mois dans l'étude de Hilgard et al. ayant inclus 33 patients avec thrombose porte, dont 36 % de thromboses tronculaires, ainsi qu'une proportion importante de Child Pugh B (22 %) (83).
- Elle était de 10,2 mois pour les thromboses lobaires (n= 25) et de 4,5 mois pour les thromboses tronculaires (n=25) dans l'étude de Kulik et al. (84).

Il en est de même pour les 3 essais de phase III randomisés SIRT vs. sorafenib qui se sont révélés négatifs :

- Dans l'essai français SARAH, chez 467 patients inclus dont 56 % avec thrombose porte (et 34 % de thromboses porte tronculaires), la survie globale médiane était de 8 mois dans le bras SIRT contre 9,9 mois pour le bras Sorafenib, (HR = 1,15 (IC 95 % : 0,94-1,41) ; p = 0,18) (62).
- Dans l'essai asiatique SIRveNIB, avec 360 patients inclus dont 47 % de patients BCLC-C, la survie globale était de 8,8 mois dans le groupe SIRT vs. 10,0 mois dans le bras sorafenib (HR=1,1 ; (IC 95 % CI : 0,9 -1,4) ; p = 0,36) (63).
- Dans l'essai européen SORAMIC, avec 424 patients inclus dont 43 % avec thrombose porte, la médiane de survie globale était de 12,1 mois dans le bras SIRT + sorafenib et de 11,5 mois dans le bras sorafenib seul (HR=1,01 ; (IC 95 % : 0,81-1,25); p=0,9529) (64).

L'ensemble de ces études a cependant permis :

- D'améliorer l'identification des bons et des mauvais candidats,
- De mettre en évidence dans les 3 essais contrôlés randomisés (RCT) un taux de non-traitement inacceptable dans le bras SIRT (20 à 28 %), lié en partie à la mise en évidence fréquente de contre-indication de la SIRT (shunt pulmonaire excessif ou digestif) posant question sur le bienfondé d'avoir proposé la randomisation avant la simulation et l'identification des contre-indications de la SIRT, en raison de leur fréquence élevée dans cette population de CHC avancés
- La mise en place d'études chez des patients mieux sélectionnés avec la mise en évidence de médianes de survie entre 13 et 17 mois

Dans le CHC non métastatique avec thrombose porte chez des patients mieux sélectionnés, toujours sans dosimétrie personnalisée, deux études prospectives sont concordantes et ont retrouvé des survies médianes intéressantes (13 à 17 mois) en particulier pour les patients Child Pugh A et sans ou avec faible proportion de thrombose tronculaire :

- La médiane de survie globale est de 13 mois (IC95 % : 4,4-22) dans l'étude de phase 2 de Kokabi et al., chez 30 patients, avec 67 % de patients Child Pugh A, seulement 20 % de thrombose tronculaire, et une maladie bilobaire dans seulement 37 % des cas (85).
- Elle est également de 13 mois dans l'étude de phase 2 de Mazzaferro et al., chez 35 patients bien sélectionnés, 83 % Child A, thrombose tronculaire/mésentérique dans seulement 17 % des cas, et maladie uni-lobaire dans 94 % des cas. La survie médiane atteint 17 mois (IC95 % 13-21) pour les thromboses n'atteignant pas le tronc (86).

La méta-analyse de Jia et al., réalisée en 2016 ayant inclus 14 études (dont 13 sans dosimétrie personnalisée) et 722 patients, retrouve une survie globale de 9,7 mois pour la population globale, 12,1 mois pour les patients Child Pugh A (vs 6,1 mois pour les Child Pugh B) et 13,4 mois pour les thromboses lobaires (6,1 mois pour les tronculaires) (87).

Etudes avec dosimétrie personnalisée et meilleure sélection des patients.

Les études avec dosimétrie personnalisés et meilleure sélection des patients (Child-Pugh A, absence d'ascite radiologique, bilirubine $<35\mu\text{mol/l}$, peu de thrombose tumorale tronculaire, $<50\%$ d'envahissement tumoral), incluant une sélection des patients sur les données de simulation (dosimétrie/ciblage tumeur et ciblage thrombose), sont concordantes, ont attesté de résultats cliniques très intéressants (taux de réponse, médiane de survie globale >20 mois), et ont permis de relancer l'intérêt de la SIRT dans les CHC localement avancés :

- Dans l'étude observationnelle de Spreafico et al. chez 120 patients avec thrombose porte, avec une approche de dosimétrie personnalisée basée sur la dose « maximale » délivrable au foie sain, la médiane de survie globale à long terme était de 14,1 mois. Un score pronostique a été proposé en se basant sur le taux de bilirubine ($<$ ou $>1,2\text{mg/dL}$), le siège de la thrombose, et l'envahissement tumoral ($<$ ou $>50\%$) ; la médiane de survie était de 32 mois pour la classe à bon pronostic (thrombose segmentaire, bilirubine $<1.2\text{mg/dL}$ et $<50\%$ d'envahissement), 14,9 mois pour les pronostics intermédiaires et 7,8 mois pour les mauvais pronostics ($p<0,0001$) (88).
- Une étude observationnelle chez 41 patients avec thrombose avec une dosimétrie personnalisée basée sur une dose tumoricide à dépasser (205 Gy pour les microbilles de verre) a permis d'identifier, sur la simulation de traitement, un groupe de patients bons candidats (dose tumorale et ciblage de la thrombose tout deux satisfaisants) et un groupe de mauvais candidats (dose tumorale insuffisante et /ou mauvais ciblage de la thrombose) avec une médiane de survie globale de 20,9 mois (IC95 % : 12-25,1) pour les bons candidats et de seulement 4,3 mois (IC95 % : 3,7-5) pour les mauvais candidats représentant 12 % de la population ($p<0,0001$) (89).
- L'étude rétrospective comparative chez des patients appariés traités par SIRT avec dosimétrie personnalisée basée sur la dose tumoricide à dépasser ($n=24$) ou sorafenib ($n=24$) de Edeline et al. a mis en évidence une amélioration de la survie globale avec la SIRT, 26,2 mois (IC95 % : 13.1-NA) vs 8,7 mois (IC95 % : 5.2-21.6) pour le sorafenib, à la limite de la significativité ($p=0,054$) (90).
- Enfin dans la RCT DOSISPHERE 01 a comparé dosimétrie personnalisée (basée sur la dose tumoricide de 205 Gy, 250-300 Gy si possible avec les microbilles de verre) et dosimétrie standard (120 Gy au lobe traité) chez 60 patients (31 dans le bras dosimétrie personnalisée, 29 dans le bras dosimétrie standard) ayant des lésions très volumineuses (moyenne 10,5cm), mais avec la possibilité d'épargner au moins 30 % du parenchyme hépatique de toute irradiation, et avec un envahissement portal fréquent (68 %) (68). Pour la population globale, le taux de réponse objective était de 71 % dans le bras dosimétrie personnalisée contre 36 % pour le bras dosimétrie standard ($p=0,0074$), et la survie globale en intention de traiter est de 26,6 mois (IC95 % : 11,7-NA) dans le bras dosimétrie personnalisée vs 10,7mois (IC95 % : 6-16.8) pour le bras dosimétrie standard, (HR=0.22 ; IC95 % : 0,21-0,82 ; $p=0,0096$). Pour les patients avec thromboses portales tumorales, la survie globale en intention de traiter était de 22,9 mois (IC95 % : 9,1-NA) dans le bras dosimétrie personnalisée vs 9,5 mois (IC95 % : 5,3-17,6) pour le bras dosimétrie standard, HR=0.39 (IC95 % : 0,17-0,92), $p=0,023$. Enfin une relation dose effet forte est démontrée pour le seuil de dose tumoricide ≥ 205 Gy (microbilles de verre) avec une survie globale médiane de 26,6 mois (IC95 % : 13,5-NA) pour une dose 205 Gy vs 7,1 mois (IC95 % : 4,6-14,8) mois pour une dose <205 Gy, HR =0,33 (IC95 % : 0,15-0,71), $p=0,0029$. Les résultats de cette étude comparative randomisée, en particulier sur la survie globale en intention de traiter ont permis de remettre en question les résultats des 3 RCT dans lesquelles il n'y avait pas de dosimétrie personnalisée. A noter que cette étude initialement prévue sur 259 patients a été stoppée par anticipation en raison de la positivité du critère de jugement principal sur l'analyse intermédiaire pré-planifiée.

Remarques

La possibilité de downstager des CHC avec thrombose porte a été rapporté dans 3 petites séries observationnelles et conduisent de façon concordante à un taux de survie à 5 ans > 50 %, dont 2 où le taux de downstaging est rapporté également concordantes sur ce point (29 à 35 %) :

- Sur une série prospective de 17 patients avec thrombose porte (tronculaire exclues), traité par SIRT, 5 (29 %) ont été transplantés après réponse complète maintenue au moins 6 mois. La survie globale à 5 ans était significativement augmentée pour les patients transplantés, 60 %, contre 0 % pour les non transplantés (p=0,03) (91).
- Dans la série rétrospective de Meerun et al. chez 17 patients réséquée après SIRT avec dosimétrie personnalisée se basant sur la dose tumoricide à dépasser, sur des grosses lésions et 78 % avec invasion portale, la médiane de survie est de 61,8 mois (IC95 % : 64,1-NR) (92).
- Dans l'analyse de survie à long terme de DOSISPHERE-01 où 10 patients (ie 35 %) des patients traités dans le bras dosimétrie personnalisée ont été secondairement réséqués contre 1 (ie 3.5 %) du bras dosimétrie standard, le taux de survie à 5 ans est de 53 % chez les patients secondairement réséqués, contre 2.5 % chez les patients non réséqués (p=0.0002) (93).

La population des patients avec thrombose porte accessible à la SIRT implique que les patients ne présentent pas de métastase extra-hépatique, contrairement aux essais de thérapie systémique. En outre, les résultats des traitements systémiques ne sont pas rapportés pour cette population particulière de patients (sont présentés, quand ils le sont, les résultats « thrombose + » et « thrombose et/ou métastase + » mais pas les résultats « thrombose + et métastases - »). A titre indicatif, sur une population de fait difficilement comparable, dans l'étude IMBbrave 150, la médiane de survie globale pour les patients avec thrombose porte (quel que soit leur statuts métastatique) est de 14,7 mois (94).

Les discussions entre experts et dans les groupes coopérateurs concernant les essais comparatifs concluent qu'il n'est plus possible aujourd'hui de concevoir un essai randomisé SIRT + traitement systémique vs. traitement systémique seul. En effet, dans la mesure où la randomisation devrait intervenir après la simulation de tous les patients, pour éliminer les contre-indications à la SIRT (shunt pulmonaire excessif et digestif) et sélectionner les bons candidats, une perte de chance serait observée chez les patients randomisés dans le bras traitement systémique seul.

Q2.2.2 La SIRT peut-elle être recommandée dans le CHC BCLC 0/A chez les patients avec tumeur non résécable, non ablatable ?

La segmentectomie radique est une approche à intention curative qui peut être proposée en SIRT pour des lésions touchant un ou deux segments maximum en maximisant la dose délivrée au segment, entraînant un taux de réponse très élevé (i.e. 81 %) sur des lésions de taille limitée, sans toxicité sévère (70). L'étude prospective de phase 2 de Kim et al., confirme chez 29 patients un taux de réponse très élevé de 100 %, dont 83 % de réponse complète, sur des lésions ≤ 3cm (95). Dans l'étude rétrospective de Lewandowski et al. réalisée chez 70 patients traités de façon exclusive par SIRT avec segmentectomie radique (contre-indication opératoire) la survie sans progression était de 2,4 ans (IC95 % : 2,1-5,7) et la survie médiane globale de 6,7 ans (IC95 % : 3,1-6,7), avec une taille médiane des lésions à 2,6cm (71). La large étude rétrospective multicentrique LEGACY (72) réalisée chez 162 patients avec lésion unique ≤8 cm (taille médiane 2,3cm) traités en première intention par SIRT avec une

approche curatrice de segmentectomie radicale a mis en évidence une survie sans progression à 24 mois de 78 %. Le taux de survie globale à 3 ans est de 86,6 % (IC 95 % : 89,5-97,5), voisin des résultats obtenus après chirurgie. Chez les 45 patients secondairement résectionnés ou transplantés, le taux de survie à 3 ans était de 92,8 % (IC 95 % : 74,2-98,2).

Une relation dose/réponse histologique a été mise en évidence dans les 3 études ayant analysé ce paramètre avec les microbilles de verres. Un taux de réponse histologique complète de 67 % a été retrouvé dans une première étude chez 33 patients transplantés après SIRT si la dose au segment dépassait 190Gy contre 26 % si elle était inférieure à 190 Gy ($p=0,03$) pour des lésions de taille médiane de 2,6 cm (96). Dans une seconde étude, également chez 33 patients (taille médiane des lésions de 2,3cm), le taux de réponse histologique complet était de 53 % pour une dose >190 Gy vs 0 % pour une dose <190 Gy ($p=0,028$) (97). Enfin dans la dernière étude portant sur les 45 patients de l'étude LEGACY qui ont été secondairement opérés, le taux de réponse histologique complète était de 86 % pour une dose > 190 Gy vs 65 % pour une dose < 190 Gy ($p=0,0001$) (98). Cette étude a mis en évidence que maximiser la dose au segment en dépassant une dose de 400 Gy entraînait 100 % de réponse histologique complète.

Q2.2.3 Chez les patients avec un projet curatif, candidats à une chimioembolisation et une SIRT, quelle approche privilégier ?

Comme discuté dans la partie « traitements curatifs », la stratégie séquentielle CE intra-artérielle suivie d'une embolisation portale augmenterait le gain d'hypertrophie du foie controlatéral et apporterait une meilleure survie sans récurrence comparé à une embolisation portale seule dans des séries rétrospectives. Récemment, l'utilisation de la SIRT associant dans le même temps un contrôle tumoral à une méthode d'hypertrophie du foie controlatéral pour les tumeurs nécessitant une hépatectomie majeure a montré des résultats intéressants. Peuvent donc se discuter une stratégie de type « CE – embolisation portale – résection » ou « SIRT – résection ». Les 2 approches sont valides mais on peut noter que : la 1^{ère} implique 3 procédures, dont 2 sous anesthésie générale ; la SIRT est en général mieux tolérée que la CE. La SIRT permet de traiter la tumeur (contrôle tumoral, voire downstaging/downsizing) et d'hypertrophier le foie restant, mais sur plusieurs mois. Cet élément temporel est vu par certains comme un inconvénient, par d'autres comme un avantage car il permet via le test-of-time de sélectionner des bons candidats pour la chirurgie. Enfin la SIRT, comme mentionné précédemment, via sa phase de work-up, permet de sélectionner les bons candidats et de prédire l'efficacité de la SIRT. La CE n'a pas ces avantages, et a même l'inconvénient d'abimer les artères (tant par l'effet de la drogue, que celui de l'embolisation) ce qui peut rendre impossible tout traitement ultérieur par voie intra-artérielle.

Il est donc important pour aider au choix de la stratégie, de discuter les études comparatives SIRT vs. CE. Deux études randomisées (99,100) ayant comparé SIRT vs CE sont concordantes sur une amélioration significative de la survie sans progression avec un effet important ($HR<0,5$), l'une d'elle est très positive également sur le survie globale ($HR<0,5$).

- La première étude (100) d'effectif relativement restreint a comparé SIRT ($n=24$) et CE ($n=21$) dans une population comportant 78 % de patients BCLC A et 22 % de BCLC B. Les patients étaient dans une approche à visée curative soit en attente de transplantation (71 % des patients du bras SIRT et 91 % des patients du bras CE étaient dans les critères de Milan) soit de downstaging vers la transplantation (aucun n'était potentiellement éligible à une résection ou ablation). Dans le bras SIRT, 54 % des patients ont été transplantés, contre 33 % dans le bras CE. La survie sans progression médiane est non atteinte à 26 mois dans le bras SIRT vs 6,8 mois

pour la CE (HR= 0,122 ; IC 95 % : 0,023-0,56 ; p=0,007). La survie globale, censurée à la date de la transplantation, était similaire dans les deux bras (18,6 mois après RE et 17,7 mois après CE). Non censuré à la date de chirurgie, il y a une tendance à une amélioration de la survie globale avec la SIRT, 53,5 mois, en comparaison la CE, 25,3 mois. La non-significativité était possiblement en rapport avec l'effectif limité de cette étude (101).

- La seconde étude (99) d'effectif plus important, et comparable à ceux des 2 RCT qui ont assis la place de la CE (6,7), a comparé SIRT (n=38) et CE par DC-Beads (n=34) dans une population un peu plus avancée, comportant 15 % de patients BCLC-A et 85 % de BCLC-B. Aucun des patients inclus n'était un potentiel candidat à une transplantation, une résection ou une ablation. Cette étude a été stoppée dès son analyse intermédiaire pré-planifiée (initialement prévue sur 136 patients) en raison de la positivité de son objectif principal d'amélioration de la survie sans progression. La survie sans progression était, en intention de traiter, de 17,1 mois dans le bras SIRT contre 9,5 mois dans le bras CE-DCBeads (HR=0,36 ; IC 95 % : 0,18-0,70 ; p=0,02). Malgré un arrêt anticipé de l'étude, une amélioration forte et significative de la survie globale était également retrouvée en intention de traiter (comme en per-protocole) : 27,6 mois dans le bras SIRT contre 15,6 mois dans le bras DCBeads (HR=0,49 ; IC 95 % : 0,28-0,87 ; p=0,01). Cependant le bénéfice en termes de survie globale est probablement principalement dû aux patients qui ont pu être downstagés et transplantés (33 % dans le bras SIRT, vs. 10 % dans le bras CE), la survie globale censurée à la date d'une éventuelle transplantation, pour le sous-groupe des patients BCLC-B, perdant sa significativité (23,6 mois vs. 15,6 mois, p=0,06).

Il faut noter la présence de 2 autres études randomisées de faibles effectifs ayant comparé SIRT vs. CE. L'étude de Kolligs et al. (102) a randomisé 28 patients (13 dans le groupe SIRT, et 15 dans le groupe CE) avec pour objectif principal de comparer la tolérance et la qualité de vie entre les 2 groupes. L'étude conclut à l'absence de différence significative entre SIRT et CE. Dans cette étude, le taux de réponse objective RECIST était 30,8 % avec la SIRT contre 13,3 % avec la CE avec des taux de contrôle de la maladie respectivement de 76,9 % et 73,3 % pour la SIRT et la CE. Une 2ème étude publiée par Pitton et al. en 2015 (103) a randomisé 24 patients entre SIRT (n=12) et CE (n=12). Les auteurs présentent cet essai comme pilote (hypothèses statistiques difficiles en raison de l'absence de données dans la littérature). La survie sans progression était l'objectif principal de l'essai qui s'avère négatif (180 jours pour le groupe SIRT vs. 216 jours pour le groupe CE, P=0,62), de même que l'objectif secondaire de survie globale (592 jours pour le groupe SIRT vs. 788 pour le groupe CE, P=0,93). D'un point de vue méthodologique pour ces 2 études « négatives », le très faible effectif dans chaque groupe et l'absence de différence significative pour le critère principal ne permettent pas de tirer de conclusion pour des raisons de puissance statistique.

Trois études comparatives rétrospectives SIRT vs CE sont concordantes sur une amélioration significative de la survie sans progression avec un effet important.

- Dans une première étude (104), 86 patients de la classification UNOS T3 ont été traités par SIRT (n= 43) ou CE (n=43) avec un objectif de downstaging vers la transplantation. La survie sans progression était de 33,3 mois (IC95 % : 17,8-33,8) pour la SIRT contre 12,8 mois (IC95 % : 7,9-19,6) pour la CE (p=0,005). La survie globale, non censurée à la date d'une éventuelle chirurgie était de 41,6 mois (IC95 % : 26,9-NA) pour la SIRT contre 19,2 mois (IC95 % : 17,4-26,5) pour la CE (p=0,008).
- Dans une seconde étude (105), 178 patients ont été traités par CE (= 77) ou SIRT (n=101). Après correction par score de propension, la CE présentait un surrisque de progression par rapport à la SIRT, HR= 2 ; IC95 % : 1,30-3,08 ; p=0,002). Une tendance à un surrisque de mortalité était également présent pour la CE (HR = 1,83 ; IC95 % : 0,97-3,48 ; p=0,064).
- Dans la dernière étude observationnelle (106), comparant, après application d'un score de propension, 76

patients traités par SIRT (n=38) ou CE (n=38), pour des tumeurs uniques < 3cm, le taux de réponse complète était significativement plus élevé pour la SIRT (92,1 % pour la SIRT vs 52.6 % pour la CE ; p=0,005), et le temps jusqu'à un nouveau traitement (autre que SIRT ou CE) était également plus long après la SIRT (812 jours (IC95 % : 363-812) contre 161 jours (IC95 % : 76-350) pour la CE (HR=0,21; p<0,001)), mais il n'y avait pas de différence pour la survie globale.

Remarque :

- L'étude randomisée contrôlée fortement positive sur la survie globale de Dhondt et al. avait été stoppée par anticipation dès son analyse intermédiaire pré-planifiée en raison de la forte positivité (HR= 0.36 ; IC95 % : 0,18-0,70, p=0.002) de son objectif principal, la survie sans progression (99).



RECOMMANDATIONS

Question 1 : La chimioembolisation : place et techniques

Q1.1 Quelle(s) technique(s) de chimioembolisation ?

Q1.1.1 : Quelle sélectivité pour la chimioembolisation ?

R.1.1.1 - Il est probablement recommandé de réaliser une chimioembolisation de manière super sélective. Cela nécessite de cathétériser le ou les vaisseaux nourriciers de la/les tumeurs aussi distalement que possible, ce qui rend indispensable l'utilisation d'un microcathéter. (**Grade 2+**)

Q1.1.2 : Doit-on utiliser des microsphères chargées ou une chimioembolisation conventionnelle (ie, lipiodolée) ?

R 1.1.2 - Il n'est probablement pas recommandé de privilégier la chimio embolisation avec particules chargées par rapport à la chimio embolisation conventionnelle (aussi appelée chimioembolisation lipiodolée) (**Grade 2-**).

Q1.1.3 : Doit-on faire une embolisation seule ou une chimioembolisation ?

R 1.1.3 - Il est probablement recommandé de pratiquer la chimioembolisation plutôt que l'embolisation seule (**Avis d'expert**).

Q1.1.4 : Quelle modalité de guidage pour la chimioembolisation ?

R.1.1.4. - Il est recommandé d'utiliser une technique d'imagerie «3D » (de type Cone Beam CT ou Angio-CT) per-procédure pour guider le cathétérisme lors d'un traitement intra-artériel, et si possible des logiciels d'assistance à la navigation endovasculaire (**Avis d'expert**)

Q1.1.5: Faut-il réaliser une imagerie post-chimioembolisation immédiate et laquelle ?

R.1.1.5. - Il est recommandé de faire une imagerie 3D (CBCT, scanner ou IRM) immédiatement post-chimioembolisation pour objectiver le territoire réellement traité et faciliter le suivi ultérieur.
(**Avis d'expert**)

Q1.2 Quelle place de la chimioembolisation ?

Q1.2.1 Comment sélectionner les patients pour une chimioembolisation ?

R1.2.1 - Il n'est pas recommandé de pratiquer une chimioembolisation si Child-Pugh >B7, ascite clinique, ALBI 3 ou PS-ECOG >1 (**Avis d'expert**)

Q1.2.2 : Quand faut-il arrêter de traiter par chimioembolisation ?

R1.2.2 - Il est recommandé d'arrêter de traiter par chimioembolisation en cas de : absence de réponse objective radiologique dans le territoire traité après 2 cures consécutives, apparition d'un nouveau CHC dans un territoire anatomique traité depuis moins de 3 mois, apparition d'une invasion macrovasculaire ou d'une métastase extra-hépatique ; détérioration de la fonction hépatique. (**Avis d'expert**)

Q1.2.3 : Peut-on traiter par chimioembolisation un CHC avec invasion porte ?

R1.2.3 - Il n'est probablement pas recommandé de pratiquer une CE seule comme traitement d'un CHC avec thrombose porte tumorale, y compris vp1/2 (**Grade 2-**)

Q1.2.4 : Les CHC BCLC-B3 (diffus, infiltrants, envahissement bilobaire extensif) doivent-ils être traités par chimioembolisation ou par un traitement systémique ?

R1.2.4 - Le choix entre traitement intra-artériel et traitement systémique dans les BCLC-B3 (diffus, infiltrants, avec envahissement bilobaire extensif) doit être discuté en RCP de recours, faute de données comparatives dans la littérature (**Avis d'expert**)

Question 2: La radiothérapie interne sélective (SIRT) : place et techniques

Q2.1 Quelle technique de SIRT ?

Q2.1.1 La phase de simulation de la SIRT est-elle recommandée ?

R2.1.1.1 - Il est recommandé de réaliser la simulation (angiographie et scintigraphie ^{99m}Tc-MAA) de la SIRT pour la sélection des patients (**Grade 1+**)

R2.1.1.2 - Il est recommandé de valider en RCP lors de la proposition de SIRT, une alternative thérapeutique en cas de phase « simulation » non satisfaisante (shunt, ciblage incomplet, réserve hépatique insuffisante) (**Avis d'expert**)

Q2.1.2 Quels sont les critères de sélection et les contre-indications pour les patients candidats à la SIRT ?

R2.1.2.1 - Il n'est pas recommandé de proposer une SIRT pour les patients ayant un score de Child-Pugh > 7, ou une hyperbilirubinémie > 35 µmol/L (à prédominance conjuguée), ou avec ascite (même si uniquement radiologique), ou un envahissement hépatique majeur, ou avec altération de l'état général (ECOG>1) ou présentant des lésions secondaires extra-hépatiques ou ayant reçu plus de 2 chimioembolisations dans le territoire à traiter par SIRT. (**Avis d'expert**)

R2.1.2.2 - Il n'est probablement pas recommandé de faire une SIRT si la simulation met en évidence un mauvais ciblage tumoral (y compris de la thrombose tumorale si présente), ou une dosimétrie tumorale insuffisante (**Grade 2-**)

Q2.1.3 La SIRT peut-elle être réalisée sans dosimétrie personnalisée ?

R2.1.3 - Il est recommandé de faire la SIRT avec une dosimétrie personnalisée (**Grade 1+**)

Q2.1.4 Une dosimétrie post-thérapeutique après SIRT est-elle recommandée ?

R2.1.4 - Il est recommandé de faire une dosimétrie post-thérapeutique après SIRT (afin de s'assurer le bon ciblage tumoral et de faciliter le suivi) (**Avis d'expert**)

Q2.1.5 Chez les patients ayant bénéficié d'une SIRT, quels critères de réponse radiologique utiliser ?

R2.1.5.1 - Il est recommandé d'évaluer la réponse tumorale en imagerie en coupe à 3 mois et 6 mois post SIRT (**Avis d'expert**)

R2.1.5.2 - Il est recommandé d'utiliser les critères mRECIST pour l'évaluation post-thérapeutique après SIRT (**Avis d'expert**)

R2.1.5.3 - Il est recommandé de réaliser une imagerie en coupe et un bilan biologique hépatique à 6 semaines pour s'assurer de l'absence de progression rapide (en particulier en dehors du territoire traité) et pour évaluer la toxicité, en particulier le REILD (**Avis d'expert**)

Q2.2 Quelle place de la SIRT ?

Q2.2.1 La SIRT peut-elle être recommandée dans les CHC avec thrombose porte et sans métastases extra-hépatiques ?

R. 2.2.1.1 - La SIRT avec dosimétrie personnalisée est recommandée (éventuellement avec objectif de downstaging) chez les patients avec thrombose porte vp1/vp2/vp3 avec une maladie unilatérale et une réserve hépatique suffisante si la simulation de traitement est satisfaisante. (**Grade 2+**)

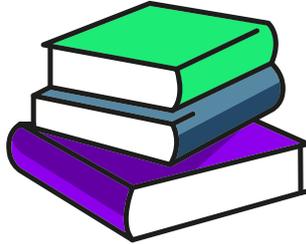
R. 2.2.1.2 - Il n'est pas recommandé de faire une SIRT chez les patients avec thrombose porte tronculaire étendue (ie., vp4) ou une maladie bilobaire. (**Avis d'expert**)

Q2.2.2 La SIRT peut-elle être recommandée dans le CHC BCLC 0/A chez les patients avec tumeur non résécable, non ablatable ?

R.2.2.2 - La SIRT est une alternative à discuter dans le CHC BCLC 0/A chez les patients avec tumeur non résécable, non ablatable (**Avis d'expert**).

Q2.2.3 Chez les patients avec un projet curatif, candidats à une chimioembolisation et une SIRT, quelle approche privilégier ?

R.2.2.3 - Chez les patients avec un projet potentiellement curatif, il est probablement recommandé de les traiter par SIRT plutôt que par chimioembolisation dans un but de traitement d'induction (réduction tumorale et hypertrophie controlatérale) avant résection ou de traitement d'attente avant transplantation (**Grade 2+**)



BIBLIOGRAPHIE

1. Golfieri R, Cappelli A, Cucchetti A, Piscaglia F, Carpenzano M, Peri E, et al. Efficacy of selective transarterial chemoembolization in inducing tumor necrosis in small (<5 cm) hepatoCEular carcinomas. *Hepatology*. 2011;53:1580–1589.
2. Ikeda M, Arai Y, Park SJ, Takeuchi Y, Anai H, Kim JK, et al. Prospective study of transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatoCEular carcinoma: an Asian cooperative study between Japan and Korea. *J Vasc Interv Radiol*. 2013;24:490–500.
3. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatoCEular carcinoma. *Br J Cancer*. 2014;111:255–264.
4. Bouvier A, Ozenne V, Aubé C, Boursier J, Vullierme MP, Thouveny F, et al. Transarterial chemoembolisation: effect of selectivity on tolerance, tumour response and survival. *Eur Radiol*. 2011;21:1719–1726.
5. Miyayama S. Ultrasselective conventional transarterial chemoembolization: When and how? *Clin Mol Hepatol*. 2019;25:344–353.
6. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatoCEular carcinoma: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2002;359:1734–1739.
7. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatoCEular carcinoma. *Hepatology*. 2002;35:1164–71.
8. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective Randomized Study of Doxorubicin-Eluting-Bead Embolization in the Treatment of HepatoCEular Carcinoma: Results of the PRECISION V Study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33:41–52.
9. Ikeda M, Arai Y, Inaba Y, Tanaka T, Sugawara S, Kodama Y, et al. Conventional or Drug-Eluting Beads? Randomized Controlled Study of Chemoembolization for HepatoCEular Carcinoma: JIVROSG-1302. *Liver Cancer*. 2022;11:440–450.
10. Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, Pomoni A, Dourakis S, Spyridopoulos T, et al. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatoCEular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33:541–51.
11. Meyer T, Kirkwood A, Roughton M, Beare S, Tsochatzis E, Yu D, et al. A randomised phase II/III trial of 3-weekly cisplatin-based sequential transarterial chemoembolisation vs embolisation alone for hepatoCEular carcinoma. *Br J Cancer*. 2013;108:1252–1259.
12. Brown KT, Do RK, Gonen M, Covey AM, Getrajdman GI, Sofocleous CT, et al. Randomized Trial of Hepatic Artery Embolization for HepatoCEular Carcinoma Using Doxorubicin-Eluting Microspheres Compared With Embolization With Microspheres Alone. *J Clin Oncol*. 2016;34:2046–53.
13. Shi M, Lu L-G, Fang W-Q, Guo R-P, Chen M-S, Li Y, et al. Roles played by chemolipiodolization and embolization in chemoembolization for hepatoCEular carcinoma: single-blind, randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:59–68.
14. Miyayama S, Yamashiro M, Hashimoto M, Hashimoto N, Ikuno M, Okumura K, et al. Comparison of local control in transcatheter arterial chemoembolization of hepatoCEular carcinoma ≤6 cm with or without intraprocedural monitoring of the embolized area using cone-beam computed tomography. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014;37:388–395.
15. Ronot M, Abdel-Rehim M, Hakimé A, Kuoch V, Roux M, Chiaradia M, et al. Cone-Beam CT Angiography for Determination of Tumor-Feeding Vessels During Chemoembolization of Liver Tumors: Comparison of Conventional and Dedicated-Software Analysis. *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27:32–38.

16. Miyayama S, Yamashiro M, Ikeda R, Matsumoto J, Ogawa N, Sakuragawa N. Usefulness of virtual parenchymal perfusion software visualizing embolized areas to determine optimal catheter position in superselective conventional transarterial chemoembolization for hepatoCEular carcinoma. *Hepatol Res.* 2021;51:313–322.
17. Chen C-S, Li F-K, Guo C-Y, Xiao J-C, Hu H-T, Cheng H-T, et al. Tumor vascularity and lipiodol deposition as early radiological markers for predicting risk of disease progression in patients with unresectable hepatoCEular carcinoma after transarterial chemoembolization. *Oncotarget.* 2016;7:7241–7252.
18. Oh JS, Chun HJ, Choi BG, Lee HG. Transarterial Chemoembolization with Drug-eluting Beads in HepatoCEular Carcinoma: Usefulness of Contrast Saturation Features on Cone-Beam Computed Tomography Imaging for Predicting Short-term Tumor Response. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* 2013;24:483–489.
19. Vitale A, Trevisani F, Farinati F, Cillo U. Treatment of HepatoCEular Carcinoma in the Precision Medicine Era: From Treatment Stage Migration to Therapeutic Hierarchy. *Hepatology.* 2020;72:2206–2218.
20. Cammà C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatoCEular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology.* 2002;224:47–54.
21. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatoCEular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology.* 2003;37:429–42.
22. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind J-FH. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatoCEular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology.* 2016;64:106–116.
23. European Association for the Study of the Liver. Electronic address easloffice easloffice eu, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatoCEular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69:182–236.
24. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fabrega J, Burrel M, Garcia-Criado A, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76:681–693.
25. Allard MA, Sebahg M, Ruiz A, Guettier C, Paule B, Vibert E, et al. Does pathological response after transarterial chemoembolization for hepatoCEular carcinoma in cirrhotic patients with cirrhosis predict outcome after liver resection or transplantation? *J Hepatol.* 2015;63:83–92.
26. Herber S, Biesterfeld S, Franz U, Schneider J, Thies J, Schuchmann M, et al. Correlation of multislice CT and histomorphology in HCC following CE: predictors of outcome. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008;31:768–777.
27. Kwan SW, Fidelman N, Ma E, Kerlan RK, Yao FY. Imaging predictors of the response to transarterial chemoembolization in patients with hepatoCEular carcinoma: a radiological-pathological correlation. *Liver Transpl.* 2012;18:727–736.
28. Miyayama S, Mitsui T, Zen Y, Sudo Y, Yamashiro M, Okuda M, et al. Histopathological findings after ultraselective transcatheter arterial chemoembolization for hepatoCEular carcinoma. *Hepatol Res.* 2009;39:374–381.
29. Kuroda C, Sakurai M, Monden M, Marukawa T, Hosoki T, Tokunaga K, et al. Limitation of transcatheter arterial chemoembolization using iodized oil for small hepatoCEular carcinoma. A study in resected cases. *Cancer.* 1991;67:81–86.
30. Hashimoto T, Nakamura H, Hori S, Tomoda K, Nakanishi K, Murakami T, et al. HepatoCEular carcinoma: efficacy of transcatheter oily chemoembolization in relation to macroscopic and microscopic patterns of tumor growth among 100 patients with partial hepatectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1995;18:82–86.
31. Sciarra A, Ronot M, Di Tommaso L, Raschioni C, Castera L, Belghiti J, et al. TRIP: a pathological score for transarterial chemoembolization resistance individualized prediction in hepatoCEular carcinoma. *Liver Int.* 2015;35:2466–2473.
32. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of liver function in patients with hepatoCEular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI Grade. *J Clin Oncol.* 2015;33:550–8.
33. Demirtas CO, D'Alessio A, Rimassa L, Sharma R, Pinato DJ. ALBI Grade: Evidence for an improved model for liver functional estimation in patients with hepatoCEular carcinoma. *JHEP Reports.* 2021;3:100347.
34. Zhong B-Y, Ni C-F, Ji J-S, Yin G-W, Chen L, Zhu H-D, et al. Nomogram and Artificial Neural Network for Prognostic Performance on the Albumin-Bilirubin Grade for HepatoCEular Carcinoma Undergoing Transarterial Chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2019;30:330–338.
35. Waked I, Berhane S, Toyoda H, Chan SL, Stern N, Palmer D, et al. Transarterial chemo-embolisation of hepatoCEular carcinoma: impact of liver function and vascular invasion. *Br J Cancer.* 2017;116:448–454.
36. Lee I-C, Hung Y-W, Liu C-A, Lee R-C, Su C-W, Huo T-I, et al. A new ALBI-based model to predict survival after transarterial chemoembolization for BCLC stage B hepatoCEular carcinoma. *Liver International.* 2019;39:1704–1712.
37. Ho S-Y, Hsu C-Y, Liu P-H, Lee R-C, Ko C-C, Huang Y-H, et al. Albumin-Bilirubin (ALBI) Grade-Based Nomogram for Patients with HepatoCEular Carcinoma Undergoing Transarterial Chemoembolization. *Dig Dis Sci.* 2021;66:1730–1738.
38. Nam JY, Choe AR, Sinn DH, Lee J-H, Kim HY, Yu SJ, et al. A differential risk assessment and decision model for Transarterial chemoembolization in hepatoCEular carcinoma based on hepatic function. *BMC Cancer.* 2020;20:504.

39. Ho S-Y, Liu P-H, Hsu C-Y, Hsia C-Y, Lee Y-H, Lee R-C, et al. Prognostic role of noninvasive liver reserve markers in patients with hepatoCEular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *PLoS One*. 2017;12:e0180408.
40. Mohammed MAA, Khalaf MH, Liang T, Wang DS, Lungren MP, Rosenberg J, et al. Albumin-Bilirubin Score: An Accurate Predictor of Hepatic Decompensation in High-Risk Patients Undergoing Transarterial Chemoembolization for HepatoCEular Carcinoma. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2018;29:1527-1534.e1.
41. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver D. Management of hepatoCEular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011;53:1020-2.
42. Kudo M, Matsui O, Izumi N, Kadoya M, Okusaka T, Miyayama S, et al. Transarterial chemoembolization failure/refractoriness: JSH-LCSGJ criteria 2014 update. *Oncology*. 2014;87 Suppl 1:22-31.
43. Arizumi T, Minami T, Chishina H, Kono M, Takita M, Yada N, et al. Time to Transcatheter Arterial Chemoembolization Refractoriness in Patients with HepatoCEular Carcinoma in Kinki Criteria Stages B1 and B2. *Dig Dis*. 2017;35:589-597.
44. Raoul J-L, Forner A, Bolondi L, Cheung TT, Kloeckner R, de Baere T. Updated use of CE for hepatoCEular carcinoma treatment: How and when to use it based on clinical evidence. *Cancer Treat Rev*. 2019;72:28-36.
45. Georgiades C, Geschwind J-F, Harrison N, Hines-Peralta A, Liapi E, Hong K, et al. Lack of response after initial chemoembolization for hepatoCEular carcinoma: does it predict failure of subsequent treatment? *Radiology*. 2012;265:115-123.
46. Chen S, Peng Z, Zhang Y, Chen M, Li J, Guo R, et al. Lack of Response to Transarterial Chemoembolization for Intermediate-Stage HepatoCEular Carcinoma: Abandon or Repeat? *Radiology*. 2021;298:680-692.
47. Labeur TA, Takkenberg RB, Klumpen H-J, van Delden OM. Reason of Discontinuation After Transarterial Chemoembolization Influences Survival in Patients with HepatoCEular Carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019;42:230-238.
48. Shuqun C, Mengchao W, Han C, Feng S, Jiahe Y, Guanghui D, et al. Tumor thrombus types influence the prognosis of hepatoCEular carcinoma with the tumor thrombi in the portal vein. *Hepatogastroenterology*. 2007;54:499-502.
49. Xiang X, Lau W-Y, Wu Z-Y, Zhao C, Ma Y-L, Xiang B-D, et al. Transarterial chemoembolization versus best supportive care for patients with hepatoCEular carcinoma with portal vein tumor thrombus—a multicenter study. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45:1460-1467.
50. Silva JP, Berger NG, Tsai S, Christians KK, Clarke CN, Mogal H, et al. Transarterial chemoembolization in hepatoCEular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *HPB*. 2017;19:659-666.
51. Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) HepatoCEular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis*. 2012;32:348-59.
52. Kudo M, Arizumi T, Ueshima K, Sakurai T, Kitano M, Nishida N. Subclassification of BCLC B Stage HepatoCEular Carcinoma and Treatment Strategies: Proposal of Modified Bolondi's Subclassification (Kinki Criteria). *Dig Dis*. 2015;33:751-758.
53. Arizumi T, Ueshima K, Iwanishi M, Minami T, Chishina H, Kono M, et al. Validation of Kinki Criteria, a Modified Substaging System, in Patients with Intermediate Stage HepatoCEular Carcinoma. *Dig Dis*. 2016;34:671-678.
54. Weber M, Lam M, Chiesa C, Konijnenberg M, Cremonesi M, Flamen P, et al. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49:1682-1699.
55. Salem R, Padia SA, Lam M, Chiesa C, Haste P, Sangro B, et al. Clinical, dosimetric, and reporting considerations for Y-90 glass microspheres in hepatoCEular carcinoma: updated 2022 recommendations from an international multidisciplinary working group. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50:328-343.
56. Levillain H, Bagni O, Deroose CM, Dieudonné A, Gnesin S, Grosser OS, et al. International recommendations for personalised selective internal radiation therapy of primary and metastatic liver diseases with yttrium-90 resin microspheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48:1570-1584.
57. Strigari L, Sciuto R, Rea S, Carpanese L, Pizzi G, Soriani A, et al. Efficacy and toxicity related to treatment of hepatoCEular carcinoma with 90Y-SIR spheres: radiobiologic considerations. *J Nucl Med*. 2010;51:1377-1385.
58. Garin E, Guiu B, Edeline J, Rolland Y, Palard X. Trans-arterial Radioembolization Dosimetry in 2022. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2022;45:1608-1621.
59. Chiesa C, Sjogreen-Gleisner K, Walrand S, Strigari L, Flux G, Gear J, et al. EANM dosimetry committee series on standard operational procedures: a unified methodology for 99mTc-MAA pre- and 90Y peri-therapy dosimetry in liver radioembolization with 90Y microspheres. *EJNMMI Phys*. 2021;8:77.
60. Kallini JR, Gabr A, Hickey R, Kulik L, Desai K, Yang Y, et al. Indicators of Lung Shunt Fraction Determined by Technetium-99 m Macroaggregated Albumin in Patients with HepatoCEular Carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017;40:1213-1222.
61. Kao YH, Tan AEH, Khoo LS, Lo RHG, Chow PKH, Goh ASW. Hepatic falciform ligament Tc-99m-macroaggregated albumin activity on SPECT/CT prior to Yttrium-90 microsphere radioembolization: prophylactic measures to prevent non-target microsphere localization via patent hepatic falciform arteries. *Ann Nucl Med*. 2011;25:365-369.

62. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux G-P, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatoCEular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1624–1636.
63. Chow PKH, Gandhi M, Tan S-B, Khin MW, Khasbazar A, Ong J, et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With HepatoCEular Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2018;36:1913–1921.
64. Ricke J, Klümpen HJ, Amthauer H, Bargellini I, Bartenstein P, de Toni EN, et al. Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatoCEular carcinoma. *J Hepatol.* 2019;71:1164–1174.
65. Garin E, Lenoir L, Edeline J, Laffont S, Mesbah H, Porée P, et al. Boosted selective internal radiation therapy with 90Y-loaded glass microspheres (B-RE) for hepatoCEular carcinoma patients: a new personalized promising concept. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40:1057–1068.
66. Lam M, Garin E, Maccauro M, Kappadath SC, Sze DY, Turkmen C, et al. A global evaluation of advanced dosimetry in transarterial radioembolization of hepatoCEular carcinoma with Yttrium-90: the TARGET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49:3340–3352.
67. Allimant C, Kafrouni M, Delicque J, Ilonca D, Cassinotto C, Assenat E, et al. Tumor Targeting and Three-Dimensional Voxel-Based Dosimetry to Predict Tumor Response, Toxicity, and Survival after Yttrium-90 Resin Microsphere Radioembolization in HepatoCEular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2018;29:1662-1670.e4.
68. Garin E, Tselikas L, Guiu B, Chalaye J, Edeline J, de Baere T, et al. Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatoCEular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6:17–29.
69. Hermann A-L, Dieudonné A, Ronot M, Sanchez M, Pereira H, Chatellier G, et al. Relationship of Tumor Radiation-absorbed Dose to Survival and Response in HepatoCEular Carcinoma Treated with Transarterial Radioembolization with 90Y in the SARAH Study. *Radiology.* 2020;296:673–684.
70. Riaz A, Gates VL, Atassi B, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Ryu RK, et al. Radiation segmentectomy: a novel approach to increase safety and efficacy of radioembolization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:163–171.
71. Lewandowski RJ, Gabr A, Abouchaleh N, Ali R, Al Asadi A, Mora RA, et al. Radiation Segmentectomy: Potential Curative Therapy for Early HepatoCEular Carcinoma. *Radiology.* 2018;287:1050–1058.
72. Salem R, Johnson GE, Kim E, Riaz A, Bishay V, Boucher E, et al. Yttrium-90 Radioembolization for the Treatment of Solitary, Unresectable HCC: The LEGACY Study. *Hepatology.* 2021;74:2342–2352.
73. Gnesin S, Canetti L, Adib S, Cherbuin N, Silva Monteiro M, Bize P, et al. Partition Model-Based 99mTc-MAA SPECT/CT Predictive Dosimetry Compared with 90Y TOF PET/CT Posttreatment Dosimetry in Radioembolization of HepatoCEular Carcinoma: A Quantitative Agreement Comparison. *J Nucl Med.* 2016;57:1672–1678.
74. Carlier T, Willowson KP, Fourkal E, Bailey DL, Doss M, Conti M. (90)Y -PET imaging: Exploring limitations and accuracy under conditions of low counts and high random fraction. *Med Phys.* 2015;42:4295–4309.
75. Tafti BA, Padia SA. Dosimetry of Y-90 Microspheres Utilizing Tc-99m SPECT and Y-90 PET. *Seminars in Nuclear Medicine.* 2019;49:211–217.
76. Riaz A, Kulik L, Lewandowski RJ, Ryu RK, Giakoumis Spear G, Mulcahy MF, et al. Radiologic-pathologic correlation of hepatoCEular carcinoma treated with internal radiation using yttrium-90 microspheres. *Hepatology.* 2009;49:1185–93.
77. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatoCEular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology.* 2010;138:52–64.
78. Semaan S, Makkar J, Lewis S, Chatterji M, Kim E, Taouli B. Imaging of HepatoCEular Carcinoma Response After 90Y Radioembolization. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;209:W263–W276.
79. Lee JS, Choi HJ, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. The Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Yield a More Accurate Prognoses Than the RECIST 1.1 in HepatoCEular Carcinoma Treated with Transarterial Radioembolization. *Gut Liver.* 2020;14:765–774.
80. Elsayed M, Ermentrout RM, Sethi I, Bercu ZL, Galt JR, Whitmore M, et al. Incidence of Radioembolization-Induced Liver Disease and Liver Toxicity Following Repeat 90Y-Radioembolization: Outcomes at a Large Tertiary Care Center. *Clin Nucl Med.* 2020;45:100–104.
81. Masthoff M, Schindler P, Harders F, Heindel W, Wilms C, Schmidt HH, et al. Repeated radioembolization in advanced liver cancer. *Ann Transl Med.* 2020;8:1055.
82. Lam MGEH, Louie JD, Iagaru AH, Goris ML, Sze DY. Safety of repeated yttrium-90 radioembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36:1320–1328.
83. Hilgard P, Hamami M, Fouly AE, Scherag A, Müller S, Ertle J, et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatoCEular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology.* 2010;52:1741–1749.
84. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatoCEular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology.* 2008;47:71–81.

85. Kokabi N, Camacho JC, Xing M, El-Rayes BF, Spivey JR, Knechtle SJ, et al. Open-label prospective study of the safety and efficacy of glass-based yttrium 90 radioembolization for infiltrative hepatoCEular carcinoma with portal vein thrombosis. *Cancer*. 2015;121:2164–2174.
86. Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa C, Morosi C, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatoCEular carcinoma: a phase 2 study. *Hepatology*. 2013;57:1826–37.
87. Jia Z, Jiang G, Tian F, Zhu C, Qin X. A systematic review on the safety and effectiveness of yttrium-90 radioembolization for hepatoCEular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Saudi J Gastroenterol*. 2016;22:353–359.
88. Spreafico C, Sposito C, Vaiani M, CasCEa T, Bhoori S, Morosi C, et al. Development of a prognostic score to predict response to Yttrium-90 radioembolization for hepatoCEular carcinoma with portal vein invasion. *J Hepatol*. 2018;68:724–732.
89. Garin E, Rolland Y, Edeline J, Icard N, Lenoir L, Laffont S, et al. Personalized dosimetry with intensification using 90Y-loaded glass microsphere radioembolization induces prolonged overall survival in hepatoCEular carcinoma patients with portal vein thrombosis. *J Nucl Med*. 2015;56:339–346.
90. Edeline J, Crouzet L, Campillo-Gimenez B, Rolland Y, Pracht M, Guillygomarc'h A, et al. Selective internal radiation therapy compared with sorafenib for hepatoCEular carcinoma with portal vein thrombosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:635–643.
91. Serenari M, Cappelli A, Cucchetti A, Mosconi C, Strigari L, Monari F, et al. Deceased Donor Liver Transplantation After Radioembolization for HepatoCEular Carcinoma and Portal Vein Tumoral Thrombosis: A Pilot Study. *Liver Transpl*. 2021;27:1758–1766.
92. Meerun MA, Allimant C, Rivière B, Herrero A, Panaro F, Assenat E, et al. Large, multifocal or portal vein-invading hepatoCEular carcinoma (HCC) downstaged by Y90 using personalized dosimetry: safety, pathological results and outcomes after surgery. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2023;12:351–365.
93. Garin E, Tselikas L, Guiu B, Chalaye J, Rolland Y, de Baere T, et al. Long-Term Overall Survival After Selective Internal Radiation Therapy for Locally Advanced HepatoCEular Carcinomas: Updated Analysis of DOSISPHERE-01 Trial. *J Nucl Med*. 2024;65:264–269.
94. Cheng A-L, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatoCEular carcinoma. *J Hepatol*. 2022;76:862–873.
95. Kim E, Sher A, Abboud G, Schwartz M, Facciuto M, Tabrizian P, et al. Radiation segmentectomy for curative intent of unresectable very early to early stage hepatoCEular carcinoma (RASER): a single-centre, single-arm study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7:843–850.
96. Vouche M, Habib A, Ward TJ, Kim E, Kulik L, Ganger D, et al. Unresectable solitary hepatoCEular carcinoma not amenable to radiofrequency ablation: multicenter radiology-pathology correlation and survival of radiation segmentectomy. *Hepatology*. 2014;60:192–201.
97. Toskich B, Vidal LL, Olson MT, Lewis JT, LeGout JD, Sella DM, et al. Pathologic Response of HepatoCEular Carcinoma Treated with Yttrium-90 Glass Microsphere Radiation Segmentectomy Prior to Liver Transplantation: A Validation Study. *J Vasc Interv Radiol*. 2021;32:518-526.e1.
98. Gabr A, Riaz A, Johnson GE, Kim E, Padia S, Lewandowski RJ, et al. Correlation of Y90-absorbed radiation dose to pathological necrosis in hepatoCEular carcinoma: confirmatory multicenter analysis in 45 explants. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48:580–583.
99. Dhondt E, Lambert B, Hermie L, Huyck L, Vanlangenhove P, Geerts A, et al. 90Y Radioembolization versus Drug-eluting Bead Chemoembolization for Unresectable HepatoCEular Carcinoma: Results from the TRACE Phase II Randomized Controlled Trial. *Radiology*. 2022;303:699–710.
100. Salem R, Gordon AC, Mouli S, Hickey R, Kallini J, Gabr A, et al. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With HepatoCEular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;151:1155-1163.e2.
101. Salem R, Lewandowski RJ. Reply. *Gastroenterology*. 2017;152:1628–1629.
102. Kolligs FT, Bilbao JI, Jakobs T, Iñarrairaegui M, Nagel JM, Rodriguez M, et al. Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2015 Jun;35 (6):1715-21.
103. Pitton MB, Kloeckner R, Ruckes C, Wirth GM, Eichhorn W, Wörns MA, et al. Randomized comparison of selective internal radiotherapy (SIRT) versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015 Apr;38 (2):352-60.
104. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Senthilnathan S, Mulcahy MF, Ryu RK, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatoCEular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant*. 2009;9:1920–1928.
105. Padia SA, Johnson GE, Horton KJ, Ingraham CR, Kogut MJ, Kwan S, et al. Segmental Yttrium-90 Radioembolization versus Segmental Chemoembolization for Localized HepatoCEular Carcinoma: Results of a Single-Center, Retrospective, Propensity Score-Matched Study. *J Vasc Interv Radiol*. 2017;28:777-785.e1.
106. Biederman DM, Titano JJ, Korff RA, Fischman AM, Patel RS, Nowakowski FS, et al. Radiation Segmentectomy versus Selective Chemoembolization in the Treatment of Early-Stage Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2018;29:30-37.

Chapitre 5

Traitement systémique du CHC



Membres du groupe de travail : Coordination *Julien Edeline (Rennes), Manon Allaire (Paris), Mohamed Bouattour (Clichy), Stéphane Cattan (Lille), Philippe Merle (Lyon).*

Chargés de Bibliographie : *Bleuenn Brusset (Grenoble) & Marie Decraecker (Bordeaux)*

ARGUMENTAIRE

Question 1: Quelles sont les indications à un traitement systémique?

La prise en charge du CHC nécessite une évaluation régulière des indications de traitements systémiques à chaque stade de la maladie. Ces décisions, prises en réunion de concertation pluridisciplinaire, tiennent compte de divers éléments tels que la charge tumorale, l'extension de la maladie, l'état général du patient et les comorbidités, et la fonction hépatique.

Traitement de première ligne

Les essais cliniques consacrés à l'évaluation des traitements systémiques dans le CHC ont inclus, dans des proportions variables, des patients- sans comorbidité significative - avec une tumeur à un stade avancé (défini par une invasion macrovasculaire (segmentaire ou tronculaire de la veine porte ou les veines hépatiques) et/ou des métastases extra-hépatiques) ou en échec d'un traitement loco-régional. De ce fait, la plupart de ces essais ont principalement ciblé les patients atteints de CHC classifiés en stade C selon la classification BCLC.

Les critères d'inclusion dans les essais cliniques imposaient des patients en bon état général, ECOG-PS 0 ou 1, et une fonction hépatique préservée, CHILD-PUGH A. Les individus présentant une albumine sérique < 28 g/l, et/ou une bilirubinémie > 50 µmol/l et/ou une ascite clinique, n'ont pas été évalués dans ces essais cliniques.

Cependant, pour certains patients diagnostiqués avec un CHC à des stades précoces (BCLC A) ou intermédiaires (BCLC B), un traitement curatif ou endo-vasculaire tel que la chimioembolisation (CE) n'est pas possible (en raison par exemple de la localisation ou de la taille des lésions...). Le concept de migration de stade de traitement a été avancé pour cette population (1). Ainsi, chez les patients présentant un CHC à un stade intermédiaire pour lesquels le traitement endovasculaire par chimioembolisation est contre-indiqué, ou s'avère sub-optimal en termes d'efficacité (absence de réponse radiologique malgré un ciblage adéquat, un nombre de séances jugées suffisant, ou en cas de progression des lésions intra-hépatiques non accessibles à d'autres séances de CE), un traitement systémique est à envisager tant que la fonction hépatique reste préservée (2-6).

Par ailleurs, chez certains patients avec un CHC intermédiaire, un traitement par chimioembolisation semble donner des résultats mitigés en termes d'efficacité (exemples : tumeur de plus 70 mm, tumeurs multi-lobaires multifocales, tumeur à caractère infiltrant). Dans ces situations, un traitement systémique initial peut être considéré. La possibilité ultérieure d'adopter une option de traitement endovasculaire, voire à visée curative, pourrait être envisagée en cas de réponse tumorale au traitement systémique, s'intégrant ainsi dans une prise en charge multimodale.

Plusieurs études de phase 3 ont inclus une proportion non négligeable de patients présentant un CHC intermédiaire classe BCLC B (jusqu'à 25 % dans certains essais). Une analyse spécifique de cette cohorte de patient montrait des résultats intéressants avec une survie globale prolongée de 25,8 mois et 21,9 mois pour l'association atezolizumab-bevacizumab, et le sorafenib, respectivement (7). L'analyse de sous-groupe de patients inclus dans l'étude de phase 3 SHARP (8), a montré une survie globale de 14,5 mois avec le sorafenib et de 11,4 mois avec un placebo chez les patients atteints de CHC de stade intermédiaire (HR = 0,52). Les données provenant d'études de vie réelle ont corroboré ces résultats, le sorafenib permettait une survie globale de plus de 15 mois chez des patients classés BCLC B (9, 10).

Ainsi, se basant sur toutes ces données, le recours à un traitement systémique peut être envisagé chez certains patients atteints de CHC au stade intermédiaire, non éligibles pour diverses raisons à un traitement endovasculaire.

Traitement de deuxième ligne

Les traitements systémiques de deuxième ligne et au-delà sont préconisés pour les patients ayant progressé ou ayant présenté une intolérance à la ligne précédente, à condition que la fonction hépatique reste préservée (CHILD PUGH A) et l'état général du patient le permette (ECOG-PS < 2).

Question 2 : Bilan spécifique et prise en charge de l'hépatopathie et suivi

Bilan pré-immunothérapie

L'utilisation des inhibiteurs de checkpoints (ICI) et du bevacizumab comme traitement de référence de première ligne du CHC avancé est associée à une toxicité spécifique, différente de celle des inhibiteurs de tyrosine kinase. Si les effets secondaires immuno-médiés (ESIM) les plus fréquents sont la cytolyse hépatique (19 %), le prurit (19 %), l'asthénie (20 %) la thrombopénie (10 %), la diarrhée (18 %) et l'hypothyroïdie (10 %) (11,12), leur diversité nécessite de considérer tout nouveau symptôme comme potentiellement relié au traitement. L'incidence et la sévérité des effets secondaires immunomédiés (ESIM) varient selon la classe d'ICI, les anti-PD1 et anti-PDL1 étant généralement mieux tolérés que les anti-CTLA-4. A titre d'exemple, les ESIM justifiant l'emploi de fortes doses de corticoïdes sont deux fois plus fréquents sous durvalumab et tremelimumab (20 %) que sous durvalumab

seul (9 %). Si certains ESIM de faible Grade autorisent la poursuite du traitement, d'autres plus sévères nécessitent une prise en charge urgente et un arrêt définitif. La mortalité imputable aux ESIM est difficile à établir pour l'association atezolizumab-bevacizumab en raison de la toxicité propre du bevacizumab. Dans l'étude Himalaya, la mortalité liée à un ESIM était nulle pour le durvalumab seul ; elle était de 1.5 % pour l'association durvalumab-tremelimumab.

La tolérance des anti angiogéniques (Vascular endothelial growth factor – VEGF) est mieux documentée. Le bevacizumab est associé à une toxicité rénale se traduisant le plus souvent par une protéinurie dose dépendante (21 à 62 % selon les études) et une hypertension artérielle (13). Les critères d'exclusion des études évaluant les anti-angiogéniques comportent également les hémorragies et accidents vasculaires récents, les phases de cicatrizations et les fistules. Dans une méta-analyse incluant plus de 20000 patients, le bevacizumab augmentait le risque de saignement (RR 2.26, $p < 0,001$) et d'hypertension artérielle (RR 4.06, $p < 0,001$) dès 11-14 mois de traitement, puis on notait un risque d'ischémie cardiaque chez les patients exposés entre 21 et 24 mois (RR 4.02, $p = 0,03$), et enfin un risque accru d'ischémie cérébrale au-delà de 24 mois de traitement (14). Au cours de l'étude IMBrave150 la durée médiane de traitement par bevacizumab était de 7 mois et la fréquence de ces effets secondaires (tout Grade) était similaires : hypertension artérielle (29 %), protéinurie (20 %).

Compte tenu de la toxicité immunomédiée, il incombe au praticien prescripteur d'identifier les comorbidités susceptibles de s'aggraver sous ICI par un recueil exhaustif des antécédents et un bilan pré-thérapeutique spécifique. Parmi les critères d'exclusion d'IMBRAVE 150, figurent l'ensemble des maladies auto-immunes à l'exception de hypothyroïdies auto-immunes équilibrées sous traitement substitutif, du diabète insulino-dépendant et des formes limitées et bien contrôlées de dermatoses bénignes (psoriasis, eczéma, vitiligo). La maladie cœliaque traitée par régime seul autorisait l'inclusion dans Himalaya. Les ICI sont contre-indiqués chez les patients souffrant de maladies inflammatoires intestinales en poussée (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique). L'immunothérapie est possible (de préférence en monothérapie) chez les patients souffrant de MICI en rémission sous réserve d'une décision conjointe avec le gastro-entérologue référent, en évaluant les risques de rechute et après information du patient. L'innocuité des ICI chez la femme enceinte ou allaitante n'est pas documentée. Concernant l'état général et la gravité de l'hépatopathie sous-jacente les données disponibles dans la littérature se limitent aux patients OMS 0 ou 1, Child A. De même, les données de tolérance issues de l'évaluation prospective des ICI ne concernent que les patients ayant des fonctions hématologiques, rénales et cardiaques normales.

Des recommandations exhaustives concernant la surveillance et la prise en charge des ESIM selon leur gravité sont disponibles (15). Une éducation du patient et de ses aidants à propos de l'immunothérapie, de ses mécanismes d'action et des symptômes possiblement liés aux ESIM est utile avant de débiter le traitement. Le port d'une carte patient indiquant le traitement reçu peut également faciliter la prise en charge urgente d'une éventuelle toxicité. Un suivi clinico-biologique régulier, dont la fréquence optimale reste à définir, est requis afin de détecter précocement les ESIM. Une attention particulière devrait être apportée à l'examen clinique cutané, à la pression artérielle, à l'évaluation de l'état général et aux signes évoquant une décompensation hépatique (on rappelle que les critères CTCAE V5 prennent en compte les taux initiaux des enzymes hépatiques pour définir le Grade de toxicité). Le bilan recommandé avant traitement est détaillé dans le tableau 1. Ce bilan est empiriquement renouvelé avant chaque perfusion. En effet, la variabilité du délai de survenue des ESIM de quelques jours à plus de 6 mois justifie une vigilance prolongée.

La poursuite de l'immunothérapie est autorisée sous étroite surveillance pour les ESIM de Grade 1 à l'exception de certaines toxicités neurologiques, hématologiques ou cardiaques qui peuvent justifier son interruption. Pour les ESIM de Grade 2, la suspension du traitement est habituellement requise (éventuellement assortie d'une

prescription de corticoïdes) jusqu'à récupération complète ou en Grade 1. Les ESIM de Grade 3 nécessitent un arrêt du traitement et une corticothérapie à forte dose voire la prescription d'immunosuppresseurs. L'arrêt définitif de l'immunothérapie est recommandé pour les ESIM de Grade 4 (à l'exception des endocrinopathies substituées).

Tableau 1 : bilan avant traitement par immunothérapie

	Bilan Baseline	Systématique avant chaque traitement	Optionnel (ou selon symptôme)
Bilan paraclinique	NFS, transaminases, gammaGT, PAL, bilirubine, créatinine, albumine, TP et bilan thyroïdien (TSH +/- T4); Glycémie, ionogramme sanguin, CPK, troponine, cortisolémie à jeun 8h, et BNP. AFP et sérologie virale. Proteinurie. ECG	NFS, transaminases, gammaGT, PAL, bilirubine, créatinine, albuminémie, TP, CPK et bilan thyroïdien (TSH +/- T4).	Glycémie, ionogramme sanguin, cortisolémie, troponine et BNP.

Prise en charge des hépatites virales

L'utilisation des inhibiteurs de checkpoints immunologiques (ICI : inhibiteurs de PD-1/PD-L1 , CTLA-4) et d'anti-angiogéniques tels que le bevacizumab ou d'ITK (sorafenib, lenvatinib, regorafenib, cabozantinib) n'augmente pas le risque de réactivation virale B, ou C en termes de réplication, ni leur effet délétère sur le foie via l'exacerbation de la réponse immunologie cellulaire T cytotoxique dirigée contre les hépatocytes infectés (16,17). Il n'existe aucune donnée significative publiée concernant le virus delta.

Pour la viro-suppression du VHB, les analogues de nucléotides/sides (NUC), entécavir et ténofovir, n'ont pas d'incompatibilité avec les ICI ou les ITK.

Pour la viro-suppression du VHD, le bulévertide n'a pas d'incompatibilité connue avec les ICI ou les ITK.

Pour la viro-éradication du VHC, les agents anti-viraux directs (AAD), inhibiteurs de protéase, polymérase ou NS5A, n'ont pas d'incompatibilité avec les ICI et le bevacizumab. Par contre, ils peuvent modifier la pharmacocinétique de certaines ITK. L'avis d'un pharmacologue est nécessaire s'il est envisagé d'utiliser de façon concomitante un AAD et une ITK.

Le seul intérêt potentiel d'utiliser des antiviraux ciblant le VHB, VHD et/ou VHC, est de prévenir l'évolution naturelle de dégradation progressive des fonctions hépatiques par l'infection virale chronique et de prévenir du risque de décompensation hépatocellulaire.

Pour le VHB, les recommandations internationales préconisent de traiter de façon systématique tous les patients cirrhotiques porteurs de l'AgHBs, quel que soit le niveau de la charge virale. Il en est de même en cas de CHC, même en l'absence de cirrhose (18).

Pour le VHC et le VHD, il n'existe aucune recommandation préconisant ou au contraire interdisant le traitement virologique en cas de traitement anticancéreux systémique du CHC par ICI ou ITK.

Il incombe au praticien prescripteur d'identifier les patients susceptibles de bénéficier d'un traitement anti-viral C ou D.

Question 3: Quelles indications de traitement systémique combiné aux autres traitements ?

Dans une démarche habituelle en cancérologie, les traitements systémiques, d'abord validés dans des situations avancées, sont ensuite associés aux traitements de référence des stades plus précoces, pour rechercher un effet additif ou adjuvant. Dans le cadre du CHC, les différents traitements systémiques peuvent être étudiés avec les traitements locorégionaux utilisés à visée palliative ou curative.

Dans le contexte de la chimioembolisation (CE), plusieurs essais de phase 3 ont testé l'association d'anti-angiogéniques (sorafenib essentiellement, mais également brivanib et orantinib) (19–23). Tous ces essais, sauf un (23) se sont avérés négatifs vis-à-vis de leur critère de jugement principal. L'étude positive, TACTICS, menée exclusivement au Japon, était réalisée en ouvert et utilisait comme critère de jugement principal le temps jusqu'à progression non traitable (par CE), ce qui peut poser question à une époque où seul le sorafenib était validé en première ligne, pouvant ainsi induire un biais dans l'évaluation par les investigateurs. La survie globale n'était pas augmentée. Des études non-randomisées d'association d'immunothérapie avec la CE ou la radioembolisation ont été récemment présentées, démontrant la faisabilité de l'association, mais leur design mono-bras ne permet pas d'évaluer un bénéfice additif (24,25). Les premières données des essais de phase 3 EMERALD-1 et LEAP-012 ont été récemment publiés (26,27). L'étude EMERALD-1 comportait 3 bras : CE + placebo, CE + durvalumab + placebo et CE + durvalumab + bevacizumab (n=616). Le durvalumab était administré de manière concomitante à la CEL, tandis que le bevacizumab était administré après la fin des CEL. Le traitement systémique était administré jusqu'à progression. L'objectif principal était la survie sans progression (SSP). Lors de l'analyse intermédiaire, le bras CE + durvalumab + bevacizumab était associé à un gain en SSP de 8,2 à 15 mois en médiane, se traduisant par un hazard ratio (HR) à 0,77 (IC 95 % : 0,61-0,98 ; p = 0,032). Le bras CE + durvalumab ne montrait pas de bénéfice (médiane de SSP de 10,0 vs 8,2 mois, HR = 0,94, p = 0,638). La toxicité était essentiellement marquée par le syndrome post-embolisation (de manière similaire dans les 3 bras), et par les toxicités vasculaires (hypertension artérielle, protéinurie) dans le bras bevacizumab. 24,7 % des patients du bras durvalumab + bevacizumab arrêtaient le traitement pour toxicité, vs 7 % dans le bras double placebo. Les données de survie globale (SG) sont immatures. L'étude LEAP-012 comparait l'association CE puis lenvatinib-pembrolizumab à la CE associée aux 2 placebo (n=480). Les 2 objectifs principaux étaient la SSP et la SG ; la publication actuellement disponible détaille les résultats de la SSP, la SG étant encore immature. L'étude est positive avec une amélioration de la SSP (médiane de 14,6 mois [IC95 % : 12,6-16,7] vs 10,0 mois [IC95 % : 8,1-12,2], HR=0,66 [IC95 % : 0,51-0,84], p=0,002). Les effets indésirables de Grade ≥ 3 étaient de 71 % dans le bras lenvatinib-pembrolizumab vs 32 % dans le bras placebo, les plus fréquents étant l'hypertension artérielle et la thrombopénie. 22 % des patients arrêtaient le lenvatinib seul pour toxicité, 15 % le pembrolizumab, et 8 % les 2 molécules. Les données de survie globale étaient immatures, avec un HR à 0,80.

Les bénéfices des associations immunothérapie-anti-angiogéniques apparaissent cliniquement pertinents en SSP, mais il est incertain de savoir si la SSP est un critère substitutif de la SG dans cette situation. La part du rôle de la synergie ou du rôle propre de l'antiangiogénique n'est pas possible à connaître. Le traitement était randomisé dès le début de la séquence, et des patients en non-réponse à la CE ont été traités par placebo, alors qu'ils relevaient d'un traitement systémique. L'utilisation de l'immunothérapie dès ce stade pose question pour un risque d'inefficacité secondaire au stade avancé, et les résultats actuels ne permettent pas de comparer les différentes séquences. Il ne semble donc pas possible de recommander dès maintenant ces associations au stade intermédiaire. Des résultats d'autres études de phase 3 seront présentés en 2025, et pourraient permettre

de mieux situer le rôle de l'immunothérapie en association à la CE. Dans le contexte de la radioembolisation, seulement des études monobras ont été présentées.

Dans le contexte des traitements à visée curative (résection ou ablation), un essai de phase 3 international comparant le sorafenib au placebo en situation adjuvante n'a pas permis de montrer un bénéfice (28). De manière intéressante, dès 2015 une stratégie d'immunothérapie par cellules immunitaires autologues (Lymphocytes T et NK) activées ex vivo par cytokines avait montré un bénéfice dans un essai multicentrique coréen (n=230) (29). Cette étude montrait un fort bénéfice à la fois en survie sans récurrence (HR=0,63; IC95 % : 0,43–0,94; P=0,010) et en survie globale (HR= 0,21; IC95 % : 0,06–0,75; P=0,008). Cependant, la difficulté de réalisation de la technique n'avait pas conduit à son adoption large. Récemment, l'essai IMbrave050 a été publié après positivité de l'analyse intermédiaire (30). Cette étude de phase 3 internationale incluait des patients (n=668) après traitement à visée curative de CHC à haut risque de récurrence (pour la chirurgie, de 1 à 3 tumeurs avec au moins une de plus de 5 cm, ou plus de trois tumeurs mais de 5 cm ou moins, ou de 1 à 3 tumeurs de 5 cm ou moins mais avec invasion vasculaire microscopique ou Vp1 ou Vp2 ou peu différenciée ; pour l'ablation, une tumeur entre 2 et 5 cm, ou des tumeurs multiples –maximum 4- toutes de 5 cm ou moins). Elle comparait en ouvert la surveillance à un traitement par atezolizumab-bevacizumab (1200 mg et 15 mg/kg respectivement, toutes les 3 semaines) donné pendant 12 mois. Après un suivi médian de 17,4 mois, l'analyse intermédiaire du critère de jugement principal, la survie sans récurrence (SSR) selon l'analyse radiologique indépendante, est statistiquement positive (HR=0,72 IC95 % :0,53–0,98 ; p=0,012). Cependant, l'aspect des courbes suggérait un écartement des courbes pendant les 12 mois de traitement, puis un rapprochement de celles-ci, qui semblaient se superposer après 20 mois. L'analyse de survie globale n'était pas mature. La toxicité était celle attendue de l'association (effets indésirables de Grade 3-4 les plus fréquents : hypertension, protéinurie, avec 11 % et 7 % des patients arrêtant respectivement le bevacizumab et l'atezolizumab pour effets indésirables). Les résultats ont été récemment actualisés au congrès de l'ESMO 2024 (31). Après un suivi médian de 35 mois, la différence en SSR n'est plus statistiquement significative (HR=0,90 [IC95 % : 0,72-1,12]), et il ne se dégage pas de tendance sur la survie globale (données immatures mais HR=1,26). Par contre, une étude chinoise de phase 2 (n=198) comparant le sintilimab (un anticorps anti-PD-1) à la surveillance dans le CHC réséqué à haut risque de récurrence montre un bénéfice en survie sans récurrence (médiane de 27,7 versus 15,5 mois; hazard ratio = 0,53, IC 95 % 0,36–0,79; P = 0,002), ainsi qu'une tendance en survie globale. Cependant, cette étude n'incluait que des patients chinois, rendant la transposition des résultats en population française hasardeuse. D'autres essais sont attendus en 2025.

Quelques études simple bras de faible effectif existent concernant l'utilisation d'immunothérapie en néoadjuvant, cependant leur design ne permet pas de suggérer un bénéfice (32). D'autres études sont en cours.

Question 4: Quels traitements sont recommandés en 1^{ère} ligne, et quels critères de choix ?

La chimiothérapie n'a pas montré de résultats significatifs en population occidentale, même si un essai chinois de phase 3 montrait une tendance à la supériorité en terme de survie globale du FOLFOX en comparaison à la doxorubicine (médiane de 6,4 vs 5,0, HR=0,80 [IC95 % : 0,62-1,02], p=0,07) [1,2]. L'hormonothérapie est inefficace (33).

Le sorafenib, inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) est le 1er traitement systémique ayant démontré un bénéfice significatif dans l'essai SHARP (34).

Le lenvatinib, autre ITK, a été montré non inférieur au sorafenib en 1^{ère} ligne dans l'essai REFLECT (35).

Néanmoins, ces 2 ITK apportent un bénéfice modéré avec très peu de patients survivants à long terme et les réponses complètes restent exceptionnelles. L'immuno-oncologie (IO) a révolutionné le traitement systémique du CHC, permettant d'apporter chez certains patients des rémissions et des survies prolongées.

Les inhibiteurs de checkpoint immunologiques (ICI) ciblant l'axe PD-1/PD-L1 (nivolumab, pembrolizumab, ...) utilisés en monothérapie donnent parfois des résultats spectaculaires, mais n'augmentent pas significativement les médianes de survie globale (OS) par rapport au sorafenib (36,37).

Seules les combinaisons ont permis d'apporter, non seulement des réponses prolongées et survies à long terme intéressantes, mais également d'augmenter significativement la médiane de survie globale des patients traités en comparaison au sorafenib.

La 1^{ère} combinaison efficace est l'association d'un ICI avec un anti-angiogénique, le bevacizumab. Le bevacizumab non seulement joue un rôle anti-tumoral grâce à ses propriétés anti-angiogéniques, mais également grâce à sa modulation du microenvironnement tumoral immunosuppresseur, stimulant ainsi la réponse immunitaire initiée par l'anti-PD-1/PD-L1 (38–40). IMbrave-150, phase-3 d'enregistrement, a comparé l'association atezolizumab (1200 mg/3 semaines) et bevacizumab (15 mg/kg/3 semaines) (ATEZO/BEV) versus sorafenib (41,42). Dans le bras ATEZO/BEV, les taux de réponse (ORR) étaient de 30 % selon RECIST 1.1, médiane de durée de réponse 18.1 mo, et un taux de contrôle de la maladie (DCR) de 74 %. Le bénéfice était significatif sur l'OS (19.2 mo vs. 13.4 mo, HR 0.66, P= 0.0009) et la survie sans progression (PFS) (6.9 mo vs. 4.3 mo, HR 0.65, P=0.0001). Les survivants à moyen terme (partie plate de fin de courbe de Kaplan-Meier de l'OS) étaient plus nombreux dans le bras ATEZO/BEV (85 % vs 72 % à 6 mo, 67 % vs 56 % à 12 mo, 52 % vs 40 % à 18 mo). La réponse au traitement (complète ou partielle) était un excellent facteur prédictif de survie prolongée.

La 2^{ème} combinaison efficace dans le CHC est l'association d'un anti-PD-L1 et anti-CTLA-4, Durvalumab + Tremelimumab. Il existe une réelle synergie entre ces 2 ICI pour permettre une réponse immunitaire anti-tumorale efficace (43–46). HIMALAYA, phase-3 d'enregistrement, a comparé l'association durvalumab (1500 mg/4 semaines) + tremelimumab (une seule injection de 300 mg au 1er cycle uniquement), dans le schéma STRIDE, versus sorafenib (12). STRIDE a permis un taux d'ORR de 20,1 % en RECIST 1.1, et une amélioration significative de l'OS (médiane 16.4 mo vs. 13.8 mo, HR 0.78, P=0.0035), avec des taux de survie à moyen et long termes intéressants (49 % vs 42 % à 18 mo, 41 % vs 33 % à 24 mo, 31 % vs 20 % à 36 mo, 25 % vs 15 % à 48 mo).

Enfin, les résultats de l'essai CHECKMATE-9DW testant l'association nivolumab-ipilimumab ont été récemment présentés lors du congrès 2024 de l'ASCO (Galle et al, abstract LBA4008) et l'article a été accepté dans la revue The Lancet (Galle et al, publication à venir). L'essai est positif, avec une amélioration significative de la survie globale (médiane 23,7 vs 20,6 mois, HR 0,79, p=0,018) par rapport au lenvatinib ou au sorafenib mais avec des courbes se croisant initialement pour devenir bien séparées après 15 mois de suivi. Il y avait également une amélioration du taux de réponse objective (35 % vs 13 %, p<0 ,001), sans amélioration significative de la PFS.

Par ailleurs, des études en population asiatique ont confirmé le rôle des associations anti-PD- (L)1 / anti-VEGF avec l'association sintilimab-IBI305 (anti-PD-1 et biosimilaire du bevacizumab) et camrelizumab-rivoceranib.

Dans IMbrave-150 et HIMALAYA, les études de sous-groupe portant sur l'OS et la PFS suggèrent une activité d'ATEZO/BEV essentiellement pour les CHC liés au VHB ou au VHC, et avec un taux d'AFP < 400 ng/mL à baseline. Au contraire, STRIDE serait plutôt efficace pour les CHC liés au VHC et aux étiologies non virales, et pour les CHC avec AFP > 400 ng/mL à baseline. Cependant, le manque de puissance de ces études de sous-groupe ne permet pas de tirer des conclusions définitives pour sélectionner la sous-population de patients à traiter.

En l'absence de comparaison directe entre les schémas atezolizumab-bevacizumab et STRIDE, il n'y a pas de critère de choix entre les 2 régimes d'immunothérapie. Cependant, du fait du profil de toxicité du bevacizumab, en cas de sur-risque identifié (tableau 2), le schéma STRIDE pourrait être privilégié.

Tableau 2 : critères de sur risque de l'utilisation du bevacizumab

	Situations à haut risque de complications (traitement déconseillé)	Situations à risque potentiel sans contre-indication absolue
Cardiovasculaire	Maladie cardiovasculaire significative - Infarctus myocardique ou accident cardiovasculaire dans les 3 mois avant traitement - Insuffisance cardiaque NYHA 2 ou plus - arythmie instable, angor instable	
	Hypertension mal équilibrée (PAS \geq 150 mmHg et/ou PAD \geq 100 mmHg) malgré un traitement optimal	Hypertension nécessitant déjà une trithérapie
	Maladie vasculaire significative - anévrisme de l'aorte nécessitant une intervention - thrombose artérielle périphérique récente	Thrombose veineuse récente
Hypertension portale	Patients avec varices non traitées	Rupture de varice dans les 6 derniers mois
Plaies	Présence de fistule digestive, abdomino-pelvienne, de perforation, d'occlusion dans les 6 mois avant traitement	Antécédent de fistule > 6 mois
	Plaie sévère, ulcère actif, fracture osseuse	Antécédent de plaie ou d'ulcère cicatrisé récemment
Rein		Protéinurie \geq 1 g/24h, clairance de la créatinine < 30 mL/min sous réserve d'un avis néphrologique préalable

Question 5: Quel traitement chez le transplanté hépatique ? Quelle adaptation du traitement immunosuppresseur ?

L'incidence du CHC a augmenté ces dernières années et le CHC est actuellement la principale indication de la TH en France. Un risque de récurrence du CHC existe après la TH et, pour limiter ce risque, les patients doivent présenter un score AFP <3 pour accéder à la TH (47). Cependant, même si les patients sont bien sélectionnés, le taux de récurrence est d'environ 10 % à 5 ans et reste la principale cause de décès après la TH pour le CHC. L'invasion microvasculaire, la taille des tumeurs \geq 3 cm, les nodules satellites et la mauvaise différenciation tumorale sur le greffon hépatique ont été identifiés comme des facteurs de risque de récurrence du CHC (48). L'utilisation

d'inhibiteurs mTOR (mTORi) en tant qu'immunosuppresseurs dans le cadre de la TH a été proposée en raison de leurs effets potentiellement anti-tumoraux pour limiter la récurrence, mais le niveau de preuve reste limité avec des résultats contradictoires selon les études. Dans une méta-analyse récente ayant porté sur 3 essais randomisés contrôlés et 4 études de cohorte prospectives, aucune différence n'a été constatée entre les deux groupes (512 patients traités par everolimus contre 494 patients traités par inhibiteur de la calcineurine) concernant la récurrence du CHC (RR: 1,22, IC à 95 % : 0,66-2,29, $p=0,52$) et la mortalité (RR:0,85, IC à 95 % : 0,48-1,50, $p=0,57$) (49).

La récurrence du CHC se produit principalement dans les 2 ans suivant la TH et est associée à une survie médiane de 12 mois (médiane de 42 mois lorsque la chirurgie peut être réalisée, 12 mois avec une chimioembolisation, 12 mois sous sorafénib) (48,50). En cas de dissémination extra-hépatique, ou de présentation métastatique uniquement, le traitement systémique par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) tel que le sorafénib en première ligne reste le traitement de choix, mais est associé à un pronostic sombre (médiane de survie globale de 12 mois et 67 % de survie à 1 an dans une méta-analyse ayant inclus 8 études observationnelles rétrospectives) (51). De meilleurs résultats ont été décrits en combinant le sorafénib aux inhibiteurs mTOR avec une survie globale médiane de 19,3 mois dans une série observationnelle rétrospective de 31 patients (52), résultats ensuite confirmés dans une étude cas-témoins ayant inclus 232 patients (53). En effet, une meilleure survie globale a été observée chez les patients traités par mTORi ($p<0,001$) et par l'association sorafénib et mTORi ($p=0,011$) par rapport au sorafénib seul et aux témoins. À noter que chez les patients traités par mTORi, la co-administration avec le sorafénib n'était pas associée à un gain de survie ($p = 0,26$) par rapport à la monothérapie mTORi (53). De façon intéressante, la survie globale médiane était meilleure chez les patients traités par l'évérolimus lorsque sa concentration est $\geq 5\text{ng/mL}$, aussi bien chez les patients traités par l'évérolimus seul (19,9 mois contre 10,7 mois ; $p=0,021$) qu'en combinaison avec le sorafénib (22,5 mois contre 10,7 mois, $p=0,030$) (54). Des données concernant l'utilisation du lenvatinib en première ligne rapportent une survie médiane globale de 14,5 mois et un taux de réponse objective de 20 % dans une cohorte rétrospective multicentrique ayant inclus 45 patients (55). Chez les patients en progression sous sorafénib, le regorafénib en deuxième intention peut être une option car associé à une meilleure survie globale dans une étude multicentrique rétrospective ayant inclus 36 patients traités par regorafénib et 45 patients ayant reçu des soins de support (56). La survie médiane considérée à la date du début de sorafénib dans cette étude était de 28,8 mois pour les patients ayant ensuite bénéficié de regorafénib contre 15,3 mois pour les soins de supports ($p<0,01$).

Récemment, les combinaisons associant des inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICIs) sont devenues le traitement de référence de première ligne pour le CHC avancé. Cependant, les patients transplantés n'étaient pas inclus dans les études de phase III, ainsi les seules données disponibles dans la littérature consistent en des cas cliniques. Les ICIs, de par leur mécanisme d'action, en renforçant l'activation des lymphocytes T, peuvent conduire au rejet de la greffe. En effet, un rejet hépatique a été observé chez 29 % des 52 patients (dont 13 % de décès) ayant subi une TH traités par ICIs pour tous cancers confondus (57). Lorsque les analyses sont restreintes à 19 patients ayant subi une TH traités par ICIs pour la récurrence du CHC, le rejet est observé chez 6 patients, soit 33 % (58). Certaines limitations existent quant à l'interprétation de ces données. En effet, les stades du CHC, tout comme le délai entre la TH et le début des ICIs, la ligne des ICIs, ainsi que le type de traitement immunosuppresseur, le type de rejet hépatique et la survie globale manquent pour un grand nombre des cas rapportés (58–63). Ainsi, il est actuellement impossible de fournir des données quant à l'efficacité des ICIs chez les patients présentant une récurrence de CHC après TH.

Question 6: Quel traitement pour les patients Child B ?

Les patients dont la fonction hépatique est classée Child B pourrait représenter de 20 à 25 % de l'ensemble des patients traités pour CHC avancé (64). Cependant, ces patients sont systématiquement exclus des essais de phase 3 d'enregistrement des traitements systémiques (65-67), en raison de leur pronostic plus réservé et du risque accru d'événements indésirables qu'ils soient liés ou non au traitement.

En ce qui concerne les traitements antiangiogéniques, plusieurs cohortes suggéraient une faisabilité du traitement par sorafenib sans augmentation nette des effets indésirables mais une survie plus faible en comparaison avec la population Child A (64). L'essai PRODIGE 21 est le seul essai randomisé à avoir fini son recrutement (n=160) (68). Il comparait dans un essai de phase 2 factoriel à 4 bras le sorafenib, la pravastatine, l'association sorafenib-pravastatine et les meilleurs soins de support. L'objectif principal était le temps jusqu'à progression, la survie globale étant un objectif secondaire. L'analyse globale n'a pas montré de différence en termes de temps jusqu'à progression ou de survie globale entre les 4 bras. La toxicité était celle attendue avec la molécule. Lorsqu'on analysait les résultats des bras avec sorafenib comparé au bras sans sorafenib dans la sous-population des patients avec fonction hépatique Child-Pugh B7 ou ALBI Grade 1 ou 2, on pouvait suggérer un bénéfice (médiane de survie globale de 6,5 mois vs 3,0 mois pour Child-Pugh B7 vs B8-9 et 6,1 mois vs 3,1 mois pour ALBI Grade 1 ou 2 vs Grade 3). Cependant, l'étude n'était pas suffisamment puissante pour démontrer ce bénéfice. Par ailleurs, les médianes atteintes de quelques mois et le profil de tolérance du sorafenib rendent la balance bénéfique / risque incertaine dans cette population.

En ce qui concerne l'immunothérapie, des cohortes rétrospectives suggèrent de la même manière la faisabilité du traitement, mais une survie plus faible. Une méta-analyse récente (comprenant majoritairement des anti-PD-1 en monothérapie) rapportait un taux de réponse de 14 % (IC 95 % : 11 %-17 %), une médiane de survie sans progression de 2,68 mois (IC 95 % : 1,85-3,53) et une médiane de survie globale de 5,49 mois (IC95 % : 3,56-7,42) (69). L'étude de phase I/II du nivolumab Checkmate-040 a inclus une cohorte de patients avec fonction hépatique Child Pugh B7 ou B8 (n=49) (70). Le taux de réponse était de 12 % (IC95 %: 5-25 %), la médiane de survie globale de 7,6 mois (IC 95 % : 4,4-10,5 mois). Le profil de tolérance était celui attendu. Nous n'avons pas de données prospectives concernant les associations atezolizumab-bevacizumab ou durvalumab-tremelimumab. Quelques études prospectives sont en cours sur cette population.

Question 7: Quels traitements sont recommandés en 2^{ème} ligne et au-delà ?

Les données de la littérature évaluant les traitements de seconde ligne et au-delà dans la prise en charge du CHC avancé concernent surtout les patients ayant reçu au préalable des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) en première ligne. Des essais randomisés de seconde ligne après immunothérapie et en particulier après atezolizumab-bevacizumab sont en cours dont les résultats ne seront pas disponibles avant 2025. Actuellement, les données disponibles relatives aux traitements entrepris après immunothérapie émanent essentiellement d'études observationnelles.

Après échec du sorafenib deux études randomisées ont démontré la supériorité d'un ITK de seconde ligne. Dans l'étude RESORCE le régorafenib était administré chez des patients ayant toléré au moins 400 mg/j de sorafenib pendant au moins 20 jours sur les 28 derniers jours de traitement. La survie globale était améliorée, à 10,6 mois Vs 7,8 mois sous placebo, HR à 0.63 (95 % CI 0.50-0.79; p<0,001). La fréquence des effets secondaires de Grade

3-4 était : HTA 15 %, syndrome mains-pieds 13 %, fatigue 9 % et diarrhée 3 %. La proportion de décès imputable au traitement était de 2 % (71). Dans l'étude CELESTIAL, le cabozantinib était associé à une survie de 10,2 mois Vs 8 mois sous placebo (HR 0.76 95 % CI 0.63-0.92, $p = 0.005$). La toxicité de Grade 3-4 était : syndrome mains-pieds 17 %, HTA 16 %, cytolyse 12 %, fatigue 10 % et diarrhée 10 % (72). Ces deux traitements ont obtenu une AMM et sont remboursés en France dans cette indication.

Le ramucirumab, anticorps monoclonal anti VEGF-R, a fait l'objet de deux évaluations contre placebo en seconde ligne du CHC avancé. La première, qui incluait des patients sans sélection particulière, s'est avérée négative, mais les résultats semblaient encourageants dans le sous-groupe des patients ayant une AFP > 400. La seconde (REACH 2) a inclus des patients respectant ce critère biologique avec des résultats de survie statistiquement positifs mais insuffisants pour l'obtention d'un remboursement en France (SG 8.5 Vs 7.3 mois; HR 0.71 95 % CI 0.531-0.949). La toxicité était marquée par 13 % d'hypertension artérielle et 6 % d'hyponatrémie Grade 3-4 (73).

Trois essais randomisés ont également évalué l'intérêt de l'immunothérapie chez des patients pré-traités par sorafénib. L'étude de phase III Keynote-240 qui comparait pembrolizumab et placebo (ratio 2/1) s'est avérée négative malgré une tendance à l'amélioration de la survie médiane (13.9 Vs 10.6 mois pour le placebo; HR 0.781; 95 CI 0.661-0.998, $p = 0.0238$) et 52.7 % des patients ont présenté des effets indésirables sévères Vs 46.3 % pour le placebo (dont 18.6 % et 7.5 % étaient reliés au traitement) (37). L'étude jumelle réalisée en Asie était statistiquement positive mais avec un gain de survie jugé insuffisant pour l'obtention d'une AMM (14.6 Vs 13 mois, HR 0.79; 95 % CI 0.63-0.99, $p = 0.0001$). La toxicité de Grade 3-4 était de 12 % Vs 3 % (74). Enfin, l'essai de phase 1/2 CheckMate 040 a comparé au placebo différentes combinaisons d'immunothérapie associant nivolumab et ipilimumab (75). L'efficacité optimale était obtenue avec l'association de 4 doses de nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg toutes les 3 semaines, suivie de nivolumab 240 mg toutes les 2 semaines. Le taux de réponse était de 32 % et la durée médiane de réponse non atteinte, au prix d'une toxicité cumulant 53 % de Grade 3-4 et un décès toxique.

La meilleure séquence thérapeutique pour les patients atteints de CHC avancé après échec d'une immunothérapie reste à définir. Bien qu'il existe un besoin croissant de recommandations claires, l'absence d'étude randomisée rend difficile l'établissement de celles-ci.

La prescription d'un ITK en seconde ligne est une option proposée par la plupart des sociétés savantes. Une seule étude de phase 2 a été publiée, avec le cabozantinib (76). Les résultats sont similaires à ce qu'on obtient après sorafénib : SSP médiane de 4,4 mois et SG médiane de 9,9 mois, suggérant que les ITK peuvent être utilisés après immunothérapie. Cette stratégie a fait l'objet d'une étude de modélisation évaluant, après atezolizumab et bevacizumab, les principaux ITK (sorafénib, lenvatinib, regorafénib et cabozantinib) ainsi que le ramucirumab. Le lenvatinib et le sorafénib sont les options qui permettraient d'obtenir les meilleurs résultats avec respectivement une survie globale de 24 et 23 mois pour l'ensemble de la séquence thérapeutique et un gain de survie de 0,5 et 0,42 années. Le profil de toxicité était plutôt en faveur du sorafénib (8). Dans une étude rétrospective multicentrique asiatique les résultats des ITK (majoritairement sorafénib et lenvatinib) après atezolizumab et bevacizumab étaient voisins de ceux rapportés en première ligne: taux de réponse (6 %), survie sans progression (3,4 mois) et survie globale (14,7 mois) (77). La supériorité du lenvatinib sur le sorafénib en terme de survie sans progression (6,1 Vs 2,5 mois, $p = 0,004$) ne se traduisait pas en survie globale (16,6 Vs 11,2; $p = 0,347$). Le profil de toxicité était conforme aux données déjà publiées (16 % de Grade 3-4) et la plupart des patients ont reçu une ligne ultérieure. Il est important de préciser que le lenvatinib a obtenu l'AMM mais n'est pas remboursé en France dans l'indication CHC.

Concernant le ramucirumab des données plus limitées suggèrent une efficacité comparable après immunothérapie à celles déjà rapportées après sorafenib (78).

Trois études rétrospectives ont évalué l'intérêt d'une seconde immunothérapie après échec d'une première ligne comportant soit un anti-PD1/PDL1 seul, soit une association atezolizumab-bevacizumab (79–81). Les faibles effectifs et l'hétérogénéité des traitements reçus doivent rendre prudent dans l'interprétation de ces données. Néanmoins, une seconde ligne d'immunothérapie comportant une classe thérapeutique absente en première ligne (anti-CTLA4 ou anti VEGF) semble associée à des taux de réponse tumorale significatifs (16 à 26 %; y compris chez des patients ayant progressé d'emblée en première ligne) et des survies globales de 9,2 à 10,9 mois. Les données de tolérance étaient sensiblement analogues à celles rapportées en première ligne d'immunothérapie. Des patients ayant présenté des effets secondaires immuno-médiés en première ligne ont pu recevoir une seconde ligne d'immunothérapie sans sur-toxicité manifeste.

Question 8: Quelle évaluation de la réponse tumorale (RECIST, mRECIST, iRECIST, AFP) ?

Évaluation de la réponse tumorale dans le CHC sous traitement systémique :

En cas de traitement systémique, il est nécessaire d'évaluer la réponse tumorale toutes les 8 à 12 semaines.

Initialement, les traitements antiangiogéniques ont montré des taux faibles de réponse objective chez les patients atteints de CHC, généralement inférieurs à 10 %, en fonction des molécules. Cela contrastait avec le bénéfice clinique en termes de survie observé avec ces molécules. Les critères RECIST 1.1, habituellement utilisés pour évaluer la réponse aux chimiothérapies cytotoxiques en oncologie, basés exclusivement sur une évaluation dimensionnelle, semblaient insuffisants pour identifier clairement la réponse aux traitements antiangiogéniques.

Des alternatives telles que les critères « modified RECIST » (mRECIST) (82,83), les critères de Choi (84) et les critères EASL (85) ont été proposées, prenant en compte les modifications de la vascularisation et de la densité tumorale en plus des changements de taille. L'intérêt de ces critères est aussi potentiellement de détecter plus précocement des indices d'efficacité du traitement antiangiogénique.

Comparativement aux critères RECIST 1.1, l'application des critères mRECIST a montré une augmentation des taux de réponse objective, passant de 2 % à 23 % chez les patients CHC traités par sorafenib (86). Les critères CHOI et mRECIST semblent plus appropriés que RECIST 1.1 pour identifier les répondeurs avec une survie prolongée parmi les patients atteints d'un CHC avancé traités par sorafenib (87). Dans une méta-analyse récente (88), les critères mRECIST semblent mieux identifier les réponses tumorales objectives et les répondeurs à long terme que les critères RECIST 1.1, bien que leur performance dans l'évaluation de la progression de la maladie soit comparable. Une revue systématique de 34 essais cliniques randomisés pour CHC avancé, a montré que la réponse objective selon les critères mRECIST constitue un prédicteur indépendant de la survie globale. Bien qu'à l'échelle individuelle il y ait une meilleure corrélation entre la réponse objective et la survie globale avec le mRECIST qu'avec le RECIST, cela n'a pas été démontré comme critère de substitution à l'échelle des essais (89).

D'autres critères d'évaluation de réponse ont été suggérés tels que les critères EASL, qui se basent sur une évaluation bidimensionnelle de la partie tumorale avec rehaussement artériel pour déterminer la viabilité tumorale résiduelle après un traitement anticancéreux. Certains groupes ont observé un taux de réponse tumorale plus élevé en appliquant ces critères chez les patients traités par sorafenib et ce, avec une bonne reproductibilité.

Ainsi, bien que ces critères ne fassent pas l'objet d'une validation unanime et ne bénéficient pas d'un consensus général (90), ils peuvent néanmoins représenter une alternative intéressante pour l'évaluation des traitements antiangiogéniques.

Parallèlement, l'analyse des variations des taux plasmatiques de l'AFP s'avère être un outil simple et pratique pouvant être mis en œuvre chez les patients sous traitement antiangiogénique (91). Selon certaines études, une diminution des taux de l'AFP (de 20 à 50 %) par rapport aux niveaux initiaux semble être corrélée à la réponse objective, ainsi qu'à une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression (92).

Par conséquent, il est possible d'évaluer de manière précoce les patients atteints de CHC sous traitement antiangiogénique en suivant l'évolution des taux d'AFP et les changements dans la vascularisation et la densité intratumorale. Ces observations peuvent refléter une activité du traitement, même en présence d'une maladie stable selon les critères RECIST.

Évaluation de la réponse tumorale dans le CHC sous immunothérapie

Avec l'avènement des inhibiteurs de contrôle de l'immunité en oncologie, de nouveaux critères de réponse tumorale spécifiques aux immunothérapies ont été proposés, tenant compte de leur mécanisme d'action et des divers types de réponses tumorales possibles. À l'origine, les critères irRECIST ont été proposés (92), exigeant la confirmation de la réponse ou de la progression lors de l'évaluation à 4 semaines du bilan radiologique précédent. Cependant, le groupe d'experts des critères RECIST a préconisé plutôt l'adoption des critères iRECIST, qui permettent d'identifier les progressions non confirmées et les pseudo-progressions en cas d'apparition d'une nouvelle lésion ou d'une augmentation de 20 % de la taille des lésions cibles (93).

L'application de ces critères a été étudiée dans le contexte de certains cancers traités par inhibiteurs de contrôle de l'immunité, bien que leur pertinence dans l'évaluation tumorale du CHC soit moins évidente. Dans la plupart des essais cliniques de phase 3 évaluant l'immunothérapie chez les patients atteints de CHC avancé, les critères RECIST 1.1, qu'ils soient associés ou non aux critères mRECIST, ont été adoptés pour évaluer la réponse tumorale, et peu de données sont disponibles sur l'intérêt des nouveaux critères iRECIST. Dans une étude récente portant sur un petit groupe de 50 patients atteints de CHC traités par des inhibiteurs de PD-1, le taux de réponse global était similaire selon les critères RECIST 1.1 et iRECIST (16 %), mais atteignait 24 % selon les critères mRECIST (94). Les critères mRECIST permettaient de distinguer entre les répondeurs et les non-répondeurs, et semblaient être prédictifs de la survie.

Une réponse précoce à l'immunothérapie, mesurée par la décroissance des taux d'AFP, s'est avérée être un facteur indépendant associé à une survie globale significativement prolongée et à une survie sans progression. La survie globale médiane chez les répondeurs était de 28,0 mois, comparativement à 11,2 mois chez les non-répondeurs ($p = 0,048$), et la survie sans progression médiane chez les répondeurs était de 15,2 mois, comparativement à 2,7 mois chez les non-répondeurs ($p = 0,002$) (95).

Question 9: Quel biomarqueur pour guider le choix des traitements systémiques ?

Plusieurs études ont cherché à développer des biomarqueurs dans le CHC traité par immunothérapie (Tableau 3). Actuellement, aucun biomarqueur n'est suffisamment validé pour être utilisé en routine courante.

Tableau 3 : biomarqueurs étudiés concernant l'efficacité des traitements par immunothérapie dans le CHC

Type de prélèvement	Biomarqueur étudié	Nature de l'étude	Principaux résultats	
SANG	Sang total	Cellules immunitaires circulantes	Aucune étude publiée à ce jour	Aucun biomarqueur basé sur les PBMC (cellules mononucléaires du sang périphérique) n'est capable de prédire les réponses aux ICIs.
		Anticorps antidrogue (ADA) dirigés contre l'atezolizumab	Étude observationnelle de patients traités par AtezoBev en 1^e ligne Analyses réalisées sur une cohorte de dérivation de 50 patients et une cohorte de validation de 82 patients au moment de la 2 ^e perfusion Réponse évaluée selon les critères RECIST 1.1	La présence d'ADAs a été associée à une moins bonne réponse à l'AtezoBeva et une moins bonne survie sans progression (96).
	Sérum/Plasma	Exosomes	Aucune étude publiée à ce jour	Aucun biomarqueur basé sur les exosomes n'est capable de prédire les réponses aux ICIs
		ADN circulant tumoral	Étude observationnelle de patients traités par AtezoBev en 1^e ligne Réponse évaluée selon les critères RECIST 1.1	La concentration et un taux de mutation élevé du ctDNA a été associée à la réponse au traitement sous AtezoBeva.
		Cytokines/ chimiokines	Étude observationnelle de patients traités par AtezoBev en 1^e ligne Analyses réalisées sur une cohorte de dérivation de 84 patients et une cohorte de validation de 81 patients Bénéfice clinique défini par une réponse complète ou partielle de plus de 6 mois évaluée selon les critères RECIST 1.1	Des niveaux sériques élevés d'IL-6 ont été associés à un moindre bénéfice clinique, et de moins bonnes survies sans progression et survies globale aux ICIs (97).
	AUTRES LIQUIDES CORPORELS	Urines	Aucune étude publiée à ce jour	Aucun biomarqueur basé sur l'analyse des urines n'est capable de prédire les réponses aux ICIs.
Selles		Aucune étude publiée à ce jour	Aucun biomarqueur basé sur l'analyse des selles n'est capable de prédire les réponses aux ICIs.	

Type de prélèvement		Biomarqueur étudié	Nature de l'étude	Principaux résultats
TISSU TUMORAL	Immuno histochimie	Expression de PD-L1/PD-1	<p>CHECKMATE 040 : Étude randomisée de phase III (Nivolumab)</p> <p>CHECKMATE 459 : Étude randomisée de phase III (Nivolumab)</p> <p>HIMALAYA : Étude randomisée de phase III (DurvaTreme vs Sorafenib en 1^e ligne)</p> <p>IMBRAVE 150 : Étude randomisée de phase III (AtezoBev vs Sorafenib en 1^e ligne)</p> <p>KEYNOTE 224 : Étude de phase II (Pembrolizumab en 2 ligne)</p> <p>Réponse objective définie par une réponse complète ou partielle selon les critères RECIST 1.1</p>	<p>L'expression de PD-L1 par les cellules tumorales n'est pas associée à la réponse au traitement dans CHECKMATE 040 (98), CHECKMATE 459 (99), IMBRAVE 150 (42) et HIMALAYA (100).</p> <p>Dans l'étude KEYNOTE 224, un taux élevé de PD-L1 CPS (combined positive score) dans la tumeur et les cellules immunitaires était associé à un taux de réponse objective plus élevé et à une survie sans progression plus longue (101)</p>
		« Atezolizumab-bevacizumab response signature » (ABRS), évaluée par des techniques de biologie moléculaire	<p>GO30140 (Etude de phase 1b) and IMbrave150: Étude randomisée de phase III (AtezoBev vs Sorafenib en 1^e ligne) (358 patients)</p> <p>Réponse objective définie par une réponse complète ou partielle selon les critères RECIST 1.1</p>	<p>ABRS a été associée à la réponse au traitement et à la survie sans progression sous AtezoBeva (102,103)</p>
	Transcriptomique spatiale	Localisation des cellules immunitaires	Phase 1b Cabozantinib Nivolumab en néoadjuvant (15 patients)	La distance entre les lymphocytes T et les macrophages immunosuppresseurs pourrait prédire la réponse aux ICIs (104)
	Signature Moléculaire	dMMR/MSI-H		L'utilisation est limitée en raison de sa faible prévalence au sein des tumeurs (<3 %) (105).
		Wnt/β-caténine	<p>Étude observationnelle de patients traités par ICIs (31 patients)</p> <p>Réponse objective définie par une réponse complète ou partielle selon les critères mRECIST</p>	La dérégulation de la signalisation WNT/β-caténine a été associée à une résistance aux ICIs (106).
		Mutations du gène TP53	<p>Étude observationnelle de patients traités par anti PD1 en 1^e ligne (28 patients) et 2/3^e ligne (55 patients)</p>	Les mutations du gène TP53 ont été associées à des signatures spécifiques du gène IFN-γ, à une infiltration plus élevée de Treg Foxp3+ et à une infiltration plus faible de lymphocytes T CD8+ et corrélées à une mortalité plus élevée (107,108).
		Signature IFNAP	<p>Étude observationnelle de patients traités par anti PD1 en 1^e ligne (28 patients) et 2/3^e ligne (55 patients)</p> <p>Réponse objective définie par une réponse complète ou partielle selon les critères mRECIST</p>	La signature IFNAP comprend 11 gènes impliqués dans la signalisation de l'interféron gamma (STAT1 et GBP1), la présentation d'antigènes (B2M, HLA-DRB5 et HLA-DRA) et la chimiotaxie (CXCL9) et a été associée une meilleure réponse aux anti-PD1 (109).



RECOMMANDATIONS

Question 1: Quelles sont les indications à un traitement systémique?

R1.1 - Un traitement systémique en première ligne est recommandé pour les patients atteints de CHC avancés (Extension vasculaire et/ou extra-hépatique) avec une fonction hépatique conservée (CHILD A) et en bon état général selon l'échelle ECOG-PS 0 ou 1 (**Grade 1+**).

R1.2 - Un traitement systémique est recommandé pour les patients atteints de CHC non éligibles à un traitement curatif et non éligibles à ou en cas d'échec d'un traitement endovasculaire, avec une fonction hépatique conservée (CHILD A) et en bon état général ECOG-PS 0 ou 1 (**Grade 1+**).

Question 2: Bilan spécifique et prise en charge hépatopathie et suivi ?

R2.1 - Il n'est probablement pas recommandé de débiter une immunothérapie chez les patients souffrant de maladies auto-immunes ou inflammatoires évolutives (hors endocrinopathies substituées, diabète et dermatoses bénignes), sans avis spécialisé, et si nécessaire RCP immunotox (**Avis d'expert**).

R2.2 - Il n'est probablement pas recommandé de débiter un traitement par bevacizumab dans les 4 semaines avant ou après une intervention chirurgicale, dans les 3 mois suivants un accident vasculaire et chez les patients hypertendus non contrôlés (TAS > 150 mm Hg, TAD > 100 mm Hg) (**Grade 2-**).

R2.3 - Avant un traitement par immunothérapie, il est recommandé d'effectuer un bilan clinico-biologique spécifique (cf tableau) (**Avis d'expert**).

R2.4 - Il est recommandé de traiter par analogues de nucléotides/sides les patients avec Ag HBs positif (**Grade 1+**).

R2.5 - Il n'est pas recommandé de traiter par antiviraux de manière systématique les patients porteurs d'Hépatite C ou delta. Ceci doit faire l'objet d'une discussion personnalisée selon l'évolution tumorale (**Avis d'expert**).

Question 3: Quelles indications de traitement systémique combinés aux autres traitements ?

R3.1 - Les données actuelles ne suffisent pas pour recommander d'ajouter ou non un traitement systémique aux traitements endovasculaires (**Avis d'expert**).

R3.2 - Les données actuelles ne suffisent pas pour recommander d'ajouter un traitement adjuvant ou néoadjuvant à un traitement curatif d'un CHC (**Avis d'expert**).

Question 4: Quels traitements sont recommandés en 1^{ère} ligne, et quels critères de choix ?

R4.1 - Il est recommandé de proposer un schéma d'association d'immunothérapie par atezolizumab-bevacizumab ou durvalumab-tremelimumab ou nivolumab-ipilimumab en 1^{ère} ligne de traitement systémique (**Grade 1+**)

R4.2 - Il est recommandé de proposer le sorafenib ou le lenvatinib chez les patients pour lesquels une immunothérapie est contre-indiquée (**Grade 1+**)

R4.3 - Il n'y a pas de raisons de privilégier l'atezolizumab-bevacizumab ou le durvalumab-tremelimumab ou nivolumab-ipilimumab dans la population éligible à un traitement systémique, en termes d'efficacité (**Avis d'expert**).

R4.4 - Il est probablement recommandé en cas de sur-risque identifié en lien avec l'utilisation du bevacizumab (cf tableau), de choisir le durvalumab-tremelimumab ou nivolumab-ipilimumab (**Avis d'expert**).

R4.5 - Il n'y a pas d'élément suffisant pour guider le choix du traitement systémique (ITK ou immunothérapie ou choix de l'association d'immunothérapie) sur les caractéristiques cliniques, biologiques, histologiques et étiologiques (**Avis d'expert**).

Question 5: Quel traitement chez le transplanté hépatique ? Quelle adaptation du traitement immunosuppresseur ?

R5.1 - Il n'est pas recommandé, dans le but de diminuer le risque de récurrence du CHC, de modifier le schéma d'immunosuppression en faveur d'un inhibiteur de mTOR en post transplantation hépatique (**Grade 1-**)

R5.2 - Il est recommandé de minimiser l'immunosuppression en post-TH pour CHC, dans le but de diminuer le risque de récurrence du CHC (**Avis d'expert**).

R5.3 - Il est recommandé de discuter un traitement immunosuppresseur par inhibiteurs de mTOR

en cas de récurrence de CHC post transplantation hépatique (**Avis d'expert**)

R5.4 - Il est recommandé de proposer un traitement systémique de première intention par ITK chez les patients transplantés hépatiques dans le but d'éviter le risque de rejet (**Avis d'expert**).

Question 6: Quel traitement pour les patients Child B ?

R6.1 - Il n'est probablement pas recommandé de proposer un traitement systémique à tous les patients dont la fonction hépatique est Child Pugh B (**Grade 2-**).

R6.2 - Il est possible de discuter à l'échelon individuel un traitement systémique chez les patients dont la fonction hépatique est Child Pugh B7 ou Child Pugh B avec Grade ALBI 1 ou 2 (**Avis d'expert**).

R6.3 - Il n'est pas recommandé de proposer un traitement systémique aux patients dont la fonction hépatique est Child Pugh C (**Grade 1-**).

Question 7: Quels traitements sont recommandés en 2^{ème} ligne et au-delà ?

R7.1 - Chez les patients en échec après association d'immunothérapie de première ligne, il est probablement recommandé de prescrire un traitement de seconde ligne par ITK (**Grade 2+**).

R7.2 - Il n'y a pas suffisamment d'éléments pour privilégier un ITK par rapport à un autre (**Avis d'expert**).

Question 8: Quelle évaluation de la réponse tumorale (RECIST, mRECIST, iRECIST, AFP)

R8.1 - Il est recommandé d'évaluer la réponse tumorale selon les critères RECIST 1.1 chez les patients CHC traités par thérapie ciblée et/ou immunothérapie (**Grade 1+**).

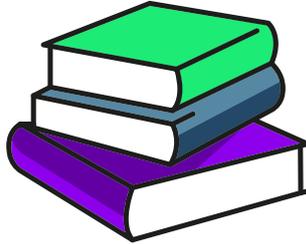
R8.2 - Il est probablement recommandé d'associer une évaluation de la réponse tumorale selon les critères mRECIST, en plus des critères RECIST pour les patients traités par thérapie ciblée et/ou immunothérapie (**Grade 2+**).

R8.3 - Il n'y a pas d'éléments suffisants pour recommander d'utiliser les critères iRECIST en dehors d'essais cliniques pour évaluer la réponse tumorale sous immunothérapie (**Avis d'expert**).

R8.4 - Il est recommandé d'évaluer la réponse biologique par AFP chez les patients CHC traités par thérapie ciblée et/ou immunothérapie (**Avis d'expert**).

Question 9: Quel biomarqueur pour guider le choix des traitements systémiques ?

R9.1 - Il n'est probablement pas recommandé de se guider sur un biomarqueur pour choisir le traitement systémique (**Avis d'expert**).



BIBLIOGRAPHIE

1. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *Journal of Hepatology*. 2022;76:681–693.
2. Forner A, Gilibert M, Bruix J, Raoul J-L. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11:525–535.
3. Raoul J-L, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev*. 2011;37:212–220.
4. Galle PR, Tovoli F, Foerster F, Wörns MA, Cucchetti A, Bolondi L. The treatment of intermediate stage tumours beyond CE: From surgery to systemic therapy. *J Hepatol*. 2017;67:173–183.
5. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68:723–750.
6. Kloeckner R, Galle PR, Bruix J. Local and Regional Therapies for Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2021;73 Suppl 1:137–149.
7. Kudo M, Finn RS, Galle PR, Zhu AX, Ducreux M, Cheng A-L, et al. IMbrave150: Efficacy and Safety of Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sorafenib in Patients with Barcelona Clinic Liver Cancer Stage B Unresectable Hepatocellular Carcinoma: An Exploratory Analysis of the Phase III Study. *Liver Cancer*. 2023;12:238–250.
8. Bruix J, Raoul J-L, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol*. 2012;57:821–829.
9. Marrero JA, Kudo M, Venook AP, Ye S-L, Bronowicki J-P, Chen X-P, et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *Journal of Hepatology*. 2016;65:1140–1147.
10. Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F, Zavaglia C, Grieco A, Villa E, et al. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology*. 2011;54:2055–2063.
11. Cheng A-L, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2022;76:862–873.
12. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, Furuse J, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evidence* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 3]; Available from: <https://evidence.nejm.org/doi/10.1056/EVIDoa2100070>
13. Estrada CC, Maldonado A, Mallipattu SK. Therapeutic Inhibition of VEGF Signaling and Associated Nephrotoxicities. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30:187–200.
14. Totzeck M, Mincu RI, Rassaf T. Cardiovascular Adverse Events in Patients With Cancer Treated With Bevacizumab: A Meta-Analysis of More Than 20 000 Patients. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006278.
15. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021;39:4073–4126.
16. Gane E, Verdon DJ, Brooks AE, Gaggar A, Nguyen AH, Subramanian GM, et al. Anti-PD-1 blockade with nivolumab with and without therapeutic vaccination for virally suppressed chronic hepatitis B: A pilot study. *J Hepatol*. 2019;71:900–907.

17. Sangro B, Gomez-Martin C, de la Mata M, Iñarrairaegui M, Garralda E, Barrera P, et al. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2013;59:81–88.
18. Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:16–26.
19. Lencioni R, Llovet JM, Han G, Tak WY, Yang J, Guglielmi A, et al. Sorafenib or placebo plus CE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: the SPACE trial. *Journal of hepatology.* 2016;64:1090–1098.
20. Meyer T, Fox R, Ma YT, Ross PJ, James MW, Sturgess R, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (CE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *The lancet Gastroenterology & hepatology.* 2017;2:565–575.
21. Kudo M, Han G, Finn RS, Poon RT, Blanc J-F, Yan L, et al. Brivanib as adjuvant therapy to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial. *Hepatology.* 2014;60:1697–1707.
22. Kudo M, Cheng A-L, Park J-W, Park JH, Liang P-C, Hidaka H, et al. Orantinib versus placebo combined with transcatheter arterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENTAL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 study. *The lancet Gastroenterology & hepatology.* 2018;3:37–46.
23. Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, Torimura T, Tanabe N, Aikata H, et al. Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (CE) plus sorafenib as compared with CE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial. *Gut.* 2020;69:1492–1501.
24. de la Torre-Aláez M, Matilla A, Varela M, Iñarrairaegui M, Reig M, Lledó JL, et al. Nivolumab after selective internal radiation therapy for the treatment of hepatocellular carcinoma: a phase 2, single-arm study. *Journal for immunotherapy of cancer [Internet].* 2022 [cited 2024 Sep 17];10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9716796/>
25. Vogel A, Saborowski A, Hinrichs J, Etrich TJ, Ehmer U, Martens UM, et al. LBA37 IMMUCE: a biomarker-orientated, multi center phase II AIO study of transarterial chemoembolization (CE) in combination with nivolumab performed for intermediate stage hepatocellular carcinoma (HCC). *Annals of Oncology.* 2021;32:S1312.
26. Sangro B, Kudo M, Erinjeri JP, Qin S, Ren Z, Chan SL, et al. Durvalumab with or without bevacizumab with transarterial chemoembolisation in hepatocellular carcinoma (EMERALD-1): a multiregional, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet.* 2025;405:216–232.
27. Kudo M, Ren Z, Guo Y, Han G, Lin H, Zheng J, et al. Transarterial chemoembolisation combined with lenvatinib plus pembrolizumab versus dual placebo for unresectable, non-metastatic hepatocellular carcinoma (LEAP-012): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet.* 2025;405:203–215.
28. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau G-Y, Yang J, Kudo M, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology.* 2015;16:1344–1354.
29. Lee JH, Lee J-H, Lim Y-S, Yeon JE, Song T-J, Yu SJ, et al. Adjuvant Immunotherapy With Autologous Cytokine-Induced Killer Cells for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2015;148:1383-1391.e6.
30. Qin S, Chen M, Cheng A-L, Kaseb AO, Kudo M, Lee HC, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMbrave050): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet.* 2023;402:1835–1847.
31. Yopp A, Kudo M, Chen M, Cheng AL, Kaseb AO, Lee HC, et al. LBA39 Updated efficacy and safety data from IMbrave050: Phase III study of adjuvant atezolizumab (atezo)+ bevacizumab (bev) vs active surveillance in patients (pts) with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (HCC). *Annals of Oncology.* 2024;35:S1230.
32. Kaseb AO, Hasanov E, Cao HST, Xiao L, Vauthey J-N, Lee SS, et al. Perioperative nivolumab monotherapy versus nivolumab plus ipilimumab in resectable hepatocellular carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* 2022;7:208–218.
33. Chow PK h, Tai B-C, Tan C-K, Machin D, Win KM, Johnson PJ, et al. High-dose tamoxifen in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma: A multicenter randomized controlled trial. *Hepatology.* 2002;36:1221–1226.
34. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378–390.
35. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet.* 2018;391:1163–1173.
36. Yau T, Park J-W, Finn RS, Cheng A-L, Mathurin P, Edeline J, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23:77–90.
37. Finn RS, Ryoo B-Y, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY, 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;38:193–202.

38. Motz GT, Santoro SP, Wang L-P, Garrabrant T, Lastra RR, Hagemann IS, et al. Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors. *Nat Med.* 2014;20:607–615.
39. Roland CL, Dineen SP, Lynn KD, Sullivan LA, Dellinger MT, Sadegh L, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor reduces angiogenesis and modulates immune cell infiltration of orthotopic breast cancer xenografts. *Mol Cancer Ther.* 2009;8:1761–1771.
40. Voron T, Colussi O, Marcheteau E, Pernot S, Nizard M, Pointet A-L, et al. VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8+ T cells in tumors. *J Exp Med.* 2015;212:139–148.
41. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382:1894–1905.
42. Cheng A-L, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2022;76:862–873.
43. Sharma P, Siefker-Radtke A, de Braud F, Basso U, Calvo E, Bono P, et al. Nivolumab Alone and With Ipilimumab in Previously Treated Metastatic Urothelial Carcinoma: CheckMate 032 Nivolumab 1 mg/kg Plus Ipilimumab 3 mg/kg Expansion Cohort Results. *J Clin Oncol.* 2019;37:1608–1616.
44. Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, Kim JW, Ascierto PA, Sharma P, et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36:2836–2844.
45. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol.* 2012;30:2691–2697.
46. Antonia S, Goldberg SB, Balmanoukian A, Chaft JE, Sanborn RE, Gupta A, et al. Safety and antitumor activity of durvalumab plus tremelimumab in non-small cell lung cancer: a multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2016;17:299–308.
47. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology.* 2012;143:986-994.e3; quiz e14-15.
48. Filgueira NA. Hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: Risk factors, screening and clinical presentation. *World J Hepatol.* 2019;11:261–272.
49. Cholongitas E, Burra P, Vourli G, Papatheodoridis GV. Safety and efficacy of everolimus initiation from the first month after liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant.* 2023;37:e14957.
50. Pelizzaro F, Gambato M, Gringeri E, Vitale A, Cillo U, Farinati F, et al. Management of Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplantation. *Cancers (Basel).* 2021;13:4882.
51. Mancuso A, Mazzola A, Cabibbo G, Perricone G, Enea M, Galvano A, et al. Survival of patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2015;47:324–330.
52. Gomez-Martin C, Bustamante J, Castroagudin JF, Salcedo M, Garralda E, Testillano M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in combination with mammalian target of rapamycin inhibitors for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2012;18:45–52.
53. Jung D-H, Tak E, Hwang S, Song G-W, Ahn C-S, Kim K-H, et al. Antitumor effect of sorafenib and mammalian target of rapamycin inhibitor in liver transplantation recipients with hepatocellular carcinoma recurrence. *Liver Transpl.* 2018;24:932–945.
54. Nitta H, Younès A, El-Domiaty N, Karam V, Sobesky R, Vibert E, et al. High trough levels of everolimus combined to sorafenib improve patients survival after hepatocellular carcinoma recurrence in liver transplant recipients. *Transpl Int.* 2021;34:1293–1305.
55. Bang K, Casadei-Gardini A, Yoo C, Iavarone M, Ryu M-H, Park SR, et al. Efficacy and safety of lenvatinib in patients with recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Cancer Med.* 2023;12:2572–2579.
56. Iavarone M, Invernizzi F, Ivanics T, Mazza S, Zavaglia C, Sanduzzi-Zamparelli M, et al. Regorafenib Efficacy After Sorafenib in Patients With Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: A Retrospective Study. *Liver Transpl.* 2021;27:1767–1778.
57. Kayali S, Pasta A, Plaz Torres MC, Jaffe A, Strazzabosco M, Marengo S, et al. Immune checkpoint inhibitors in malignancies after liver transplantation: A systematic review and pooled analysis. *Liver Int.* 2023;43:8–17.
58. Au KP, Chok KSH. Immunotherapy after liver transplantation: Where are we now? *World Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2021;13:1267–1278.
59. Nguyen LS, Ortuno S, Lebrun-Vignes B, Johnson DB, Moslehi JJ, Hertig A, et al. Transplant rejections associated with immune checkpoint inhibitors: A pharmacovigilance study and systematic literature review. *Eur J Cancer.* 2021;148:36–47.
60. Kumar V, Shinagare AB, Rennke HG, Ghai S, Lorch JH, Ott PA, et al. The Safety and Efficacy of Checkpoint Inhibitors in Transplant Recipients: A Case Series and Systematic Review of Literature. *Oncologist.* 2020;25:505–514.

61. Gassmann D, Weiler S, Mertens JC, Reiner CS, Vrugt B, Nägeli M, et al. Liver Allograft Failure After Nivolumab Treatment—A Case Report With Systematic Literature Research. *Transplant Direct* [Internet]. 2018 [cited 2020 Nov 22];4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6092180/>
62. Smedman TM, Line P-D, Guren TK, Dueland S. Graft rejection after immune checkpoint inhibitor therapy in solid organ transplant recipients. *Acta Oncol*. 2018;57:1414–1418.
63. Delyon J, Zuber J, Dorent R, Poujol-Robert A, Peraldi M-N, Anglicheau D, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Transplantation-A Case Series and Comprehensive Review of Current Knowledge. *Transplantation*. 2021;105:67–78.
64. Marrero JA, Kudo M, Venook AP, Ye S-L, Bronowicki J-P, Chen X-P, et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *J Hepatol*. 2016;65:1140–1147.
65. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2020;382:1894–1905.
66. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391:1163–1173.
67. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2008;359:378–390.
68. Blanc J-F, Khemissa F, Bronowicki J-P, Monterymard C, Perarnau J-M, Bourgeois V, et al. Phase 2 trial comparing sorafenib, pravastatin, their combination or supportive care in HCC with Child-Pugh B cirrhosis. *Hepatol Int*. 2021;15:93–104.
69. Xie E, Yeo YH, Scheiner B, Zhang Y, Hiraoka A, Tantai X, et al. Immune Checkpoint Inhibitors for Child-Pugh Class B Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncology*. 2023;9:1423–1431.
70. Kudo M, Matilla A, Santoro A, Melero I, Gracián AC, Acosta-Rivera M, et al. CheckMate 040 cohort 5: A phase I/II study of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh B cirrhosis. *J Hepatol*. 2021;75:600–609.
71. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang Y-H, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017;389:56–66.
72. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo B-Y, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379:54–63.
73. Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. 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. *The Lancet Oncology*. 2019;20:282–296.
74. Qin S, Chen Z, Fang W, Ren Z, Xu R, Ryoo B-Y, et al. Pembrolizumab Versus Placebo as Second-Line Therapy in Patients From Asia With Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41:1434–1443.
75. Yau T, Kang Y-K, Kim T-Y, El-Khoueiry AB, Santoro A, Sangro B, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6:e204564.
76. Cabibbo G, Reig M, Celsa C, Torres F, Battaglia S, Enea M, et al. First-Line Immune Checkpoint Inhibitor-Based Sequential Therapies for Advanced Hepatocellular Carcinoma: Rationale for Future Trials. *Liver Cancer*. 2022;11:75–84.
77. Yoo C, Kim JH, Ryu M-H, Park SR, Lee D, Kim KM, et al. Clinical Outcomes with Multikinase Inhibitors after Progression on First-Line Atezolizumab plus Bevacizumab in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Multinational Multicenter Retrospective Study. *Liver Cancer*. 2021;10:107–114.
78. Finn RS, Yau T, Hsu C-H, De Toni EN, Goyal L, Galle PR, et al. Ramucirumab for Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma and Elevated Alpha Fetoprotein Following Non-Sorafenib Systemic Therapy: An Expansion Cohort of REACH-2. *Oncologist*. 2022;27:e938–e948.
79. Wong JSL, Kwok GGW, Tang V, Li BCW, Leung R, Chiu J, et al. Ipilimumab and nivolumab/pembrolizumab in advanced hepatocellular carcinoma refractory to prior immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2021;9:e001945.
80. Scheiner B, Roessler D, Phen S, Lim M, Pomej K, Pressiani T, et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitor rechallenge in individuals with hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep*. 2023;5:100620.
81. Alden SL, Lim M, Kao C, Shu D, Singal AG, Noonan A, et al. Salvage Ipilimumab plus Nivolumab after Anti-PD-1/PD-L1 Therapy in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Res Commun*. 2023;3:1312–1317.
82. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010;30:52–60.
83. Llovet JM, Lencioni R. mRECIST for HCC: Performance and novel refinements. *J Hepatol*. 2020;72:288–306.

84. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol.* 2007;25:1753–1759.
85. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56:908–943.
86. Edeline J, Boucher E, Rolland Y, Vauléon E, Pracht M, Perrin C, et al. Comparison of tumor response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2012;118:147–156.
87. Ronot M, Bouattour M, Wassermann J, Bruno O, Dreyer C, Larroque B, et al. Alternative Response Criteria (Choi, European Association for the Study of the Liver, and Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST]) Versus RECIST 1.1 in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Treated With Sorafenib. *Oncologist.* 2014;19:394–402.
88. Yu H, Bai Y, Xie X, Feng Y, Yang Y, Zhu Q. RECIST 1.1 versus mRECIST for assessment of tumour response to molecular targeted therapies and disease outcomes in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2022;12:e052294.
89. Kudo M, Montal R, Finn RS, Castet F, Ueshima K, Nishida N, et al. Objective Response Predicts Survival in Advanced Hepatocellular Carcinoma Treated with Systemic Therapies. *Clin Cancer Res.* 2022;28:3443–3451.
90. Edeline J, Palmer D, Blanc J-F, Campillo-Gimenez B, Merle P, Meyer T. mRECIST for systemic therapies: More evidence is required before recommendations can be made. *J Hepatol.* 2017;67:195.
91. Bouattour M, Payancé A, Wassermann J. Evaluation of antiangiogenic efficacy in advanced hepatocellular carcinoma: Biomarkers and functional imaging. *World J Hepatol.* 2015;7:2245–2263.
92. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res.* 2009;15:7412–7420.
93. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* 2017;18:e143–e152.
94. Zhou M, Zhang C, Nie J, Sun Y, Xu Y, Wu F, et al. Response Evaluation and Survival Prediction Following PD-1 Inhibitor in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma: Comparison of the RECIST 1.1, iRECIST, and mRECIST Criteria. *Front Oncol.* 2021;11:764189.
95. Shao Y-Y, Liu T-H, Hsu C, Lu L-C, Shen Y-C, Lin Z-Z, et al. Early alpha-foetoprotein response associated with treatment efficacy of immune checkpoint inhibitors for advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2019;39:2184–2189.
96. Kim C, Yang H, Kim I, Kang B, Kim H, Kim H, et al. Association of High Levels of Antidrug Antibodies Against Atezolizumab With Clinical Outcomes and T-Cell Responses in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Oncol.* 2022;8:1825–1829.
97. Yang H, Kang B, Ha Y, Lee SH, Kim I, Kim H, et al. High serum IL-6 correlates with reduced clinical benefit of atezolizumab and bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep.* 2023;5:100672.
98. Yau T, Kang Y-K, Kim T-Y, El-Khoueiry AB, Santoro A, Sangro B, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6:e204564.
99. Yau T, Park J-W, Finn RS, Cheng A-L, Mathurin P, Edeline J, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23:77–90.
100. Abou-Alfa Ghassan K., Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, Furuse J, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evidence.* 0:EVIDoa2100070.
101. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattan S, Ogasawara S, Palmer DH, et al. Pembrolizumab (pembro) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): KEYNOTE-224 update. *JCO.* 2018;36:4020–4020.
102. Zhu AX, Abbas AR, de Galarreta MR, Guan Y, Lu S, Koeppen H, et al. Molecular correlates of clinical response and resistance to atezolizumab in combination with bevacizumab in advanced hepatocellular carcinoma. *Nat Med.* 2022;28:1599–1611.
103. Zeng Q, Klein C, Caruso S, Maille P, Allende DS, Mínguez B, et al. Artificial intelligence-based pathology as a biomarker of sensitivity to atezolizumab-bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma: a multicentre retrospective study. *Lancet Oncol.* 2023;24:1411–1422.
104. Ho WJ, Zhu Q, Durham J, Popovic A, Xavier S, Leatherman J, et al. Neoadjuvant Cabozantinib and Nivolumab Converts Locally Advanced HCC into Resectable Disease with Enhanced Antitumor Immunity. *Nat Cancer.* 2021;2:891–903.
105. Mukai S, Kanzaki H, Ogasawara S, Ishino T, Ogawa K, Nakagawa M, et al. Exploring microsatellite instability in patients with advanced hepatocellular carcinoma and its tumor microenvironment. *JGH Open.* 2021;5:1266–1274.
106. Harding JJ, Nandakumar S, Armenia J, Khalil DN, Albano M, Ly M, et al. Prospective Genotyping of Hepatocellular Carcinoma: Clinical Implications of Next-Generation Sequencing for Matching Patients to Targeted and Immune Therapies. *Clin Cancer Res.* 2019;25:2116–2126.

107. Wang L, Yan K, He X, Zhu H, Song J, Chen S, et al. LRP1B or TP53 mutations are associated with higher tumor mutational burden and worse survival in hepatocellular carcinoma. *J Cancer*. 2021;12:217–223.
108. Blagih J, Buck MD, Vousden KH. p53, cancer and the immune response. *J Cell Sci*. 2020;133:jcs237453.
109. Haber PK, Castet F, Torres-Martin M, Andreu-Oller C, Puigvehí M, Miho M, et al. Molecular Markers of Response to Anti-PD1 Therapy in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2023;164:72-88.e18.



ANNEXES

FICHE RCP DU CHC

Patient :

- Age : _____ - Sexe : _____
- Poids : _____ Taille : _____
- Score ECOG-PS : _____
- Traitements habituels : _____
- Antécédents (Diabète, cardiovasculaires, autres comorbidités notables)

Nom et coordonnées du médecin traitant :

Nom et coordonnées du médecin adresseur :

Le patient doit être informé que son dossier va passer en RCP : Fait par le médecin adresseur

Motif de la RCP

- 1ère présentation Dossier déjà discuté en RCP le

Motif de présentation :

- décision de traitement avis diagnostic ajustement thérapeutique surveillance après traitement

Hépatopathie :

- Cirrhose documentée : Oui Non → si non : évaluation de la fibrose :

- Etiologie cirrhose :

Si liée à l'alcool :

Consommation en cours : oui non date du sevrage :

- Biologie : date

Bilirubine tot (µmol/L): _____

Créatininémie (µmol/L): _____

Albumine (g/l): _____

TP (%) : _____ INR : _____

patient sous AVK ou AOD => Facteur V %

- Encéphalopathie hépatique: absente modérée (stade 1-2) sévère (stade 3-4)

Traitement en cours lactulose rifaximine

- Ascite : Non Modérée Abondante

Pas d'ascite clinique mais visible en imagerie

Pas d'ascite actuellement mais ATCD d'ascite

- Hypertension portale : Oui Non

Gastroscopie : date : _____

présence de Varices : Oui Non

Plaquettes (G/l): _____

Prophylaxie Bbloquants : Oui Non

Scores : CHILD ALBI MELD

CHC :

- **Date du diagnostic :**

- **Biopsie :** Oui Non résultats :

ATCD traitement du CHC : Oui Non

Si oui, type de traitement + Date :

Situation actuelle

- **Imagerie abdominale (type) :**

- Date :

- Nb de nodule :

- Taille plus gros nodule :

- Classification LR :

- Envahissement macrovasculaire : Oui Non

- **Imagerie thoracique (type) :**

- Date :

- **Métastase :** Oui Non localisation :

- **AFP (ng/mL) date:**

Question posée à la RCP :

Souhait de prise en charge après la RCP

Souhaitez-vous que votre patient soit pris en charge dans l'établissement où a eu lieu la RCP ?

OUI, quel que soit le traitement proposé NON, quel que soit le traitement proposé

NON pour ces traitements : préciser les traitements que l'adresseur souhaite réaliser

S'il est éligible pour un essai thérapeutique, souhaitez-vous qu'il en bénéficie ?

OUI NON

Information du patient après la RCP

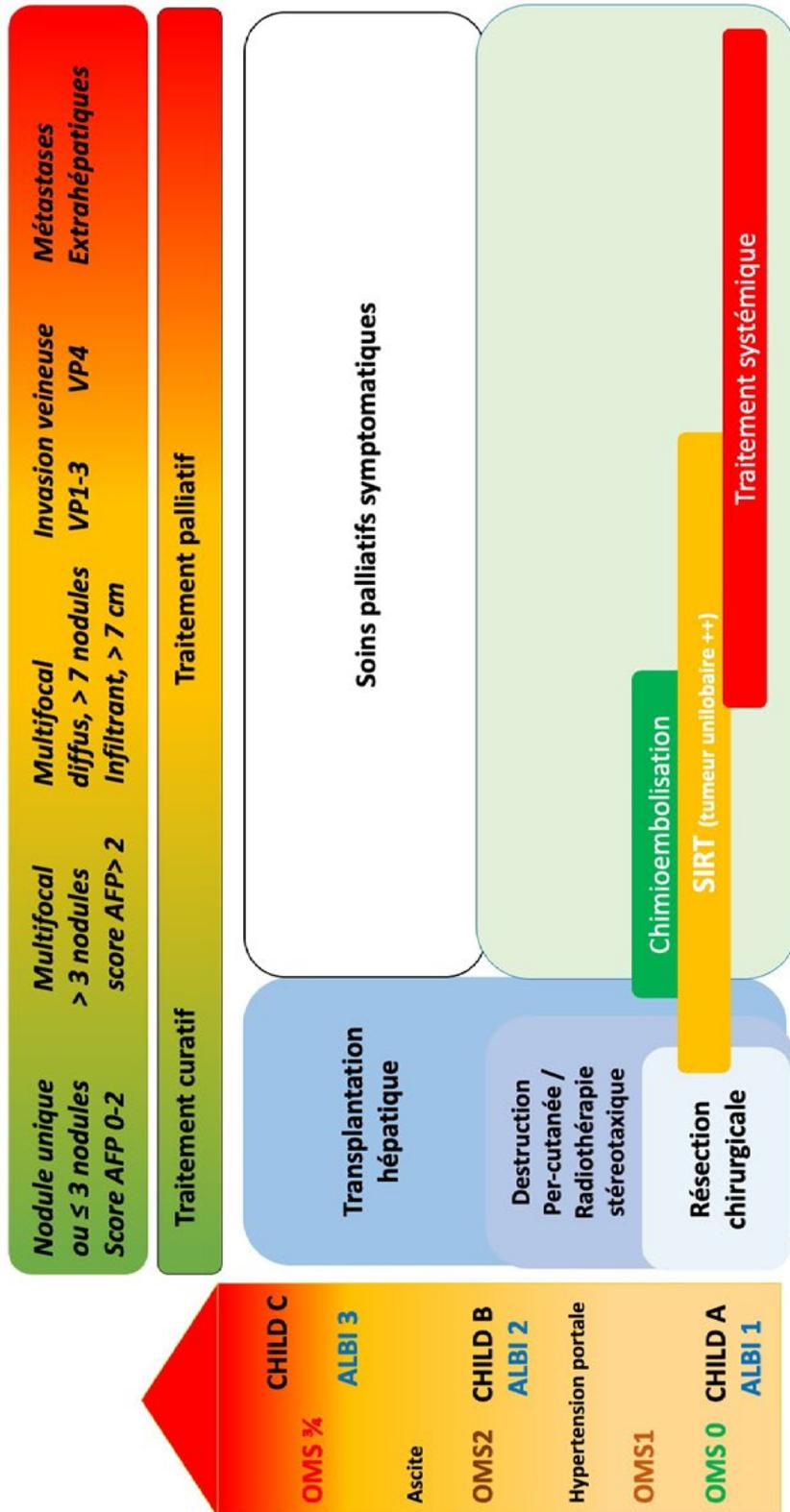
Habituellement, il appartient au médecin adresseur d'informer son patient de sa future prise en charge. Cependant, si vous et votre patient le souhaitent, nous pouvons informer votre patient de sa prise en charge :

OUI, et j'ai prévenu le patient qu'il sera contacté par un autre centre NON

Si oui, comment l'informer ? Appel téléphonique Consultation médicale à programmer

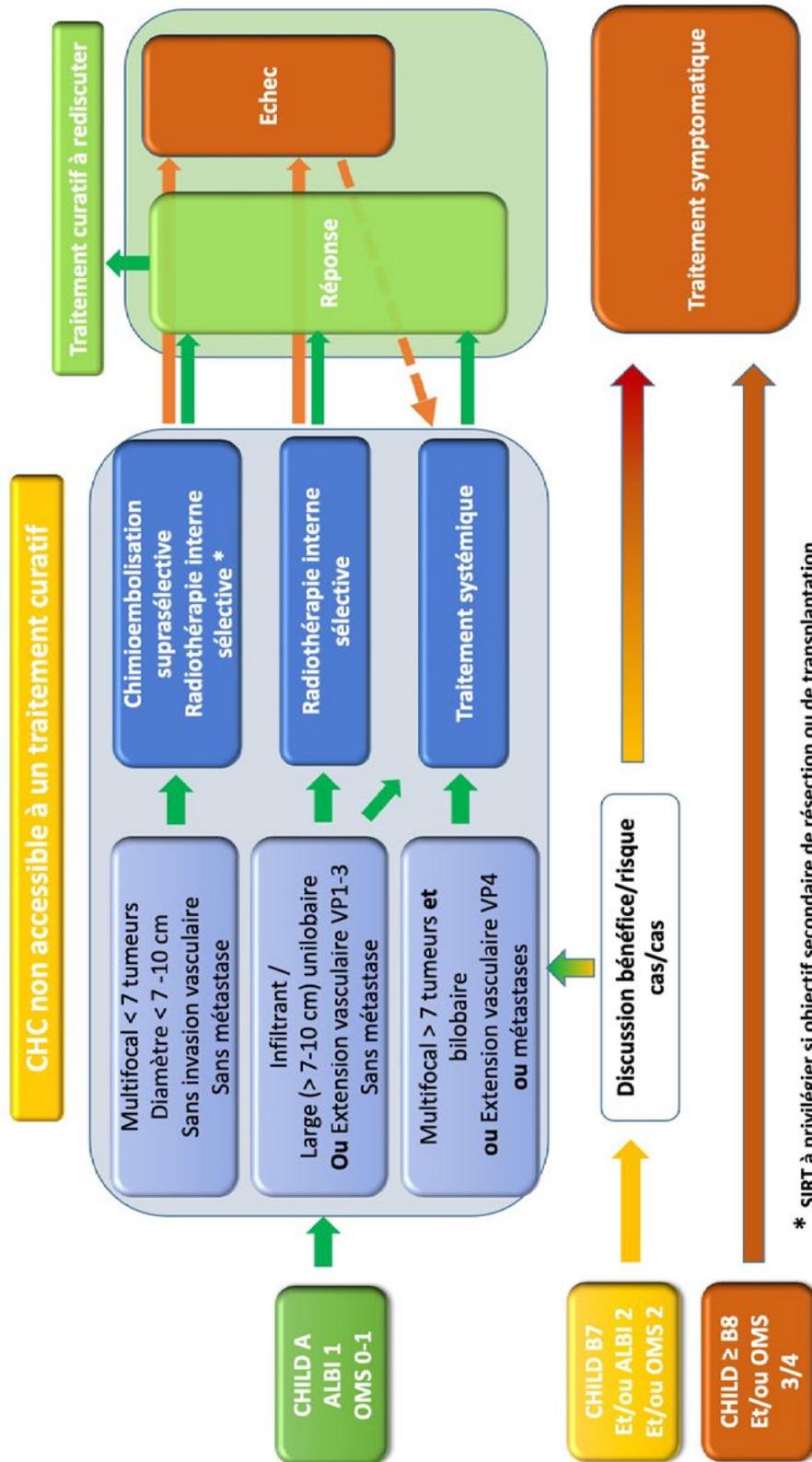
Proposition de la RCP :

Algorithme de traitement du carcinome hépatocellulaire

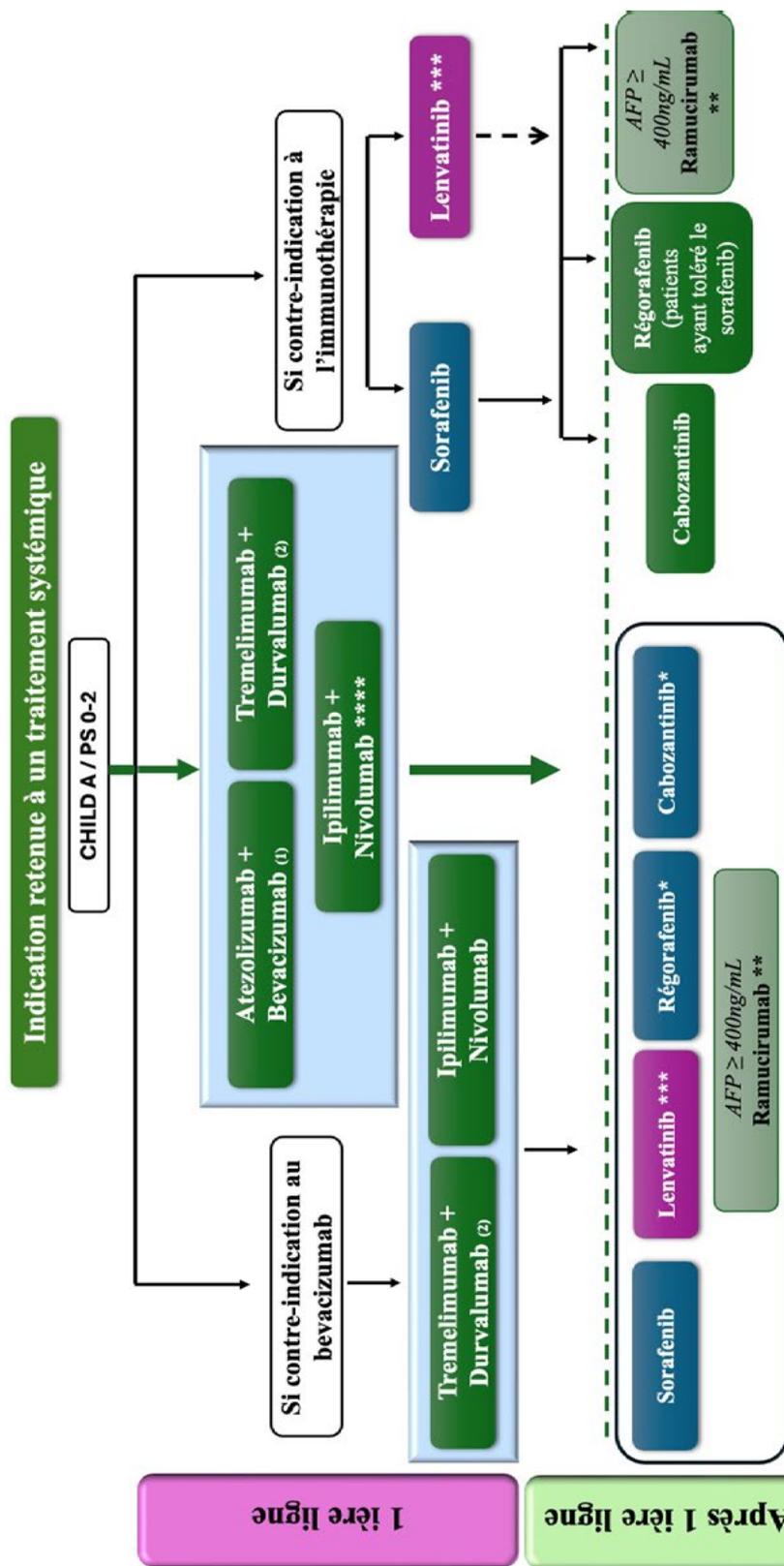


RT: radiothérapie SIRT: radiothérapie interne sélective

Algorithme de traitement pour les CHC non éligibles à un traitement curatif



Algorithme de traitement systémique du CHC



(2) option de traitement supplémentaire de 1^{ère} ligne chez les patients adultes atteints d'un CHC avancé ou non résectable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, 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 d'eux.

(1) L'atezolizumab en association au bevacizumab, est indiqué chez les patients atteints d'un cancer du foie avancé ou non résectable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A) et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements.

* Libellé d'AMM; traitement après échec du sorafénib
 ** Pas d'AMM dans l'indication CHC en France
 *** Pas de remboursement dans l'indication CHC en France
 **** Pas d'accès en France dans l'indication CHC

Tableau récapitulatif des propositions de recommandations CHC - AFEF

Chapitre 1

N° reco	Recommandation	Consensus
R1.1	Il est recommandé de dépister périodiquement le CHC chez les patients caucasiens infectés par le VHB, sans cirrhose, traités ou non, si le score PAGE-B est supérieur ou égal à 10 et/ou en cas d'antécédent familial de 1er degré de CHC (Grade 1+)	100 %
R1.2	Il n'est probablement pas recommandé de dépister le CHC chez les patients atteints de MASLD en l'absence de cirrhose (Grade 2-).	86.6 %
R2.1	Un dépistage périodique du CHC est recommandé en cas de cirrhose (Child-Pugh A ; Child-Pugh B ; ou Child-Pugh C en attente de transplantation) chez les patients sans comorbidité sévère menaçant leur survie à court terme (Grade 1+)	97.7 %
R3.1	Il est recommandé de dépister périodiquement le CHC par une échographie-doppler hépatique (Grade 1+), probablement associé à un dosage sérique de l'alfa-fœtoprotéine (Grade 2+)	100 %
R3.2	Il n'est probablement pas recommandé de réaliser systématiquement un scanner ou une IRM hépatique multiphasique chez tous les patients éligibles à un dépistage périodique du CHC (Grade 2-)	93.4 %
R3.3	En cas d'insuffisance de performance observée de l'échographie-doppler abdominale, il est recommandé d'effectuer le dépistage du CHC par une imagerie abdominale en coupe : TDM ou IRM multiphasique (Avis d'expert)	100 %
R3.4	En dehors de l'AFP, l'utilisation d'autres biomarqueurs circulants, seuls ou en combinaison, n'est pas recommandée en routine pour le dépistage du CHC (Avis d'expert)	96.7 %
R4.1	Chez les patients éligibles au dépistage du CHC, il est recommandé une surveillance tous les 6 mois (Grade 1+)	100 %
R5.1	Devant un nodule < 1 cm chez un patient atteint de cirrhose, il est probablement recommandé de faire une imagerie hépatique en coupe multiphasique, si possible une IRM, à titre de référence, à faire relire par un radiologue expérimenté (Avis d'expert)	93.4 %
R5.2	Tant que le nodule reste < 1 cm et aspécifique, il est probablement recommandé de surveiller par la même imagerie en coupe, à 3 mois puis régulièrement, idéalement pendant 2 ans (Avis d'expert)	93.4 %
R6.1	En cas d'élévation isolée de l'AFP sans cause extra-hépatique, et a fortiori si la cinétique est croissante, il est recommandé de réaliser en première intention une imagerie hépatique en coupe injectée, si possible une IRM, à faire relire par un radiologue expérimenté (Avis d'expert)	86.7 %
R7.1	Il n'y a actuellement pas suffisamment d'argument pour recommander de personnaliser le dépistage du CHC en fonction du niveau de risque des patients (Avis d'expert)	93.3 %
R8.1	Il est recommandé de traiter par antiviraux les patients atteints d'hépatite chronique virale B et/ou C à risque de CHC (Grade 1+).	100 %
R8.2	Il est recommandé de prescrire des statines, de l'aspirine et/ou de la metformine aux patients atteints de maladie chronique du foie ayant une indication conforme à l'AMM de ces molécules (Grade 1+). En revanche, en l'absence d'indication formelle, ces molécules ne sont probablement pas recommandées dans un seul but de prévention du CHC (Avis d'expert).	96.7 %
R8.3	Il est recommandé d'arrêter l'alcool pour limiter les risques de CHC chez les patients atteints de maladie chronique du foie (Avis d'expert)	96.7 %

N° reco	Recommandation	Consensus
R8.4	Il est probablement recommandé de favoriser la consommation de café et le contrôle d'une obésité pour limiter les risques de CHC chez les patients atteints de maladie chronique du foie (Grade 2+).	96.7 %
R8.5	Il est recommandé de favoriser l'arrêt du tabac et l'activité physique pour limiter les risques de CHC chez les patients atteints de maladie chronique du foie (Avis d'expert).	93.3 %

Chapitre 2

N° reco	Recommandation	Consensus
R1.1	Il est recommandé de faire une imagerie en coupe soit un scanner injectée multiphasique, soit une IRM hépatique injectée multiphasique avec injection de gadolinium extra-cellulaire (Grade 1+), dans un délai de 1 mois avant présentation en RCP (avis d'expert).	96.7 %
R1.2	Il est probablement recommandé de privilégier l'IRM (Grade 2+).	93.3 %
R1.3	Le PET-scanner au FDG ou à la Choline ne sont pas recommandées pour le diagnostic de CHC (avis d'expert).	100 %
R2.1	Compte tenu de l'impact diagnostique, pronostique et théranostique, il est recommandé de réaliser une analyse histologique devant toute suspicion de tumeur maligne hépatique (avis d'expert).	80 %
R2.2	Chez les patients sans cirrhose, il est nécessaire d'avoir une preuve histologique (Grade 1+).	100 %
R2.3	Dans le même temps que la biopsie tumorale, il est recommandé de faire systématiquement une biopsie en foie non tumoral (avis d'expert).	83.4 %
R3.1	Il n'est pas recommandé de poser le diagnostic de CHC sur une élévation du taux d'AFP (Grade 1-), ni de s'aider d'autres marqueurs (avis d'expert).	93.4 %
R3.2	Il est recommandé de doser le taux d'AFP lors de la discussion pré-thérapeutique (Grade 1+) et en début de traitement (avis d'expert).	100 %
R4.1	Il est recommandé de faire un bilan de l'hépatopathie chronique par un hépato gastro-entérologue (avis d'expert).	96.7 %
R4.2	Il est recommandé d'évaluer l'état général du patient (GRADE 1+) selon la classification ECOG-PS (avis d'expert).	100 %
R4.3	Il est recommandé de rechercher la présence d'une cirrhose ou d'une fibrose avancée en cas de diagnostic de CHC (avis d'expert), y compris par une biopsie hépatique en l'absence d'arguments indirects francs (avis d'expert).	93.4 %
R4.4	Il est recommandé de faire une évaluation de la fonction hépatique par les scores de Child-Pugh (Grade 1+), de MELD (Grade 2+) et ALBI (Grade 2+) pour le bilan pré thérapeutique du CHC	93.4 %
R4.5	Il est probablement recommandé de réaliser une endoscopie digestive haute de dépistage à la recherche de signes d'hypertension portale chez tous les patients avec CHC sans hypertension portale déjà connue et traitée (Grade 2+).	93.4 %
R4.6	Il n'est probablement pas recommandé d'utiliser les critères de Baveno VI et VII pour évaluer l'hypertension portale chez les patients avec CHC (accord d'expert).	100 %

N° reco	Recommandation	Consensus
R5.1	Il est recommandé de faire un scanner thoraco-abdomino-pelvien injecté quadri-phasique ou une IRM hépatique et un scanner thoracique en première intention pour le bilan d'extension du CHC (Grade 1+).	96.7 %
R5.2	Si TAP en première intention et en cas de maladie intra-hépatique isolée, il est recommandé de faire une IRM hépatique afin de mieux choisir le traitement optimal, sans retarder la prise en charge (avis d'expert).	82.9 %
R5.3	Il est recommandé d'effectuer le bilan d'imagerie et la présentation en réunion de concertation pluridisciplinaire dans un délai de moins d'un mois (avis d'expert).	100 %
R5.4	Il est recommandé la réalisation d'une imagerie cérébrale et/ou bilan par imagerie nucléaire en cas de point d'appel clinique (avis d'expert).	93.3 %
R5.5	Il n'est pas recommandé de réaliser un PET-scanner au FDG ou à la Choline dans le bilan d'extension (avis d'expert).	93.3 %
R6.1	Il est recommandé un quorum minimal en RCP pour discuter la prise en charge d'un patient atteint de CHC (suspecté ou avéré): un médecin avec compétences en oncologie, un médecin avec compétences en HGE, un chirurgien hépatique, un radiologue avec compétences en radiologie interventionnelle (avis d'expert).	96.7 %
R6.2	Il est recommandé que tout patient avec CHC sans invasion vasculaire ou extension extra-hépatique, en âge physiologique d'être transplanté et sans contre-indication évidente à la TH, soit présenté en présence d'un chirurgien ayant des compétences en transplantation hépatique (avis d'expert).	86.7 %
R6.3	Il est recommandé de discuter la prise en charge d'un patient avec CHC dans la RCP d'un centre qui prend en charge plus de 75 patients atteints ou suspects de CHC par an (avis d'expert).	90 %
R6.4	Il est recommandé un délai maximum de 6 semaines entre la présentation en RCP et le traitement du CHC (avis d'expert).	93.4 %

Chapitre 3

N° reco	Recommandation	Consensus
R1.1.1	La résection chirurgicale est recommandée chez les patients ayant un CHC unique, quel que soit la taille, sur foie non cirrhotique (Grade 1+) ou sur foie de cirrhose compensée Child A (Grade 1+), MELD < 10 sans signes d'HTP avec un volume de foie restant suffisant (Grade 2+)	86.7 %
R1.1.2	Il est probablement recommandé de réaliser la mesure du gradient portocave avant une hépatectomie majeure en cas de doute sur la présence d'HTP (Grade 2+)	100 %
R1.1.3	Il n'est pas recommandé de réaliser une résection hépatique majeure lorsque le gradient porto-sus hépatique est mesuré à plus de 10 mmHg (Grade 1-)	100 %
R1.1.4	Il est recommandé de réaliser une volumétrie du futur foie restant en imagerie scanner ou irm avant de proposer une résection hépatique (Grade 1+). Elle doit être supérieure à 30 % du foie total non tumoral pour un foie non cirrhotique et supérieure à 40 % pour un foie de cirrhose (Grade 2+). En cas de volume de foie résiduel insuffisant, il est recommandé de ne pas réaliser de résection hépatique d'emblée et de procéder à une technique d'hypertrophie du foie restant en préopératoire (Grade 1+)	96.7 %
R1.1.5	L'Embolisation portale comme méthode d'hypertrophie du futur foie restant est recommandée en première intention (Grade 1+). En cas d'échec (absence d'hypertrophie entre 4 et 8 semaines post PVE), l'embolisation de la veine hépatique homolatérale est probablement recommandée (Grade 2+)	96.7 %

N° reco	Recommandation	Consensus
R1.1.6	La combinaison séquentielle chimioembolisation /Embolisation portale ou la radioembolisation, ayant un contrôle sur la maladie et occasionnant une hypertrophie controlatérale, peuvent être recommandées comme alternative à l'embolisation portale seule (Avis d'expert)	93.4 %
R1.2.1	Il est probablement recommandé de s'aider d'une imagerie en reconstruction 3D vasculaire et biliaire pour planifier une résection d'un carcinome hépatocellulaire (Avis d'expert)	93.4 %
R1.3.1	Il est probablement recommandé de privilégier la voie d'abord mini invasive (afin de diminuer la morbidité post opératoire) en cas de résection mineure (Grade 2+)	100 %
R 1.3.2	Il est possiblement recommandé, en cas de résection majeure, de discuter la voie d'abord mini invasive en centre expert (Avis d'experts)	96.7 %
R1.4.1	Il est recommandé de privilégier des résections hépatiques anatomiques avec des marges R0 (Grade 1+)	100 %
R1.5.1	Il est recommandé d'obtenir des marges parenchymateuses d'au moins 1 cm (Avis d'experts)	100 %
R1.6.1	Il n'est pas recommandé de réaliser un curage ganglionnaire systématique (Grade 1-)	100 %
R2.1.1	Sur foie non cirrhotique ou sur foie de cirrhose compensée, l'ablation tumorale percutanée est recommandée chez les patients ayant un CHC unique de moins de 3 cm (Grade 1+), et probablement recommandée en cas de CHC bifocal ou trifocal (Grade 2+) de moins de 3 cm	96.7 %
R2.1.2	Il est recommandé d'utiliser les techniques d'ablation monopolaire (Grade 1+) ou multipolaire (Avis d'experts) pour les tumeurs ≤ 3cm	100 %
R2.1.3	Il est probablement recommandé d'utiliser les techniques d'ablation multipolaire pour les tumeurs mesurant 3 à 5 cm lorsque les caractéristiques du patient ou de la tumeur ne permettent pas la résection (Grade 2+)	90 %
R2.2.1	Lors d'une ablation tumorale pour CHC il est recommandé de réaliser une marge d'ablation d'au moins 5mm (Grade 1+)	100 %
R2.2.2	Il est probablement recommandé d'utiliser les outils de fusion et de simulation pour mieux apprécier les marges d'ablation (Avis d'experts)	93.4 %
R2.3.1	Sous réserve de l'utilisation de techniques adaptées en centre expert, il est probablement recommandé de ne pas considérer comme une contre-indication absolue la proximité des gros vaisseaux, les localisations sous capsulaires et juxta digestives (Grade2+), ainsi que la non visibilité en échographie de la lésion (Avis d'experts)	90 %
R2.4.1	Il est probablement recommandé d'utiliser les techniques d'ablation adaptées aux caractéristiques de la tumeur et de ses rapports anatomiques (tableau 1) (Avis d'experts)	96.7 %
R3.1	La SBRT est probablement recommandée comme traitement alternatif à visée curative pour les CHC localisés au foie ou en traitement de rattrapage pour les patients Child ≤ B7 qui ne sont pas candidats à la chirurgie ou à une ablation percutanée. (Grade 2+)	83.4 %
R3.2.1	Il est recommandé de pratiquer la radiothérapie stéréotaxique pour CHC dans un centre équipé d'un plateau technique adapté au traitement des cibles mobiles (fiduciaires ou IRM Linac) et utilisant une planification multimodale (Avis d'expert)	100 %

N° reco	Recommandation	Consensus
R3.2.2	Il est probablement recommandé d'utiliser un protocole ultra (3-6 fractions)- ou modérément hypofractionné (10-20 fractions) à dose curative adaptée aux contraintes cliniques (fonction hépatique, localisation de la cible) et dosimétriques (Grade 2+)	100 %
R3.3.1	Il est probablement recommandé de ne pas considérer comme une contre-indication absolue pour la SBRT le volume tumoral sous réserve de respecter les contraintes dosimétriques (Grade 2+)	80 %
R3.3.2	Il est probablement recommandé de ne pas considérer comme une contre-indication absolue pour la SBRT la proximité d'un organe creux digestif sous réserve de respecter les contraintes dosimétriques (Grade 2+) et d'utiliser une technique de radiothérapie adaptative si nécessaire (Avis d'expert)	83.4 %
R4.1.1	Il est recommandé de prendre en compte comme critère composite d'indication, la morphologie (nombre de tumeur et taille), le taux d'AFP (Grade 1+) et probablement la réponse aux traitements antérieurs dans la sélection des patients pour TH (Grade 2+)	100 %
R4.1.2	Il est recommandé de retenir un score AFP \leq 2 pour poser l'indication de TH (Grade 1+)	100 %
R4.1.3	Il n'est pas recommandé de proposer une TH en cas d'invasion vasculaire tumorale macroscopique et présence de métastases extra-hépatiques (Grade 1-)	100 %
R4.1.4	Il est probablement recommandé d'utiliser la résection ou la destruction percutanée comme alternatives curatives à la TH pour les tumeurs uniques (Grade 2+)	100 %
R4.2.1	Il est recommandé de suivre la progression tumorale par une imagerie en coupe injectée multiphasique et un dosage d'AFP tous les 3 mois en attente de TH (Avis d'expert).	100 %
R4.2.2	Il est probablement recommandé de réaliser un traitement local ou/et régional d'attente lorsque la durée prévisionnelle sur liste est supérieure à 6 mois et que la fonction hépatique le permet pour éviter la sortie de liste pour progression (Grade 2+).	100 %
R4.2.3	En cas de progression tumorale sur liste, Il est nécessaire d'obtenir un score AFP \leq 2 après stratégie de réduction tumorale par traitement local et/ou régional (avec un délai d'au moins 6 mois de recul) avant de réactiver le projet de TH (Avis d'expert)	100 %
R4.3.1	En cas de récurrence intrahépatique isolée, la transplantation hépatique est recommandée en première intention si le score AFP est \leq 2 (Grade 1+)	100 %
R4.4.1	La transplantation hépatique est probablement recommandée dans le traitement du CHC sur foie non cirrhotique et doit être discutée : <ul style="list-style-type: none"> • De première intention si le CHC est non résécable avec un score AFP\leq2, sans invasion macrovasculaire ni métastase extra-hépatique (Avis d'expert) • De sauvetage s'il y a une récurrence intrahépatique exclusive non résécable (Avis d'expert) 	90 %
R5.1	Il est recommandé de discuter, au cours de la RCP dédiée, de la possibilité d'utiliser des traitements multimodaux comprenant toutes les techniques de manière séquentielle ou combinée à visée curative. (Avis d'expert)	96.7 %
R5.2	Il est recommandé de réévaluer les possibilités de traitement curatif pour tous les patients en cours de traitement. (Avis d'expert)	100 %

N° reco	Recommandation	Consensus
R6.1	Après un traitement local-régional à visée curative, une surveillance rapprochée trimestrielle doit être maintenue au minimum pendant 2 ans en raison du risque de récurrence. Cette surveillance comprend une imagerie du foie, idéalement par IRM multiphasique (associée à un scanner thoracique) et à défaut par TDM multiphasique comprenant une exploration thoracique, couplée à un dosage sérique d'alphafoetoprotéine (Avis d'expert)	96.7 %
R6.2	Au-delà de la deuxième année suivant un traitement loco-régional à visée curative, il est recommandé de réaliser une surveillance semestrielle idéalement par imagerie en coupe ou possiblement par échographie (Avis d'expert)	90 %
R7.1	Il est probablement recommandé de réaliser une embolisation artérielle première en cas d'instabilité hémodynamique du patient, puis une fois stabilisé, procéder à une évaluation de l'extension tumorale et de la possibilité d'un traitement curatif. (Grade2+)	100 %
R8.1	En cas de CHC oligo-métastatique extrahépatique, en l'absence d'évolutivité hépatique à court terme, il est recommandé de discuter de la possibilité d'un traitement à visée curative des localisations secondaires. (Avis d'expert)	96.7 %

Chapitre 4

N° reco	Recommandation	Consensus
R1.1.1	Il est probablement recommandé de réaliser une chimioembolisation de manière supersélective. Cela nécessite de cathétériser le ou les vaisseaux nourriciers de la/les tumeurs aussi distalement que possible, ce qui rend indispensable l'utilisation d'un microcatheter. (Grade 2+)	100 %
R1.1.2	Il n'est probablement pas recommandé de privilégier la chimio embolisation avec particules chargées par rapport à la chimio embolisation conventionnelle (aussi appelée chimioembolisation lipiodolée) (Grade 2-).	96.6 %
R1.1.3	Il est probablement recommandé de pratiquer la chimioembolisation plutôt que l'embolisation seule (Avis d'experts).	93.2 %
R1.1.4	Il est recommandé d'utiliser une technique d'imagerie «3D» (de type Cone Beam CT ou Angio-CT) per-procédure pour guider le cathétérisme lors d'un traitement intra-artériel, et si possible des logiciels d'assistance à la navigation endovasculaire (Avis d'expert).	100 %
R1.1.5	Il est recommandé de faire une imagerie 3D (CBCT, scanner ou IRM) immédiatement post chimioembolisation pour objectiver le territoire réellement traité et faciliter le suivi ultérieur. (Avis d'expert)	96.6 %
R1.2.1	Il n'est pas recommandé de pratiquer une chimioembolisation si Child-Pugh >B7, ascite clinique, ALBI 3 ou PS-ECOG >1 (Avis d'expert)	100 %
R1.2.2	Il est recommandé d'arrêter de traiter par chimioembolisation en cas de : absence de réponse objective radiologique dans le territoire traité après 2 cures consécutives, apparition d'un nouveau CHC dans un territoire anatomique traité depuis moins de 3 mois, apparition d'une invasion macrovasculaire ou d'une métastase extra-hépatique ; détérioration de la fonction hépatique. (Avis expert)	100 %
R1.2.3	Il n'est pas recommandé de pratiquer une TACE seule comme traitement d'un CHC avec thrombose porte tumorale, y compris VP1/2 (Grade 2-)	96.6 %
R1.2.4	Le choix entre traitement IA et traitement systémique dans les BCLC B3 (diffus, infiltrants, avec envahissement bilobaire extensif) doit être discuté en RCP de recours faute de données comparatives dans la littérature (Avis d'expert)	82.9 %

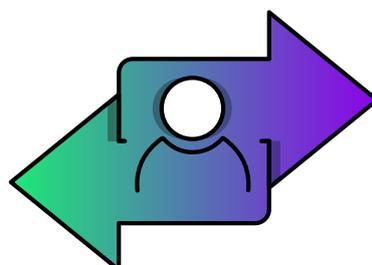
N° reco	Recommandation	Consensus
R2.1.1.1	Il est recommandé de réaliser la simulation (angiographie et scintigraphie 99mTC-MAA) de la SIRT pour la sélection des patients (Grade 1+)	100 %
R2.1.1.2	Il est recommandé de valider en RCP lors de la proposition de SIRT, une alternative thérapeutique en cas de phase « simulation » non satisfaisante (shunt, ciblage incomplet, réserve hépatique insuffisante) (Avis d'expert).	100 %
R2.1.2.1	Il n'est pas recommandé de proposer une SIRT pour les patients ayant un score de Child-Pugh > 7, ou une hyperbilirubinémie (à prédominance conjuguée) > 35 µmol/L, ou avec ascite (même si uniquement radiologique), ou un envahissement hépatique majeur, ou avec altération de l'état général (ECOG>1) ou présentant des lésions secondaires extra-hépatiques ou ayant reçu plus de 2 chimioembolisations dans le territoire à traiter par SIRT. (Avis d'experts)	89.7 %
R2.1.2.2	Il n'est probablement pas recommandé de faire une SIRT si la simulation met en évidence un mauvais ciblage tumoral (y compris de la thrombose tumorale si présente), ou une dosimétrie tumorale insuffisante (Grade 2-)	100 %
R2.1.3	Il est recommandé de faire la SIRT avec une dosimétrie personnalisée (Grade 1+)	100 %
R2.1.4	Il est recommandé de faire une dosimétrie post-thérapeutique après SIRT (afin de s'assurer le bon ciblage tumoral et de faciliter le suivi) (Avis expert)	96.6 %
R2.1.5.1	Il est recommandé d'évaluer la réponse tumorale en imagerie en coupe à 3 mois et 6 mois post SIRT (Avis d'expert)	100 %
R2.1.5.2	Il est recommandé d'utiliser les critères mRECIST pour l'évaluation post-thérapeutique après SIRT (Avis d'expert) coupe injectée, si possible une IRM, à faire relire par un radiologue expérimenté (Avis d'expert)	100 %
R2.1.5.3	Il est recommandé de réaliser une imagerie en coupe et un bilan biologique hépatique à 6 semaines pour s'assurer de l'absence de progression rapide (en particulier en dehors du territoire traité) et pour évaluer la toxicité, en particulier le REILD (Avis d'expert)	96.4 %
R2.2.1.1	La SIRT avec dosimétrie personnalisée est recommandée (éventuellement avec objectif de downstaging) chez les patients avec thrombose porte VP1/VP2/VP3 avec une maladie unilatérale et une réserve hépatique suffisante si la simulation de traitement est satisfaisante. (Grade 2+)	100 %
R2.2.1.2	Il n'est pas recommandé de faire une SIRT chez les patients avec thrombose porte tronculaire étendue (ie., VP4) ou une maladie bilobaire. (Avis d'expert)	100 %
R2.2.2	La SIRT est une alternative à discuter dans le CHC BCLC 0/A chez les patients avec tumeur non résécable, non ablatable (Avis d'experts).	92.8 %
R2.2.3	Chez les patients avec un projet potentiellement curatif, il est probablement recommandé de les traiter par la SIRT plutôt que par la chimioembolisation dans un but de traitement d'induction (réduction tumorale et hypertrophie controlatérale) avant résection ou de traitement d'attente avant transplantation (Grade 2+)	82.2 %

Chapitre 5

N° reco	Recommandation	Consensus
R1.1	Un traitement systémique en première ligne est recommandé pour les patients atteints de CHC avancés (Extension vasculaire et/ou extra-hépatique) avec une fonction hépatique conservée (CHILD A) et en bon état général selon l'échelle ECOG-PS 0 ou 1 (Grade 1+).	100 %

N° reco	Recommandation	Consensus
R1.2	Un traitement systémique est recommandé pour les patients atteints de CHC non éligibles à un traitement curatif et non éligibles à ou en cas d'échec d'un traitement endovasculaire, avec une fonction hépatique conservée (CHILD A) et en bon état général ECOG-PS 0 ou 1 (Grade 1+).	100 %
R2.1	Il n'est probablement pas recommandé de débiter une immunothérapie chez les patients souffrant de maladies auto-immunes ou inflammatoires évolutives (hors endocrinopathies substituées, diabète et dermatoses bénignes), sans avis spécialisé, et si nécessaire RCP immunotox (avis d'expert).	100 %
R2.2	Il n'est probablement pas recommandé de débiter un traitement par bevacizumab dans les 4 semaines avant ou après une intervention chirurgicale, dans les 3 mois suivants un accident vasculaire et chez les patients hypertendus non contrôlés (TAS > 150 mm Hg, TAD > 100 mm Hg) (Grade 2-).	96.4 %
R2.3	Avant un traitement par immunothérapie, il est recommandé d'effectuer un bilan clinico-biologique spécifique (cf tableau) (Avis d'expert).	100 %
R2.4	Il est recommandé de traiter par analogues de nucléotides/sides les patients avec Ag HBs positif (Grade 1+).	100 %
R2.5	Il n'est pas recommandé de traiter par antiviraux de manière systématique les patients porteurs d'Hépatite C ou delta. Ceci doit faire l'objet d'une discussion personnalisée selon l'évolution tumorale (avis d'expert).	96.3 %
R3.1	Les données actuelles ne suffisent pas pour recommander d'ajouter ou non un traitement systémique aux traitements endovasculaires (avis d'expert).	93.2 %
R3.2	Les données actuelles ne suffisent pas pour recommander d'ajouter un traitement adjuvant ou néoadjuvant à un traitement curatif d'un carcinome hépatocellulaire (avis d'expert).	93.2 %
R4.1	Il est recommandé de proposer un schéma d'association d'immunothérapie par atezolizumab-bevacizumab ou durvalumab-tremelimumab ou nivolumab-ipilimumab en 1 ^{ère} ligne de traitement systémique (Grade 1+).	100 %
R4.2	Il est recommandé de proposer le sorafenib ou le lenvatinib chez les patients pour lesquels une immunothérapie est contre-indiquée (Grade 1+).	100 %
R4.3	Il n'y a pas de raisons de privilégier l'atezolizumab-bevacizumab ou le durvalumab-tremelimumab ou nivolumab-ipilimumab dans la population éligible à un traitement systémique, en termes d'efficacité (avis d'expert).	96.4 %
R4.4	Il est probablement recommandé en cas de sur-risque identifié en lien avec l'utilisation du bevacizumab (cf tableau), de choisir le durvalumab-tremelimumab ou nivolumab-ipilimumab (avis d'expert).	100 %
R4.5	Il n'y a pas d'élément suffisant pour guider le choix du traitement systémique (ITK ou immunothérapie ou choix de l'association d'immunothérapie) sur les caractéristiques cliniques, biologiques, histologiques et étiologiques (avis d'expert).	92.8 %
R5.1	Il n'est pas recommandé, dans le but de diminuer le risque de récurrence du CHC, de modifier le schéma d'immunosuppression en faveur d'un inhibiteur de mTOR en post transplantation hépatique (Grade 1-).	88.9 %
R5.2	Il est recommandé de minimiser l'immunosuppression en post-TH pour CHC, dans le but de diminuer le risque de récurrence du CHC (avis d'expert).	96.3 %
R5.3	Il est recommandé de discuter un traitement immunosuppresseur par inhibiteurs de mTOR en cas de récurrence de CHC post transplantation hépatique (Avis d'expert).	100 %
R5.4	Il est recommandé de proposer un traitement systémique de première intention par ITK chez les patients transplantés hépatiques dans le but d'éviter le risque de rejet (Avis d'expert).	96.7 %
R6.1	Il n'est probablement pas recommandé de proposer un traitement systémique à tous les patients dont la fonction hépatique est Child Pugh B (Grade 2-).	96.4 %

N° reco	Recommandation	Consensus
R6.2	Il est possible de discuter à l'échelon individuel un traitement systémique chez les patients dont la fonction hépatique est Child Pugh B7 ou Child Pugh B avec Grade ALBI 1 ou 2 (Avis d'expert).	100 %
R6.3	Il n'est pas recommandé de proposer un traitement systémique aux patients dont la fonction hépatique est Child Pugh C (Grade 1-).	100 %
R7.1	Chez les patients en échec après association d'immunothérapie de première ligne, il est probablement recommandé de prescrire un traitement de seconde ligne par ITK (Grade 2+).	96.4 %
R7.2	Il n'y a pas suffisamment d'éléments pour privilégier un ITK par rapport à un autre (avis d'expert).	100 %
R8.1	Il est recommandé d'évaluer la réponse tumorale selon les critères RECIST 1.1 chez les patients CHC traités par thérapie ciblée et/ou immunothérapie (Grade 1+).	93.2 %
R8.2	Il est probablement recommandé d'associer une évaluation de la réponse tumorale selon les critères mRECIST, en plus des critères RECIST pour les patients traités par thérapie ciblée et/ou immunothérapie (Grade 2+).	100 %
R8.3	Il n'y a pas d'éléments suffisants pour recommander d'utiliser les critères iRECIST en dehors d'essais cliniques pour évaluer la réponse tumorale sous immunothérapie (avis d'expert).	96.6 %
R8.4	Il est recommandé d'évaluer la réponse biologique par AFP chez les patients CHC traités par thérapie ciblée et/ou immunothérapie (avis d'expert).	100 %
R9.1	Il n'est probablement pas recommandé de se guider sur un biomarqueur pour choisir le traitement systémique (avis d'expert).	96.4 %



LIENS D'INTÉRÊT

NOM	PRÉNOM	LIENS D'INTÉRÊT
ADHOUTE	Xavier	ASTRAZENECA, BAYER, BOSTON SCIENTIFIC, GILEAD, ROCHE, SERVIER
ALLAIRE	Manon	ASTRAZENECA, BAYER, ROCHE
ASSENAT	Eric	ABBVIE, ASTRAZENECA, BMS, BECTON DICKINSON, ENYOPHARMA, GENOSCIENCE PHARMA, GILEAD, GUERBET, MSD, NETRIS PHARMA, ROCHE, TRANSGENE
AUBE	Christophe	BAYER, GUERBET, SIEMENS, SUPERSONIC IMAGING
BAILLY	Clément	ADACAP NOVARTIS, BOSTON SCIENTIFIC, SIRTEX MEDICAL
BARON	Aurore	N'A PAS DÉCLARÉ DE LIEN D'INTÉRÊT
BLANC	Jena-Frédéric	ASTRAZENECA, BAYER, BMS, IPSEN, MSD, ROCHE, SIRTEX MEDICAL, TAHIO
BOUATTOUR	Mohammed	ASTRAZENECA, BAYER, BMS, EISAI, IPSEN, MSD, ROCHE, SERVIER, SIRTEX MEDICAL, TAIHO
BOURSIER	Jérôme	N'A PAS DÉCLARÉ DE LIEN D'INTÉRÊT
BRONOWICKI	Jean-Pierre	N'A PAS DÉCLARÉ DE LIEN D'INTÉRÊT
BRUSSET	Bleuenn	N'A PAS DÉCLARÉ DE LIEN D'INTÉRÊT
CALDERARO	Julien	BMS, IPSEN, SERVIER
CATTAN	Stéphane	ASTRAZENECA, BAYER, IPSEN, ROCHE
COSTENTIN	Charlotte	ABBVIE, GILEAD, ROCHE
DAHRANCY	Sébastien	PIERRE FABRE
DE BAERE	Thierry	N'A PAS DÉCLARÉ DE LIEN D'INTÉRÊT
DECAENS	Thomas	N'A PAS DÉCLARÉ DE LIEN D'INTÉRÊT
DECRAECKER	Marie	ROCHE, SERVIER
DEVICTOR	Julie	ASTRAZENECA, MSD, PFIZER, ROCHE
DUMORTIER	Jérôme	N'A PAS DÉCLARÉ DE CONFLIT D'INTÉRÊT.
EDELIN	Julien	ASTRAZENECA, BAYER, BASILEA, BEIGENE, BMS, BOSTON SCIENTIFIC, EISAI, EXELIOM BIOSCIENCES, GUERBET, INCYTE, IPSEN, JAZZ, MERCK SERONO, MSD, ROCHE, SERVIER, TAIHO

NOM	PRÉNOM	LIENS D'INTÉRÊT
GANNE	Nathalie	ABBVIE, GILEAD, ROCHE
GARIN	Etienne	BOSTON SCIENTIFIC
GUIU	Boris	ASTRAZENECA, BOSTON SCIENTIFIC, CANON MEDICAL, GUERBET, ROCHE, TERUMO
HERRERO	Astrid	N'A PAS DÉCLARÉ DE LIEN D'INTÉRÊT
JEDDOU	Heithene	AUCUN LIEN D'INTÉRÊT
LEWIN	Maïté	N'A PAS DÉCLARÉ DE LIEN D'INTÉRÊT
LIAUTARD	Jacques	ABBVIE, DR FALK, GILEAD, MAYOLY, MSD, TILLOTS
MERLE	Philippe	ASTRAZENECA, BAYER, BMS, EISAI, IPSEN, MSD, ROCHE
MEUNIER	Lucy	ABBVIE, CHIESI, GILEAD, IPSEN, MAYOLY, ROCHE
NAHON	Pierre	ASTRAZENECA, BAYER, BMS, EISAI, IPSEN, ROCHE
NINGARHARI	Massih	ABBVIE, ASTRAZENECA, GILEAD, ROCHE
OUIZEMAN	Dann	ABBVIE, ASTRAZENECA, ECHOSENS, GILEAD, IPSEN, ROCHE
PERON	Jean-Marie	N'A PAS DÉCLARÉ DE LIEN D'INTÉRÊT
RIO	Emmanuel	AUCUN LIEN D'INTÉRÊT
RIOU	Olivier	N'A PAS DÉCLARÉ DE LIEN D'INTÉRÊT
ROSA	Isabelle	AUCUN LIEN D'INTÉRÊT
VITELLIUS	Carolle	AUCUN LIEN D'INTÉRÊT

