

Le carcinome hépatocellulaire : du diagnostic au traitement

Ivan Borbath
Gastro-entérologie
Cliniques Universitaires ST-Luc (UCL)

EPIDEMIOLOGIE

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le principal cancer primitif du foie. Il est le cinquième cancer le plus fréquent dans le monde [1] et occupe le sixième rang en France [2]. Son incidence va croissant dans les pays occidentaux où elle est actuellement de 2 à 5/100.000 habitants/an. Cette croissance est principalement liée à l'épidémie d'infection par le virus de l'hépatite C, survenue dans les années 1960 à 1970, et à la prise en charge des complications de la cirrhose, permettant d'obtenir une meilleure survie des patients cirrhotiques [3]. Le CHC est devenu, de ce fait, la première cause de décès en cas de cirrhose. En Belgique, il survient le plus souvent chez des personnes de plus de 60 ans, atteints d'une cirrhose d'origine virale C ou alcoolique [4].

Les principaux facteurs de risque de survenue d'un CHC sont la cirrhose, quelle que soit son origine, les virus de l'hépatite B (VHB) et de l'hépatite C (VHC), des carcinogènes environnementaux ou chimiques, tels l'aflatoxine et l'arsenic, l'alcool, le tabac. Selon l'étiologie de la cirrhose, le risque de développer un CHC varie, avec une incidence annuelle de 2% (alcool), 5% (hémochromatose), à 3-8% (VHC) [5-7]. Ce risque est plus faible en cas de cirrhose biliaire primitive, secondaire ou auto-immune. Il semble également moindre en cas de cirrhose secondaire à une stéato-hépatite non alcoolique [8]. Le CHC peut également compliquer des maladies métaboliques tels le déficit en α 1-anti-trypsine, la tyrosinémie, la maladie de Wilson, les glycoséoses.

De plus, le sexe masculin, l'âge (>55 ans), une co-infection B-C ou la consommation d'alcool concomitante à une infection virale sont des facteurs de risque reconnus [9-13].

PHYSIOPATHOLOGIE :

D'un point de vue physiopathologique, il faut distinguer deux situations : la présence ou l'absence d'une cirrhose.

En cas d'absence de cirrhose, les mécanismes carcinogéniques les mieux connus le sont pour le VHB [14]. C'est l'intégration du génome viral dans celui de l'hépatocyte et l'expression de la protéine HBx qui sont responsables des altérations génétiques. Un autre mécanisme carcinogénique connu est celui de l'induction de p53 muté par l'aflatoxine, flavonoïde de l'arachide, responsable d'un grand nombre de CHC sur foie sain en Afrique et en Asie [15]. Un effet oncogène du VHC a été suggéré mais reste débattu [16].

En présence d'une cirrhose, les mécanismes semblent relever de l'apparition d'altérations chromosomiques induites par les phénomènes de nécrose/régénération hépatiques survenant au cours de la cirrhose. Des défaillances des mécanismes de réparation des erreurs de l'ADN semblent également être impliqués. La pathogénie du CHC chez l'homme reste cependant largement méconnue, mais des modèles animaux ont été récemment développés. Ces modèles devraient nous permettre de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de la carcinogenèse hépatique [17].

PRESENTATION CLINIQUE :

Le CHC se présente classiquement par l'apparition d'une douleur de l'hypochondre droit et d'une altération de l'état général. Il peut révéler la présence d'une cirrhose ou décompenser une cirrhose connue, en induisant la survenue d'une complication de celle-ci, telle l'apparition d'un ictère, d'une ascite ou d'une hémorragie digestive haute. Il faut noter

que chez environ 25% des patients, la découverte du CHC est fortuite [18]. Ceci souligne l'importance du dépistage systématique.

DEPISTAGE :

Le CHC représente une situation caricaturale de l'intérêt du dépistage. En effet, la maladie représente un problème de santé publique mondial ; la population à risque est définie (les patients cirrhotiques, porteurs du VHB, porteurs d'une maladie métabolique), le diagnostic précoce de petites lésions augmente les chances d'un traitement curatif; le test de dépistage (l'échographie) est peu onéreux, disponible partout dans le monde. Une étude a confirmé son intérêt chez des patients chinois, atteints principalement par le VHB [19]. Le dépistage de patients cirrhotiques est largement recommandé par les sociétés savantes [20-22].

L'échographie :

Elle est l'examen de référence du dépistage car accessible, peu onéreuse, bien que de sensibilité moyenne. Dans des mains entraînées, une sensibilité de 71% est obtenue pour les tumeurs de un centimètre de diamètre [23, 24]. Cependant, seulement 50% des nodules de 1 cm détectés dans un foie de cirrhose sont effectivement des CHC [24]. La spécificité de l'échographie est estimée à 95% pour des nodules de 3 cm [25]. Le rythme de surveillance recommandé est de 6 mois [26]. Il ne doit pas dépasser 6 mois puisque le temps de doublement tumoral varie entre 4 et 12 mois [27]. A l'avenir, de nouvelles techniques d'imagerie, comme l'injection de micro-bulles, pourrait significativement améliorer les performances de l'échographie [28, 29].

Alpha-foeto-protéine (AFP) :

Le dosage de l'AFP sérique ne doit pas être utilisée comme moyen de dépistage en raison de ses mauvaises sensibilités et spécificités, et surtout de sa très faible valeur prédictive positive (9-32%) [30]. La valeur de l'AFP est normale dans 80% des CHC de petite taille. Son intérêt se situe dans le suivi thérapeutique de patients traités lorsque la valeur de départ était élevée.

Sur base de ces données, un panel d'experts a proposé un diagramme décisionnel de la stratégie de dépistage du CHC, pragmatique et simple d'utilisation (Tableau 1) [31].

DIAGNOSTIC :

Diagnostic histologique :

La réalisation d'une ponction-biopsie est indispensable au diagnostic de CHC lorsque le foie est supposé non cirrhotique. Dans ce cas, une ponction du foie sain est également recommandée.

En cas de cirrhose, lorsque des critères radiologiques et/ou biologiques sont rencontrés, elle n'est pas indispensable. Elle est par ailleurs relativement contre-indiquée lorsque l'on envisage un traitement chirurgical curatif, au vu du risque, faible mais réel d'essaimage sur le trajet de ponction [32]. En cas de tumeur de petite taille, le risque de faux négatif est significatif. Dès lors, la décision de réaliser une ponction-biopsie en cas de cirrhose doit être discutée en staff multidisciplinaire.

Diagnostic non invasif :

Il repose principalement sur la réalisation d'examens radiologiques et le dosage de l'AFP. La tomодensitométrie (TDM) spiralée, avec injection de produit de contraste et images réalisées aux temps artériels précoces, parenchymateux et portal est l'examen de diagnostic le plus largement répandu. En Belgique, la disponibilité de la résonance magnétique (IRM), qui est légèrement plus sensible pour les petits CHC [33-35], et qui permet de plus une meilleure caractérisation des tumeurs, est préférée dans certains centres. L'échographie-doppler, couplée éventuellement à l'injection de produits de contraste [28] est également une technique très prometteuse.

Le CHC est une tumeur hypervascularisée dans la grande majorité des cas, présentant des caractéristiques radiologiques très spécifiques. Le produit de contraste

injecté est rapidement capté par la tumeur, avec lavage rapide, et caractère iso-intense au temps portal [36]. Seules les métastases de tumeurs endocrines, d'hypernéphrome et de rares angiomyolipomes posent des problèmes de diagnostic différentiel [37]. L'AFP à un taux > 400 ng/ml a une spécificité proche de 100% [38].

Dès lors, une approche probabiliste, proposée par un panel d'experts [31], stipule que le diagnostic de CHC est proche de 100% lorsqu'une tumeur hypervascularisée au temps artériel de ≥ 2 cm est détectée par :

- deux techniques d'imagerie différentes (IRM et/ou TDM et/ou échographie-doppler)
- une seule technique d'imagerie et qu'elle s'accompagne d'un taux d'AFP > 400 ng/ml.

Cette attitude a été validée dans une étude comparant les données radiologiques aux résultats histologiques obtenus après transplantation [39].

Pour les lésions < 2 cm, deux attitudes sont possibles : la réalisation d'une ponction-biopsie, avec les risques d'essaimage et de faux-négatifs ou la répétition des examens radiologiques et biologiques dans un délai de 3 mois. La décision doit être basée sur les implications thérapeutiques, et être discutée en réunion multidisciplinaire.

Classification pronostique :

Plusieurs classifications pronostiques ont été développées afin de définir au mieux l'histoire naturelle du CHC, en fonction de différents paramètres. En effet, 4 facteurs interviennent dans le pronostic du CHC : les caractéristiques tumorales, le statut fonctionnel hépatique, l'état général du patient et les traitements réalisés, qui eux-mêmes dépendent des 3 premiers facteurs.

Dès lors, la classification TNM, largement utilisée dans les autres tumeurs, est ici inadaptée [40].

Classification de BCLC : (Tableau 2)

Validée dans une population homogène, elle intègre les 4 facteurs intervenant dans le pronostic du CHC [41]. Elle est très pragmatique, spécialement pour les stades précoces (A1-A3), car elle intègre le traitement (Tableau 2). Elle est moins précise pour les stades intermédiaires et ne définit pas précisément la place de la transplantation pour les patients à fonction hépatique détériorée et petit CHC. Elle a été validée par certaines équipes chirurgicales [42].

TRAITEMENT :

Traitements curatifs :

On considère que la transplantation, la résection chirurgicale et les traitements percutanés représentent les traitements curatifs actuellement disponibles.

Le développement des campagnes de dépistage a pour but de détecter un plus grand nombre de malades à un stade précoce de leur maladie afin de pouvoir leur offrir un traitement curatif. Des séries historiques anciennes [43] et plus récentes [44] décrivent des survies de 30% à 3 ans sans traitement. Les traitements curatifs doivent être comparés à ces chiffres.

La transplantation :

La transplantation hépatique est considérée comme le traitement de choix du CHC limité, car elle permet la résection complète de la tumeur et du foie cirrhotique sous-jacent, organe pré-néoplasique. Dans les années 1980, la survie à 5 ans de patients greffés pour CHC était inférieure à 50%, en raison de la mauvaise sélection des patients, opérés de tumeurs multifocales et/ou de grande taille [45, 46]. Depuis, 1996, les critères dits « de Milan » [47] sont acceptés mondialement comme les critères morphologiques permettant une survie à 5 ans de 70% [48], similaire à celle observée en l'absence de tumeur. Ces critères sont la présence d'une tumeur unique < 5 cm, ou la présence d'un maximum de 3 tumeurs, toutes inférieures à 3 cm de diamètre. Malheureusement, de nombreuses contre-indications, telles l'âge > 65 ans, les co-morbidités associées font en sorte que la transplantation n'est accessible qu'à 10-15% des patients. Avant 2007, la pénurie de

greffons allongeait le délai d'attente à 12-18 mois en Belgique, excluant de la greffe des patients atteints de CHC initialement inscrits en liste d'attente, par progression tumorale. Depuis peu, une stratégie, appliquée d'abord aux USA, est d'allouer une priorité aux patients atteints de CHC. Le score de MELD, intégrant 3 paramètres biologiques et attribuant de 6 à 40 points en fonction de la gravité de la cirrhose [49] a été implémenté, et un ajout de 20 points est donné aux patients atteints de CHC, permettant de raccourcir les délais à 3-6 mois. Afin de contrôler l'évolution tumorale, la plupart des équipes réalisent des séances de chimio-embolisation intra-artérielle [50, 51] ou un traitement percutané [52]. Enfin, certains centres incluent des patients ne répondant pas aux critères de Milan, avec des résultats similaires en termes de survie [53]. Ces résultats sont toutefois sujet à controverse et devront être confirmés.

La Résection :

La résection reste le traitement de référence du CHC sur foie non cirrhotique et doit être préférée à la transplantation dans cette indication, au vu des mauvais résultats de cette dernière [54].

En cas de cirrhose, son efficacité est limitée par deux facteurs : d'une part, le risque de survenue d'une insuffisance hépato-cellulaire parfois fatale en cas de résection étendue ou de mauvaise fonction hépatique de départ ; d'autre part, les récives systématiques, liées aux métastases intra-hépatiques ou au développement de nouveaux CHC et dont le taux est d'environ 20% par an [40]. Ainsi, des chiffres de survie à 5 ans de l'ordre de 40 à 50% semblent généralement admis, avec une morbidité péri-opératoire de l'ordre de 5% dans les séries les plus récentes [55]. Les dernières techniques pré- et péri-opératoires, telles l'embolisation de la veine porte en cas de lésion du foie droit [56], le clampage intermittent, et surtout une meilleure sélection des candidats contribuent à améliorer ces résultats. Les candidats à la résection doivent dès lors être rigoureusement sélectionnés, être dans la classe A selon Child-Pugh, avoir une bilirubine normale et une absence d'hypertension portale mesurée [57]. Ces critères rigoureux permettent d'obtenir, pour des tumeurs uniques ≤ 5 cm, des survies à 5 an de 70%. Le test de clairance au vert d'indocyanine, fréquemment utilisée en Extrême-Orient, montre une bonne corrélation avec la réserve hépatique et la survie [58]. Les contre-indications absolues sont donc une insuffisance hépato-cellulaire, une atrophie hépatique et/ou une thrombose portale tronculaire.

La récive tumorale, malheureusement de survenue très fréquente, est la principale cause de décès des patients [59]. Elle apparaît de manière précoce, soit dans les deux premières années du fait de métastases intra-hépatiques, soit plus tardivement par le développement de nouveaux CHC. Des facteurs prédictifs de récive ont été identifiés. Ils sont liés à la tumeur (taille > 5 cm, caractère infiltrant, présence de nodules filles, envahissement micro-vasculaire, taux élevé d'AFP, absence de capsule tumorale, degré de différenciation) et à l'hépatopathie sous-jacente (VHC) [60].

Traitements percutanés :

Pour les raisons déjà énoncées (cirrhose avancée, co-morbidité, pénurie de greffon), une grande majorité des patients atteints de CHC de petite taille ne sont candidats ni à la transplantation ni à la résection. Des traitements de destruction tumorale par voie percutanée se sont dès lors développés.

Le plus largement utilisé et étudié est l'alcoolisation. Il consiste en l'injection intra-tumorale d'alcool absolu, le plus souvent sous contrôle échographique. C'est un traitement simple, peu onéreux, grevé de peu de morbidité, nécessitant cependant une expertise. Son efficacité est comparable à la chirurgie dans des séries historiques [61-63], pour des tumeurs < 3 cm, avec des taux de réponses complètes de 80-100% et des survies de l'ordre de 32 à 59% à 5 ans. Lorsque les tumeurs sont > 3 cm, l'efficacité diminue significativement [63]. Les contre-indications se limitent aux troubles de l'hémostase (PS <40000 /ml, INR >2), à la présence d'ascite et/ou à la mauvaise accessibilité de la tumeur. Les complications graves sont rares et consistent en la survenue d'un hémopéritoine, d'une thrombose portale, d'un

bilome, et/ou d'un abcès hépatique. Le risque d'essaimage sur le trajet de ponction est estimé à moins de 3%. Les récidives sont systématiques, comme pour la chirurgie, et les causes de récidive sont les mêmes, outre la possibilité d'une récidive locale en cas de nécrose incomplète.

Plus récemment, la radiofréquence a été développée. C'est une technique de destruction par chaleur, obtenue par l'introduction d'aiguille-électrode, permettant d'obtenir une zone de nécrose d'environ 5 cm [64]. Elle permet la nécrose complète de CHC un peu plus grands, avec une marge saine plus large, en une à deux séances [65]. Les complications et contre-indications de la technique sont sensiblement les mêmes que celles de l'alcoolisation. De plus, il faut éviter de traiter des lésions proches des voies biliaires, des troncs veineux ou des organes digestifs creux, qui pourraient être atteints, et préférer alors l'alcoolisation. Une étude récente [66] a comparé l'alcoolisation et la radio-fréquence en termes de réponse, de survie globale et sans récidive. Le taux de réponse et la survie globale n'étaient pas différents mais la survie sans récidive à 2 ans était significativement meilleur dans le groupe radio-fréquence (96 vs 62%).

En résumé, le traitement curatif du CHC doit prendre en compte le statut général du patient, la fonction hépatocellulaire et l'extension de la lésion, comme l'a défini l'équipe de Barcelone, qui propose un algorithme décisionnel (Tableau 6) [41]. Il faut toujours garder à l'esprit que la greffe hépatique reste le premier choix thérapeutique.

Traitements palliatifs :

La chimio-embolisation artérielle :

Ce traitement consiste en l'injection dans l'artère nourricière de la tumeur ou à défaut le plus sélectivement possible d'agents chimiothérapeutiques (cisplatine, doxorubicine, mitomycine C) associés au lipiodol, via un cathéter introduit dans l'artère fémorale. Le geste est complété en fin de procédure par l'embolisation au moyen de particules de spongel de calibre variable en fonction de la taille du vaisseau embolisé. Le but de la technique est de profiter de l'hyperartérialisation des CHC, permettant une plus grande concentration intra-tumorale sans surtoxicité systémique. L'embolisation permet une nécrose ischémique et d'obtenir une grande concentration du produit de chimiothérapie injecté.

Ce traitement s'adresse aux patients n'ayant pas accès aux thérapies curatives. Son but est d'obtenir une nécrose tumorale, permettant de ralentir son évolution et d'éventuellement permettre par après la réalisation de techniques curatives. Les effets secondaires de la technique ne sont pas rares, tant localement (abcès hépatiques, nécrose des voies biliaires, ischémie des organes voisins) qu'au niveau systémique (insuffisance rénale) [67, 68]. Les contre-indications sont la thrombose porte, l'insuffisance hépatique, un flux hépatofuge, les formes diffuses et infiltrantes, ainsi que des antécédents de chirurgie biliaire.

Les premières études contrôlées n'ont pas montré d'efficacité de ce traitement en termes de survie [69-71] mais deux études récentes [72, 73] ainsi qu'une méta-analyse [74] ont permis de démontrer un gain significatif de survie à 3 ans par rapport à un groupe contrôle. Ces études soulignent l'importance cruciale de la sélection des patients pouvant bénéficier de ce traitement. Il doit s'agir de patients ayant des tumeurs bien limitées, très hypervascularisées et ayant une bonne fonction hépatique (Child-Pugh \leq B7) [74].

L'embolisation seule est un traitement hémostatique efficace en cas d'hémorragie intra-péritonéale sur rupture de CHC sous-capsulaire.

La chimio-embolisation comme traitement néo-adjuvant en liste d'attente de greffe n'a fait l'objet d'aucune étude randomisée contrôlée et est par ailleurs controversée, mais est souvent utilisée par les centres de transplantation [50, 54]. Des associations de technique telles l'alcoolisation et la chimio-embolisation semblent être plus efficaces en termes de nécrose mais leur efficacité sur la survie n'est pas démontrée [75, 76]. Une étude très récente a démontré l'efficacité comparable de la chimio-embolisation sur l'acétisation en termes de survie [77], avec un avantage de la chimio-embolisation pour les tumeurs >3 cm, ce qui n'est pas surprenant vu les mauvais résultats des traitements percutanés sur les tumeurs d'un tel diamètre.

Traitement médical :

Hormonothérapie :

Tant le tamoxifène [74], l'octreotide [78, 79], que les anti-androgènes [80, 81] n'ont pas montré d'effet positif sur la survie.

Chimiothérapie :

Une revue exhaustive de la littérature a récemment été publiée, démontrant l'absence d'efficacité de la chimiothérapie tant en mono- qu'en poly-chimiothérapie [82].

Le sorafenib, petite molécule ciblant plusieurs tyrosine kinases, qui a des propriétés antiangiogéniques et anti-prolifératives, a récemment démontré son efficacité en termes de survie globale et sans progression dans une large étude randomisée de phase III, contrôlée contre placebo : 46 semaines dans le bras traité contre 34 dans le bras placebo ($p=00058$) [83]. Cette molécule va très vraisemblablement devenir le standard thérapeutique chez les malades avec CHC avancé (stade C de la BCLC).

TRAITEMENTS PREVENTIFS :

Prévention primaire :

L'éradication des virus B et C, l'abstention de la consommation d'alcool et les saignées en cas d'hémochromatose sont les principaux moyens d'éviter la progression de l'hépatopathie chronique vers la cirrhose.

La plus belle démonstration de l'efficacité de la prévention primaire a été la campagne de vaccination néonatale du VHB, réalisée à Taiwan en 1984, qui a permis de réduire significativement l'incidence du CHC entre 1981-1986 et 1990-1994 [84]. Quant au traitement d'éradication du VHB, il n'y a pas d'évidence formelle de son efficacité vis-à-vis de la survenue de CHC.

L'absence de vaccin contre le VHC doit donner la priorité de la prévention à la limitation du risque d'infection et de contagion, passant par les campagnes de sensibilisation des populations à risque (toxicomanes). En prévention primaire, l'effet de l'éradication du VHC par l'interféron sur la survenue de CHC a été démontré dans plus de 15 essais cliniques, regroupant plusieurs milliers de patients porteurs de CHC compliquant une hépatite C [85]. Une méta-analyse parue en 2001 conclut à un effet modéré de l'interféron [86].

La surcharge en fer est un facteur contributif de la survenue du CHC [87]. L'utilisation de saignées pourrait avoir un effet préventif.

Prévention secondaire :

Il s'agit de prévenir la survenue de CHC sur cirrhose. A ce stade, seul l'interféron-alpha a fait la preuve de son efficacité au Japon. En effet, quatre études randomisées japonaises ont montré une diminution de l'incidence du CHC chez des cirrhotiques porteurs du VHC, traités par interféron [88-91].

Prévention tertiaire :

C'est la prévention de la récurrence d'un CHC après traitement curatif. Le risque de récurrence après survenue d'un premier CHC est en effet très augmenté, et des stratégies de prévention sont indispensables.

Acide polyrétinoïque :

Il a été testé au Japon dans une étude contrôlée vs placebo après résection ou traitement percutané. La récurrence à 3 ans était réduite de manière significative dans le groupe traité (49 vs 27%) [92] et un suivi à long terme confirme ces résultats [93]. Depuis lors, aucune autre équipe n'a reproduit ces résultats.

Radiothérapie intra-artérielle :

Le lipiodol radioactif a été testé dans une étude randomisée, dans une population chinoise préalablement traitée par résection. La survie sans récurrence à 3 ans était significativement meilleure (74 vs 36%) dans le groupe traité par une injection unique de lipiodol radioactif 6 semaines après la chirurgie [94]. Ces résultats ont été reproduits dans une étude française, chez des patients atteints de cirrhose d'origine éthylique, avec des chiffres de survie sans récurrence étonnamment similaires [95]. Ces résultats sont encourageants et méritent confirmation.

CONCLUSION :

L'incidence du CHC, maladie mondiale, est en augmentation. La réduction de cette maladie passe d'abord par la détection des facteurs de risque et la prévention de ceux-ci. L'éradication du VHB et du VHC par vaccinothérapie ou traitement d'éradication et l'arrêt de la consommation d'alcool sont les principaux moyens de prévention primaire.

Une fois la cirrhose établie, la surveillance par échographie s'impose dans cette population présentant un risque accru de développer un CHC. Des sous-groupes seront vraisemblablement à définir en fonction de facteurs épidémiologiques et biologiques ainsi que des potentialités thérapeutiques. Dans ces sous-groupes, le dépistage sera renforcé, des traitements chimio-prophylactiques devront être proposés.

Les outils de dépistage vont vraisemblablement s'améliorer, par exemple grâce à l'apport des produits de contraste en échographie.

D'un point de vue thérapeutique, il est crucial de faire le bilan tumoral et de la cirrhose sous-jacente, afin de sélectionner de manière optimale le traitement adapté à chaque patient.

La transplantation hépatique reste le meilleur traitement du CHC, et des moyens doivent être mis en œuvre pour améliorer son accès aux patients, par l'allocation adéquate des greffons et les traitements en attente de liste.

En cas de pathologie plus étendue, la chimio-embolisation combinée à des traitements percutanés doit être proposée afin de permettre un éventuel « down-staging », et de reconsidérer par la suite une thérapie curative.

En cas de maladie avancée, les traitements systémiques potentiels doivent être évalués par rapport à une population non traitée, aucune chimiothérapie n'ayant fait la preuve de son efficacité. Le sorafenib est la première molécule ayant démontré un effet significatif sur la survie chez ces patients.

Une meilleure compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires permettra dans un avenir que l'on espère proche une thérapie plus ciblée.

Tableau 1 : Stratégie de surveillance des patients cirrhotiques.[22]

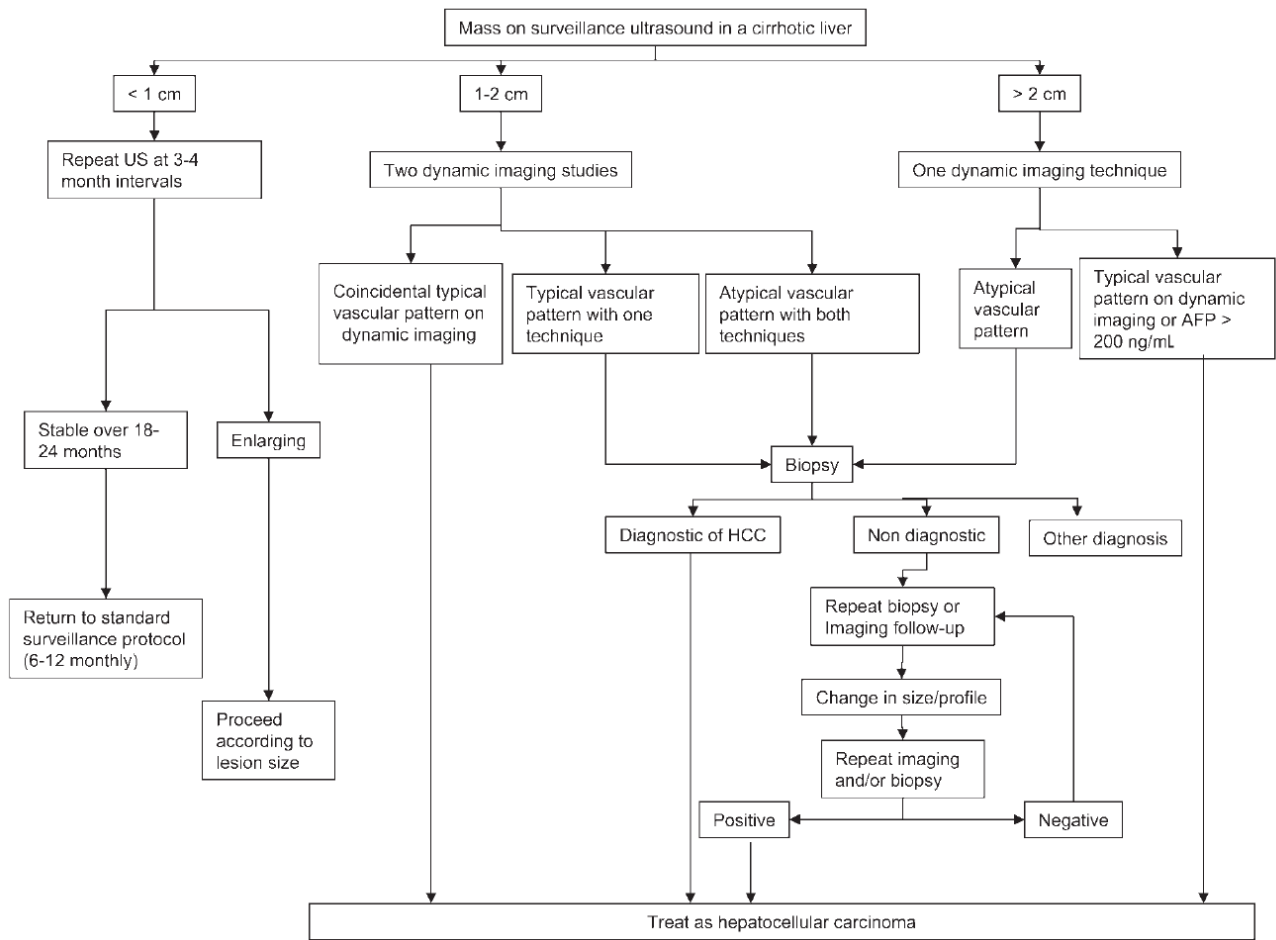
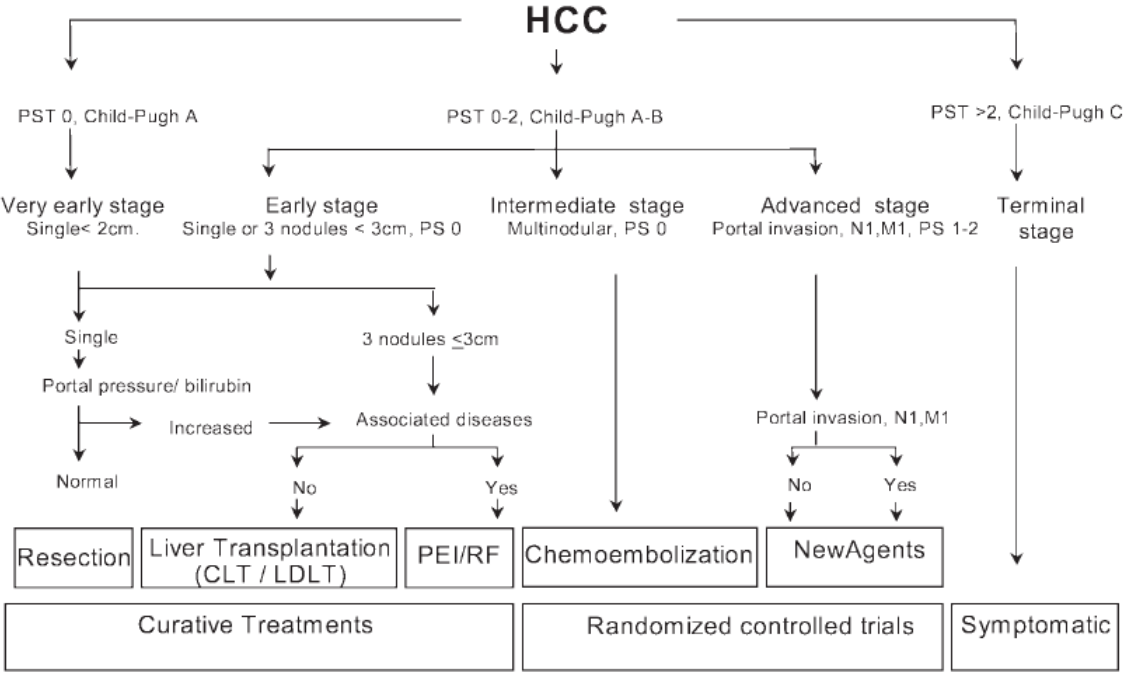


Tableau 2: Classification de BCLC [41]

Stade	Performance status	Morphologie tumorale	Okuda	Fonction hépatique
A : stade précoce				
A1	0	Unique, < 5 cm	I	Pas d'HTP et bilirubine N
A2	0	Unique, < 5 cm	I	HTP, bilirubine N
A3	0	Unique, < 5 cm	I	HTP, hyperbilirubinémie
A4	0	3 tumeurs, < 3 cm	I-II	Child-Pugh A-B
B : stade intermédiaire	0	Multinodulaire	I-II	Child-Pugh A-B
C : stade évolué	1-2	Invasion vasculaire Métastases	I-II	Child-Pugh A-B
D : stade terminal	3-4	Indifférente	III	Child-Pugh C

*Stade A et B : tous les critères doivent être remplis, Stade C et D : un seul critère suffit.
htp = hypertension portale.*

Tableau 3: Stratégie thérapeutique proposée par le groupe de Barcelone [22, 41]



PST : performance status

Références :

1. Bosch, F.X., J. Ribes, and J. Borrás, *Epidemiology of primary liver cancer*. Semin Liver Dis, 1999. **19**(3): p. 271-85.
2. Bouvier, A., et al., *ESTIMATION DE L'INCIDENCE NATIONALE DES CANCERS DU FOIE EN 2000 ET DE SON EVOLUTION DEPUIS 20 ANS*. Gastroentérologie clinique & biologique, 2003. **27**: p. 0399-8320.
3. Garcia-Tsao, G., *Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis*. Gastroenterology, 2001. **120**(3): p. 726-48.
4. Henrion, J., et al., *Impact of hepatitis C virus infection on the aetiology of cirrhosis and hepatocarcinoma in three affiliated hospitals in southern Belgium*. Acta Gastroenterol Belg, 2002. **65**(2): p. 80-2.
5. Fattovich, G., et al., *Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis*. Hepatology, 1995. **21**(1): p. 77-82.
6. Mori, M., et al., *Prospective study of hepatitis B and C viral infections, cigarette smoking, alcohol consumption, and other factors associated with hepatocellular carcinoma risk in Japan*. Am J Epidemiol, 2000. **151**(2): p. 131-9.
7. Cottone, M., et al., *Screening for hepatocellular carcinoma in patients with Child's A cirrhosis: an 8-year prospective study by ultrasound and alphafetoprotein*. J Hepatol, 1994. **21**(6): p. 1029-34.
8. Hui, J.M., et al., *Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C*. Hepatology, 2003. **38**(2): p. 420-7.
9. Le Bail, B., et al., *[Current approach to hepatic carcinogenesis. From cirrhosis to hepatocellular carcinoma]*. Ann Pathol, 1995. **15**(5): p. 332-47.
10. Zaman, S.N., et al., *Risk factors in development of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: prospective study of 613 patients*. Lancet, 1985. **1**(8442): p. 1357-60.
11. Degos, F., et al., *Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death*. Gut, 2000. **47**(1): p. 131-6.
12. Villa, E., et al., *Risk factors for hepatocellular carcinoma in Italy. Male sex, hepatitis B virus, non-A non-B infection, and alcohol*. Cancer, 1988. **62**(3): p. 611-5.
13. Tagger, A., et al., *Case-control study on hepatitis C virus (HCV) as a risk factor for hepatocellular carcinoma: the role of HCV genotypes and the synergism with hepatitis B virus and alcohol. Brescia HCC Study*. Int J Cancer, 1999. **81**(5): p. 695-9.
14. Brechot, C., et al., *Molecular bases for the development of hepatitis B virus (HBV)-related hepatocellular carcinoma (HCC)*. Semin Cancer Biol, 2000. **10**(3): p. 211-31.
15. Okuda, K., *Hepatocellular carcinoma--history, current status and perspectives*. Dig Liver Dis, 2002. **34**(9): p. 613-6.
16. Moriya, K., et al., *The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice*. Nat Med, 1998. **4**(9): p. 1065-7.
17. Calvisi, D.F., et al., *Disruption of beta-catenin pathway or genomic instability define two distinct categories of liver cancer in transgenic mice*. Gastroenterology, 2004. **126**(5): p. 1374-86.
18. Trevisani, F., et al., *Clinical and pathologic features of hepatocellular carcinoma in young and older Italian patients*. Cancer, 1996. **77**(11): p. 2223-32.
19. Zhang, B.H., B.H. Yang, and Z.Y. Tang, *Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma*. J Cancer Res Clin Oncol, 2004. **130**(7): p. 417-22.

20. Van Vlierberghe, H., et al., *BASL guidelines for the surveillance, diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma*. Acta Gastroenterol Belg, 2004. **67**(1): p. 14-25.
21. Ryder, S.D., *Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults*. Gut, 2003. **52 Suppl 3**: p. iii1-8.
22. Bruix, J. and M. Sherman, *Management of hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2005. **42**(5): p. 1208-36.
23. Bolondi, L., et al., *Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis*. Gut, 2001. **48**(2): p. 251-9.
24. Caturelli, E., et al., *Diagnosis of liver nodules observed in chronic liver disease patients during ultrasound screening for early detection of hepatocellular carcinoma*. Am J Gastroenterol, 2002. **97**(2): p. 397-405.
25. Okano, H., et al., *Comparison of screening methods for hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis*. Anticancer Res, 2001. **21**(4B): p. 2979-82.
26. Zoli, M., et al., *Efficacy of a surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma*. Cancer, 1996. **78**(5): p. 977-85.
27. Colombo, M., *The natural history of hepatocellular carcinoma in Western countries*. Hepatogastroenterology, 1998. **45 Suppl 3**: p. 1221-5.
28. Suzuki, S., et al., *Differential diagnosis of hepatic nodules using delayed parenchymal phase imaging of levovist contrast ultrasound: comparative study with SPIO-MRI*. Hepatol Res, 2004. **29**(2): p. 122-126.
29. Nicolau, C., et al., *Evaluation of hepatocellular carcinoma using SonoVue, a second generation ultrasound contrast agent: correlation with cellular differentiation*. Eur Radiol, 2004. **14**(6): p. 1092-1099.
30. Sherman, M., *Alpha-fetoprotein: an obituary*. J Hepatol, 2001. **34**(4): p. 603-5.
31. Bruix, J., et al., *Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver*. J Hepatol, 2001. **35**(3): p. 421-30.
32. Durand, F., et al., *Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma*. J Hepatol, 2001. **35**(2): p. 254-8.
33. Krinsky, G.A., et al., *Transplantation for hepatocellular carcinoma and cirrhosis: sensitivity of magnetic resonance imaging*. Liver Transpl, 2002. **8**(12): p. 1156-64.
34. Rode, A., et al., *Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver*. J Comput Assist Tomogr, 2001. **25**(3): p. 327-36.
35. Burrel, M., et al., *MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation*. Hepatology, 2003. **38**(4): p. 1034-42.
36. Murakami, T., et al., *Hepatocellular carcinoma: multidetector row helical CT*. Abdom Imaging, 2002. **27**(2): p. 139-46.
37. Llovet, J.M. and M. Beaugrand, *Hepatocellular carcinoma: present status and future prospects*. J Hepatol, 2003. **38 Suppl 1**: p. S136-49.
38. Trevisani, F., et al., *Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status*. J Hepatol, 2001. **34**(4): p. 570-5.
39. Lim, J.H., et al., *CT detection of hepatocellular carcinoma in advanced liver cirrhosis: correlation of helical CT and explanted liver*. Taehan Kan Hakhoe Chi, 2002. **8**(2): p. 201-8.

40. Izumi, R., et al., *Prognostic factors of hepatocellular carcinoma in patients undergoing hepatic resection*. Gastroenterology, 1994. **106**(3): p. 720-7.
41. Llovet, J.M., C. Bru, and J. Bruix, *Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification*. Semin Liver Dis, 1999. **19**(3): p. 329-38.
42. Cillo, U., et al., *The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available?* J Hepatol, 2004. **40**(1): p. 124-31.
43. Barbara, L., et al., *Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival*. Hepatology, 1992. **16**(1): p. 132-7.
44. Llovet, J.M., et al., *Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials*. Hepatology, 1999. **29**(1): p. 62-7.
45. Iwatsuki, S., et al., *Role of liver transplantation in cancer therapy*. Ann Surg, 1985. **202**(4): p. 401-7.
46. O'Grady, J.G., et al., *Liver transplantation for malignant disease. Results in 93 consecutive patients*. Ann Surg, 1988. **207**(4): p. 373-9.
47. Mazzafero, e.a., *Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis*. N Engl J Med, 1996. **334**: p. 693-9.
48. Llovet, J.M., et al., *Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power*. Hepatology, 1998. **27**(6): p. 1572-7.
49. Brown, R.S., Jr., et al., *Model for end-stage liver disease and Child-Turcotte-Pugh score as predictors of pretransplantation disease severity, posttransplantation outcome, and resource utilization in United Network for Organ Sharing status 2A patients*. Liver Transpl, 2002. **8**(3): p. 278-84.
50. Majno, P.E., et al., *Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis*. Ann Surg, 1997. **226**(6): p. 688-701; discussion 701-3.
51. Fisher, R.A., et al., *Hepatocellular carcinoma: strategy for optimizing surgical resection, transplantation and palliation*. Clin Transplant, 2002. **16 Suppl 7**: p. 52-8.
52. Veltri, A., et al., *Effect of preoperative radiological treatment of hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a retrospective study*. Cardiovasc Intervent Radiol, 1998. **21**(5): p. 393-8.
53. Yao, F.Y., et al., *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival*. Hepatology, 2001. **33**(6): p. 1394-403.
54. Adam, R. and M. Del Gaudio, *Evolution of liver transplantation for hepatocellular carcinoma*. J Hepatol, 2003. **39**(6): p. 888-95.
55. Tsao, J.I., et al., *Trends in morbidity and mortality of hepatic resection for malignancy. A matched comparative analysis*. Ann Surg, 1994. **220**(2): p. 199-205.
56. Tanaka, H., et al., *Preoperative portal vein embolization improves prognosis after right hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with impaired hepatic function*. Br J Surg, 2000. **87**(7): p. 879-82.
57. Bruix, J., et al., *Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure*. Gastroenterology, 1996. **111**(4): p. 1018-22.
58. Okamoto, E., et al., *Prediction of the safe limits of hepatectomy by combined volumetric and functional measurements in patients with impaired hepatic function*. Surgery, 1984. **95**(5): p. 586-92.

59. Imamura, H., et al., *Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy*. J Hepatol, 2003. **38**(2): p. 200-7.
60. Ercolani, G., et al., *Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: univariate and multivariate analysis of risk factors for intrahepatic recurrence*. Ann Surg, 2003. **237**(4): p. 536-43.
61. Yamamoto J, e.a., *Treatment strategy for small hepatocellular carcinoma: Comparison of long-term results after percutaneous ethanol injection therapy and surgical resection*. Hepatology, 2001. **34**: p. 707-13.
62. Castells, A., et al., *Treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a cohort study comparing surgical resection and percutaneous ethanol injection*. Hepatology, 1993. **18**(5): p. 1121-6.
63. Livraghi, T., et al., *Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection*. Radiology, 1995. **197**(1): p. 101-8.
64. Livraghi, T., et al., *Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions*. Radiology, 2000. **214**(3): p. 761-8.
65. Livraghi, T., et al., *Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection*. Radiology, 1999. **210**(3): p. 655-61.
66. Lencioni, R.A., et al., *Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection*. Radiology, 2003. **228**(1): p. 235-40.
67. Huo, T.I., et al., *Incidence and risk factors for acute renal failure in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization: a prospective study*. Liver Int, 2004. **24**(3): p. 210-5.
68. Huo, T.I., et al., *Acute renal failure after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of the incidence, risk factors, clinical course and long-term outcome*. Aliment Pharmacol Ther, 2004. **19**(9): p. 999-1007.
69. Pelletier, G., et al., *Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. Groupe CHC*. J Hepatol, 1998. **29**(1): p. 129-34.
70. Pelletier, G., et al., *A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma*. J Hepatol, 1990. **11**(2): p. 181-4.
71. *A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire*. N Engl J Med, 1995. **332**(19): p. 1256-61.
72. Lo, C.M., et al., *Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2002. **35**(5): p. 1164-71.
73. Llovet, J.M., et al., *Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial*. Lancet, 2002. **359**(9319): p. 1734-9.
74. Llovet, J.M. and J. Bruix, *Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival*. Hepatology, 2003. **37**(2): p. 429-42.
75. Huo, T.I., et al., *Sequential transarterial chemoembolization and percutaneous acetic acid injection therapy versus repeated percutaneous acetic acid injection for unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective study*. Ann Oncol, 2003. **14**(11): p. 1648-53.

76. Lencioni, R., et al., *Combined transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection for the treatment of large hepatocellular carcinoma: local therapeutic effect and long-term survival rate.* Eur Radiol, 1998. **8**(3): p. 439-44.
77. Huo, T., et al., *Comparison of transarterial chemoembolization and percutaneous acetic acid injection as the primary loco-regional therapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective survey.* Aliment Pharmacol Ther, 2004. **19**(12): p. 1301-8.
78. Yuen, M.F., et al., *A randomized placebo-controlled study of long-acting octreotide for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma.* Hepatology, 2002. **36**(3): p. 687-91.
79. Becker, G., et al., *Long-acting octreotide versus placebo for treatment of advanced HCC: a randomized controlled double-blind study.* Hepatology, 2007. **45**(1): p. 9-15.
80. Manesis, E.K., et al., *Treatment of hepatocellular carcinoma with combined suppression and inhibition of sex hormones: a randomized, controlled trial.* Hepatology, 1995. **21**(6): p. 1535-42.
81. Grimaldi, C., et al., *Evaluation of antiandrogen therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicentric double-blind trial.* J Clin Oncol, 1998. **16**(2): p. 411-7.
82. Nowak, A.K., P.K. Chow, and M. Findlay, *Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a review.* Eur J Cancer, 2004. **40**(10): p. 1474-84.
83. Llovet J., S.R., V. Mazzaferro, P. Hilgard, J. Raoul, S. Zeuzem, M. Poulin-Costello, M. Moscovici, D. Voliotis, J. Bruix, For the SHARP Investigators Study Group, *Sorafenib improves survival in advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC): Results of a Phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial).* J. Clin. Oncol., 2007. **25**(18S): p. LBA1.
84. Chang, M.H., et al., *Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children.* Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. N Engl J Med, 1997. **336**(26): p. 1855-9.
85. Ikeda K, e.a., *Effect of Interferon Therapy on Hepatocellular Carcinogenesis in Patients With Chronic Hepatitis Type C: A Long-Term Observation Study of 1,643 Patients Using Statistical Bias Correction With Proportional Hazard Analysis.* Hepatology, 1999. **29**: p. 1124-30.
86. Camma C, G.M., Andreone P, Craxi A., *Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach.* J Hepatol, 2001. **34**((4)): p. 593-602.
87. Blanc, J.F., et al., *Increased incidence of HFE C282Y mutations in patients with iron overload and hepatocellular carcinoma developed in non-cirrhotic liver.* J Hepatol, 2000. **32**(5): p. 805-11.
88. Suou T, M.A., Koda M et al., *Interferon alpha inhibits intrahepatic recurrence in hepatocellular carcinoma with chronic hepatitis C: A pilot study.* Hepatol. Res., 2001. **20**: p. 301-11.
89. Ikeda K, A.Y., Saitoh S et al., *Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumorA prospective randomized study of hepatitis C-related liver cancer.* Hepatology, 2000. **32**: p. 228-32.
90. Kubo S, e.a., *Randomized clinical trial of long-term outcome after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma by postoperative interferon therapy.* Br J Surg, 2002. **89**(4): p. 418-22.
91. Nishiguchi S, e.a., *Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis.* Lancet, 1995. **346**: p. 1051-55.

92. Muto Y, M.H., Ninomiya M, et al., *Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyprenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma*. N. Engl. J. Med., 1996. **334**: p. 1561-7.
93. Muto, Y., H. Moriwaki, and A. Saito, *Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid in patients with hepatocellular carcinoma*. N Engl J Med, 1999. **340**(13): p. 1046-7.
94. Lau, W.Y., et al., *Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial*. Lancet, 1999. **353**(9155): p. 797-801.
95. Boucher, E., et al., *Adjuvant intra-arterial injection of iodine-131-labeled lipiodol after resection of hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2003. **38**(5): p. 1237-41.