

# Carcinome hépatocellulaire : les erreurs à ne pas faire

## Do's and don'ts in hepatocellular carcinoma

Lorraine Blaise<sup>1,2</sup>

Aurélien Walter<sup>1,2</sup>

Olivier Sutter<sup>2,3</sup>

Pierre Nahon<sup>1,2,5,6</sup>

Marianne Ziol<sup>2,4,5,6</sup>

Olivier Seror<sup>2,3,5,6</sup>

Nathalie Ganne-Carrié<sup>1,2,5,6</sup>

Jean-Charles Nault<sup>1,2,5,6</sup>

<sup>1</sup> Hôpitaux Universitaires Paris-Seine-Saint-Denis, Hôpital Jean Verdier, Service d'hépatologie, Bondy

<sup>2</sup> Communauté d'Universités et d'Établissements Sorbonne Paris Cité, Université Paris 13, Unité de Formation et de Recherche Santé Médecine et Biologie Humaine, Paris

<sup>3</sup> Hôpitaux Universitaires Paris-Seine-Saint-Denis, Hôpital Jean Verdier, Service de radiologie, Bondy

<sup>4</sup> Hôpitaux Universitaires Paris-Seine-Saint-Denis, Hôpital Jean Verdier, Service d'anatomopathologie, Bondy

<sup>5</sup> Sorbonne Université, Inserm, Centre de Recherche des Cordeliers, UMRS-1138, F-75006 Paris

<sup>6</sup> Université Paris 13, Université Paris Descartes, Université Paris Diderot, USPC, Functional Genomics of Solid Tumors, F-75006 Paris



Correspondance : J.-C. Nault  
naultjc@gmail.com

### ▼ Résumé

Le carcinome hépatocellulaire est une tumeur dont la prise en charge diagnostique et thérapeutique s'est complexifiée au cours des vingt dernières années. Ces difficultés incluent la prise en charge de l'hépatopathie sous-jacente, la réalisation d'un diagnostic précis devant des nodules hépatiques parfois de petite taille, le choix des options thérapeutiques (à la frontière entre la chirurgie, la radiologie interventionnelle et l'oncologie) chez des malades souvent fragiles et/ou avec une fonction hépatique précaire. L'ensemble de ces éléments souligne l'importance des réunions de concertation pluridisciplinaire dans la prise en charge de cette maladie évolutive multifactorielle dont le champ des connaissances ne cesse d'évoluer. Cette revue a pour but de recenser et actualiser les aspects essentiels de la prise en charge (en pratique) clinique du carcinome hépatocellulaire et de mettre en exergue les erreurs diagnostiques et thérapeutiques potentielles.

• **Mots clés** : carcinome hépatocellulaire, diagnostic, dépistage, traitement

### ▼ Abstract

*Since 20 years, the clinical care of hepatocellular carcinoma is becoming more and more complex. Multiple difficulties exist: assessment and treatment of the underlying liver diseases, presence of co-morbidities, criteria for the non-invasive and invasive diagnosis, complexity of the therapeutic algorithm that required a multidisciplinary team including surgeons, hepatologists, radiologists and oncologists. The aim of this article is to provide an overview of the standard of surveillance, diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma, and to highlight several pitfalls to avoid in clinical practice.*

• **Key words**: hepatocellular carcinoma, surveillance, diagnosis, treatment

### Introduction

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) se développe en Occident dans 90 % des cas sur cirrhose. Il est diagnostiqué majoritairement à un stade avancé, et ceci est responsable d'une survie globale faible (10 % à cinq ans). Néanmoins, depuis la fin des années 90, de nombreux changements sont survenus dans la prise en charge : implémentation du dépistage, développement de critères diagnostiques non invasifs, émergence de la transplantation hépatique et de l'ablation percutanée

comme méthodes thérapeutiques curatives, amélioration de la sélection des patients éligibles à la résection, meilleure discrimination des patients pouvant bénéficier des traitements endo-artériels en particulier de la chimioembolisation, disponibilité de traitements systémiques efficaces de première ligne et maintenant de seconde ligne. Bien que beaucoup d'aspects actuels de la prise en charge actuelle du CHC se rapprochent d'une vision oncologique standard, le CHC présente aussi certaines particularités, difficultés et pièges dans sa prise en charge en

Pour citer cet article : Blaise L, Walter A, Sutter O, Nahon P, Ziol M, Seror O, Carrié NG, Nault JC. Carcinome hépatocellulaire : les erreurs à ne pas faire. Hépatogastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 12-23. doi : 10.1684/hpg.2019.1819

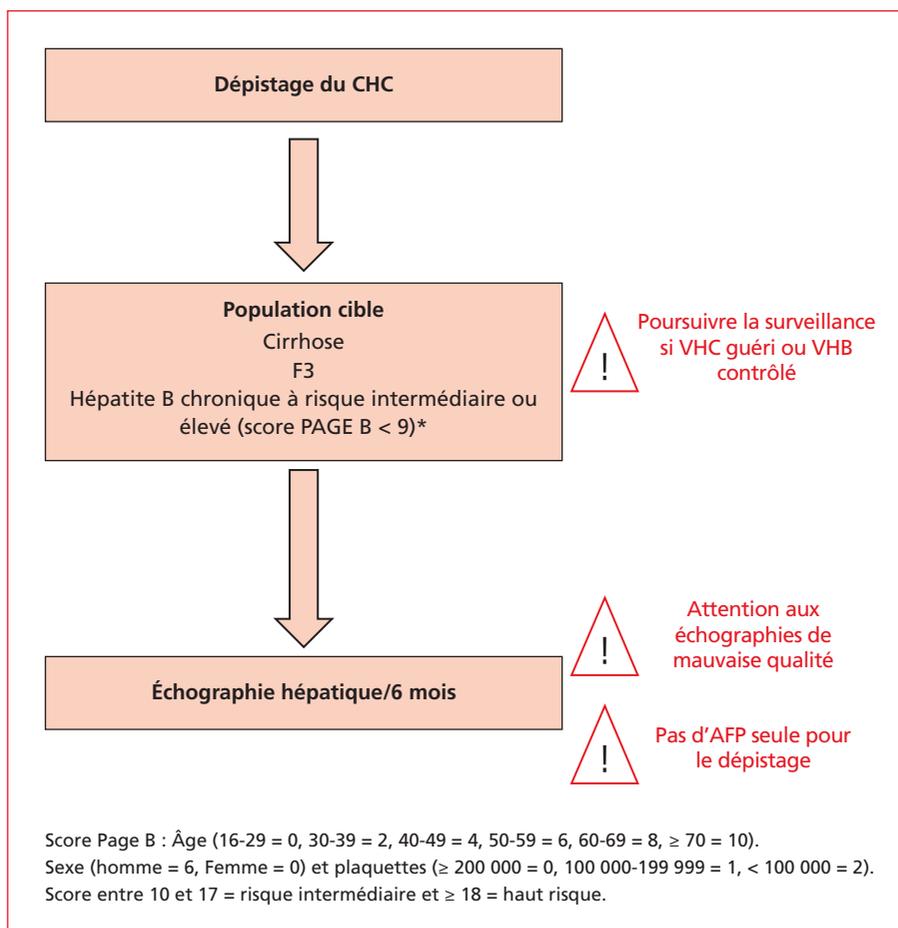
comparaison avec les autres tumeurs digestives solides. Premièrement, le CHC survient majoritairement sur un foie cirrhotique et il existe un risque compétitif de décès par complications de l'hypertension portale et insuffisance hépatocellulaire, qui nécessitent d'être dépistées et traitées. Deuxièmement, à l'inverse de la majorité des autres cancers, le diagnostic de CHC peut être posé sans preuve histologique, ce qui nécessite une grande rigueur pour éviter des erreurs dans le diagnostic non invasif. De plus, à l'inverse de la majorité des cancers solides où le seul traitement curatif possible est la résection chirurgicale, plusieurs types de traitements curatifs sont possibles dans le CHC, incluant la transplantation hépatique et l'ablation percutanée. Le but de cette revue est de souligner les pièges à éviter et erreurs à ne pas commettre dans la prise en charge du CHC.

**/// Le carcinome hépatocellulaire présente certaines particularités, difficultés et pièges dans sa prise en charge en comparaison avec les autres tumeurs digestives solides ///**

## Dépistage

Le dépistage a pour but de détecter un CHC à un stade précoce, permettant de proposer plus souvent un traitement à visée curative et d'augmenter la survie globale [1]. Le dépistage est basé sur un examen non invasif simple : l'échographie hépatique semestrielle [2] (figure 1). Sa sensibilité reste néanmoins faible pour le diagnostic de petit CHC. Le scanner et/ou l'IRM ne sont pas recommandés en première intention [2]. Le dosage sérique de l' $\alpha$ -foetoprotéine (AFP) n'est pas recommandé en pratique dans le dépistage même si certaines données suggèrent que celui-ci augmenterait significativement la sensibilité de l'échographie pour le diagnostic de petit CHC [2, 3]. La compliance à cette échographie de dépistage et le respect d'une périodicité semestrielle permettent d'améliorer la survie des patients cirrhotiques avec diagnostic de CHC [1, 4, 5].

Une des erreurs possibles est de se baser sur un examen suboptimal dans le cadre du dépistage du CHC. Des critères de qualité échographique indispensables doivent être remplis pour optimiser la sensibilité de cet examen



**Figure 1** • Erreurs à ne pas faire dans le dépistage du carcinome hépatocellulaire.

non invasif et peu coûteux : patient échogène et foie vu dans sa totalité, sans interposition d'anse digestive, sans aspect hétérogène du parenchyme hépatique rendant difficile l'interprétation des images. En cas de non-respect de ces critères de qualité, il faut réaliser une imagerie en coupe avec injection de produit de contraste.

**/// Une des erreurs possibles est de baser le dépistage du carcinome hépatocellulaire sur un examen échographique suboptimal ///**

L'échographie semestrielle doit être systématiquement proposée aux patients cirrhotiques, quelle qu'en soit la cause. Une des erreurs possibles dans ce contexte serait d'arrêter la surveillance chez les patients cirrhotiques pour lesquels la cause de l'hépatopathie sous-jacente est contrôlée. De ce fait, alors que la plupart des patients cirrhotiques infectés par le virus de l'hépatite B ou C sont respectivement contrôlés ou éradiqués grâce aux traitements antiviraux, ces patients doivent être maintenus dans des programmes de dépistage du fait d'un risque résiduel de CHC [6, 7]. Dans l'état actuel des connaissances, l'amélioration des valeurs de l'élastométrie impulsionnelle des patients cirrhotiques après guérison virologique C ou contrôle virologique B ne doit pas non plus modifier les recommandations de dépistage semestriel par échographie hépatique.

**/// Une des erreurs possibles est d'arrêter la surveillance des patients cirrhotiques pour lesquels la cause de l'hépatopathie sous-jacente est contrôlée ///**

Chez les patients non cirrhotiques, le dépistage échographique est indiqué selon les recommandations de l'EASL (*European Association for the Study of the Liver*) [2] :

- en cas de fibrose F3 selon le score Metavir ;
- en cas d'hépatite B chronique traitée, à risque intermédiaire ou élevé de CHC (score PAGE-B > 9) (*figure 1*) [6].

Le dépistage des patients avec un syndrome métabolique sans fibrose avancée F3/cirrhose n'est actuellement pas recommandé [2].

### Dépistage

**Les pièges à éviter :**

- Utiliser de manière exclusive l'AFP pour le dépistage du CHC.
- Se contenter d'une échographie hépatique de mauvaise qualité (patient peu échogène, description incomplète du parenchyme hépatique).
- Arrêter le dépistage du CHC chez un patient avec fibrose hépatique mutilante pré-thérapeutique après

l'obtention de la guérison virologique d'une hépatite C ou de la virosuppression efficace d'une hépatite B.

**Ce qu'il faut faire :**

- Le dépistage du CHC repose sur une échographie semestrielle de bonne qualité (si besoin remplacer par une imagerie en coupe injectée si l'échographie est de mauvaise qualité).
- Le dépistage s'adresse à tous les patients cirrhotiques, aux patients avec fibrose avancée F3 et à certains patients avec hépatite B non cirrhotiques à risque.
- Le dépistage du CHC doit être poursuivi après guérison virologique C ou contrôle antiviral B chez les patients cirrhotiques.

## Diagnostic

Tout diagnostic de CHC ainsi que la prise en charge thérapeutique en découlant doivent être validés en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée.

### Diagnostic non invasif : l'imagerie

L'échographie est souvent le premier examen réalisé, détectant un ou plusieurs nodule(s) hépatique(s), le plus souvent chez un patient cirrhotique dans le cadre du dépistage [2]. Une des erreurs possibles est de proposer un diagnostic non invasif alors que les prérequis ne sont pas remplis.

Les conditions indispensables au diagnostic non invasif du CHC sont les suivantes :

- Certitude du diagnostic de cirrhose sous-jacente.
- Nodule supracentimétrique : pour un nodule < 1 cm sur cirrhose, un diagnostic non invasif ne peut pas être effectué. Il faut reconstrôler précocement par une échographie tous les trois-quatre mois pendant un an, afin de repérer une augmentation de taille du nodule. Si le nodule ne se modifie pas après un an, le dépistage par échographie hépatique reprend tous les six mois. Pour un nodule > 1 cm, il est nécessaire de compléter par une imagerie en coupe avec injection de produit de contraste : scanner ou IRM hépatique sans et avec injection de produit de contraste. L'élévation isolée de l'AFP ne peut faire établir seule le diagnostic de CHC car des tumeurs extrahépatiques (cancer testiculaire, cancer de l'estomac hépatoïde, etc.) peuvent sécréter de l'AFP.
- L'imagerie en coupe doit être réalisée de façon très standardisée avec acquisitions aux temps artériel précoce, portal et veineux tardif. L'apport du temps hépatobiliaire en IRM avec injection de produit de contraste hépatospcifique pour le diagnostic de CHC n'est pas validé en routine [2].
- Le CHC a des caractéristiques sémiologiques particulières liées à sa vascularisation artérielle prédominante :

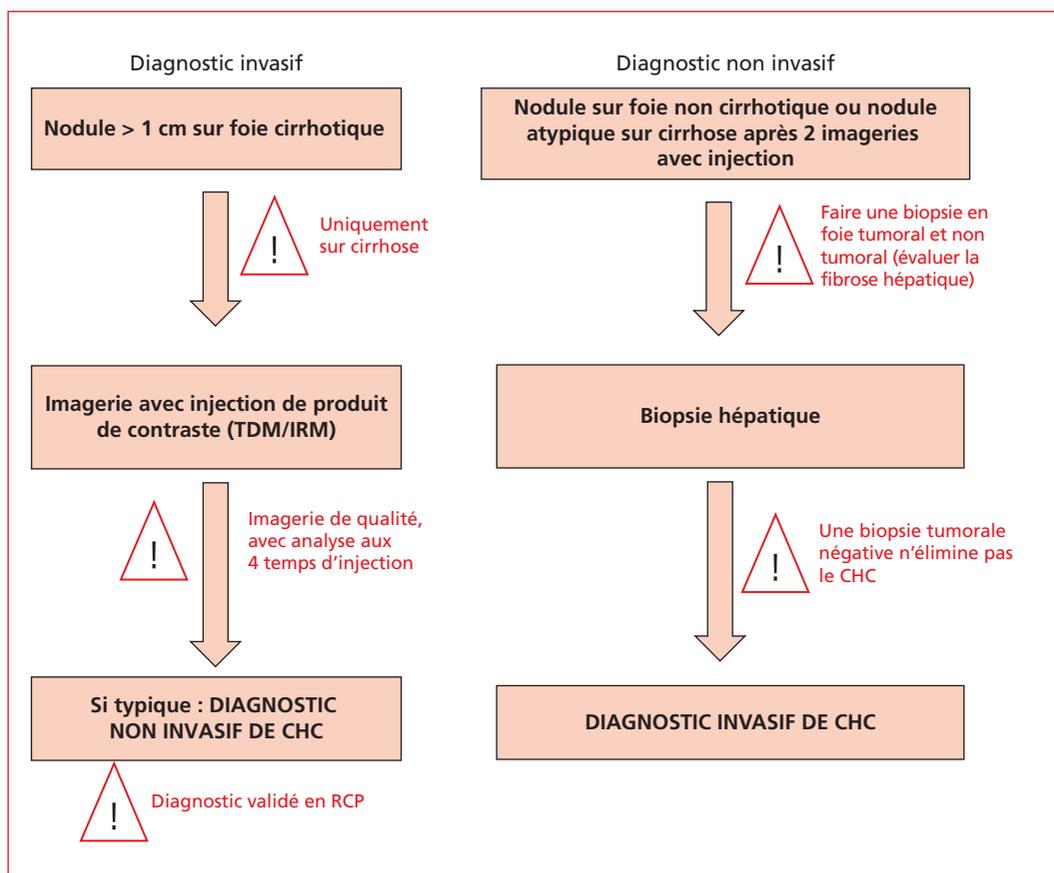


Figure 2 • Erreurs à ne pas faire dans le diagnostic du carcinome hépatocellulaire.

prise de contraste précoce au temps artériel puis lavage au temps portal et/ou tardif (hypodensité par rapport au foie non tumoral adjacent). Sur un foie de cirrhose, en présence de ces critères radiologiques, le diagnostic de CHC peut être posé (figure 2).

– Si le premier examen d'imagerie en coupe ne permet pas de conclure, un deuxième examen d'imagerie injecté (IRM hépatique si le scanner est fait en première intention et vice et versa) doit être effectué. Si le deuxième examen montre un nodule typique de CHC, le diagnostic non invasif de CHC est alors posé. Si les deux examens injectés ne permettent pas de conclure, une biopsie en foie tumoral et non tumoral doit être proposée [2].

**/// Une des erreurs possibles est de proposer un diagnostic non invasif alors que les prérequis ne sont pas remplis ///**

À noter que les recommandations européennes récentes ont réintroduit l'échographie hépatique de contraste dans l'algorithme diagnostique du CHC en deuxième intention avec des caractéristiques spécifiques pour le diagnostic du CHC sur cirrhose : hypervascularisation au

temps artériel et lavage plus de 60 secondes après l'injection. La présence d'un lavage rapide dans les 60 secondes après l'injection du produit de contraste n'est pas spécifique du CHC. Au total, l'échographie de contraste ne doit être utilisée pour le diagnostic de CHC que par des radiologues expérimentés et ne doit pas se substituer à une imagerie en coupes pour le bilan d'extension [2].

### **Diagnostic invasif : la biopsie hépatique**

Selon les recommandations de l'EASL, le diagnostic de CHC sur cirrhose se fait par imagerie typique et/ou par histologie [2]. La biopsie est donc une alternative au diagnostic non invasif.

De plus, la biopsie est recommandée pour le diagnostic du CHC dans les situations suivantes :

- Pas de cirrhose sous-jacente.
- Cirrhose, mais absence des critères sémiologiques radiologiques typiques du CHC sur les examens injectés (le plus souvent scanner et IRM hépatique).

La biopsie doit être effectuée en foie tumoral et non tumoral. La biopsie en foie tumoral permet de faire le

diagnostic histologique de CHC et de ne pas méconnaître un diagnostic différentiel (lésions secondaires hépatiques, cholangiocarcinome, tumeur bénigne... ). Le risque de dissémination tumorale sur le trajet de biopsie est très faible même en cas de transplantation hépatique et sans effet sur la survie globale [8]. La biopsie en foie tumoral doit contenir du tissu tumoral viable pour faire un diagnostic, et non exclusivement de la nécrose. En cas de doute sur le diagnostic, il faut demander une relecture anatomopathologique dans un centre expert pour réaliser éventuellement des immuno-marquages spécifiques complémentaires visant à affirmer le caractère hépatocytaire primitif de la tumeur s'il s'agit d'un carcinome peu différencié (glypican 3, arginase, anticorps anti-hépatocytaire, ACE polyclonal), ou à affirmer le caractère tumoral s'il s'agit d'une lésion hépatocytaire très bien différenciée (glutamine synthase, glypican 3, CD34). Une biopsie négative n'élimine pas le diagnostic de CHC, dans ce cas il doit être discuté en RCP d'effectuer soit une nouvelle biopsie, soit une imagerie de contrôle.

Une des erreurs possibles serait d'oublier la réalisation d'une biopsie en foie non tumoral en plus de la biopsie en foie tumoral classique. Une autre consisterait à conclure à tort à l'absence de CHC et de poser un diagnostic de macronodule de régénération lorsque la biopsie ne montre pas de localisation tumorale. La biopsie en foie non tumoral permet de quantifier la fibrose hépatique et de discuter la cause de l'hépatopathie sous-jacente [9]. La détection d'une cirrhose méconnue initialement pourrait avoir un impact sur la prise en charge thérapeutique ultérieure.

**■ Une des erreurs possibles est de ne pas réaliser la biopsie en foie non tumoral en plus de la biopsie en foie tumoral ■**

### Diagnostic

#### Les pièges à éviter :

- Utiliser l'AFP pour le diagnostic du CHC.
- Utiliser une imagerie de mauvaise qualité pour le diagnostic de CHC (absence de phase artérielle ou portale/tardive).
- Faire un diagnostic non invasif de CHC sur foie non cirrhotique.
- Oublier de biopsier le foie non tumoral.
- Penser qu'une biopsie négative élimine un CHC.

#### Ce qu'il faut faire :

- Le diagnostic de CHC peut être posé de façon non invasive uniquement sur cirrhose et devant une lésion supracentimétrique ayant des caractéristiques typiques (prise de contraste au temps artériel et lavage au temps portal) sur une imagerie en coupe bien faite, après validation en réunion de concertation pluridisciplinaire.

- Dans tous les autres cas, le diagnostic histologique par biopsie hépatique en foie tumoral et non tumoral est indispensable tout en sachant qu'une biopsie négative n'élimine pas un CHC.

### Bilan initial pré-thérapeutique

Plusieurs paramètres doivent être pris en compte dans le choix du traitement d'un CHC :

- *État général du patient* : statut OMS, comorbidités, contre-indications anesthésiques.
- *Degré de fibrose du foie non tumoral* : les tests non invasifs sanguins ou par élastographie ne sont pas validés chez les patients avec un CHC. S'il existe un doute sur le degré de fibrose hépatique, une biopsie en foie non tumoral est nécessaire.
- *Fonction hépatique* : score de Child-Pugh, score de MELD, degré d'hypertension portale (varices œsophagiennes, thrombopénie) chez les patients cirrhotiques.
- *Caractéristiques tumorales* : nombre et taille du ou des nodule(s), localisation, envahissement macrovasculaire, extension extrahépatique.

**■ Une des erreurs est d'oublier d'évaluer la fonction hépatique et l'hypertension portale ■**

L'objectif de cette évaluation est de classer le patient selon l'algorithme décisionnel ; celui du *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) est de loin le plus largement utilisé en occident car sa valeur pronostique a été validée dans plusieurs études [10] et permettant *in fine* le choix du traitement ultérieur. La prise en charge de l'hépatopathie sous-jacente et des complications liées à l'hypertension portale est indispensable, car c'est l'une des clés de l'augmentation de la survie des patients cirrhotiques atteints de CHC. Le bilan d'extension comprend une imagerie hépatique avec injection de produit de contraste (IRM idéalement car plus sensible pour le diagnostic de lésions secondaires intrahépatiques) et un scanner thoracique [2, 11]. La scintigraphie osseuse ne sera faite que sur point d'appel clinique. Le PET scanner n'est pas recommandé, que ce soit pour le diagnostic de CHC ou le bilan d'extension.

Le dosage sérique de l'AFP est nécessaire lors du bilan initial, tout en sachant qu'une proportion non négligeable de CHC ne sécrète pas d'AFP. Ce dosage servira comme valeur de référence avant traitement et dans le suivi après traitement et a de plus, une valeur pronostique permettant dans certains cas de guider le traitement.

## Bilan pré-thérapeutique

### Les pièges à éviter :

- Oublier de chercher des lésions secondaires.
- Oublier d'évaluer l'état de fibrose du foie non tumoral.
- Oublier de chercher (et traiter !) la présence d'hypertension portale chez les patients cirrhotiques.

### Ce qu'il faut faire :

- Le bilan initial du CHC doit comporter une évaluation précise de l'état général du patient, de l'extension tumorale et de la fonction hépatique sous-jacente comprenant la recherche d'hypertension portale chez les patients cirrhotiques.
- Le traitement de l'hépatopathie et si besoin des complications de l'hypertension portale est indispensable.
- S'il existe un doute sur le degré de fibrose, une biopsie en foie non tumoral doit être effectuée.

## Traitements à visée curative

### Transplantation hépatique

Chez les patients atteints de CHC, l'indication de transplantation est discutée dans seulement 10 % des cas et réalisée chez 3 % à 4 % des patients [11]. La transplantation hépatique n'est indiquée que chez les patients ayant un CHC sans thrombose porte et sans métastase sur cirrhose, et répondant aux critères de transplantation selon le score AFP. Une des erreurs serait d'utiliser actuellement les critères de Milan pour sélectionner les patients éligibles à une transplantation hépatique pour CHC. En effet, les critères de Milan, qui étaient le gold standard pour la décision de transplantation hépatique, ont été remplacés en 2013 par le score AFP [12], permettant un élargissement des critères de transplantation. Jusqu'à un score AFP de 2, il a été montré de très bons résultats après transplantation hépatique pour CHC sur cirrhose [12-14].

**/// Une des erreurs serait d'utiliser les critères de Milan pour sélectionner les patients éligibles à une transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire ///**

La transplantation hépatique permet de traiter le CHC et l'hépatopathie sous-jacente. Elle doit toujours être évoquée dans la stratégie thérapeutique [2] mais pose le problème du délai d'attente sur liste et de la pénurie de greffons (figure 3). Le système d'allocation des greffons par l'Agence de biomédecine a changé. Si un traitement

curatif alternatif de première ligne de type résection hépatique ou ablation percutanée est possible, la transplantation hépatique ne pourra être proposée qu'après récurrence tumorale dans les critères AFP (transplantation dite de *sauvetage*). Si une résection ou une ablation percutanée n'est pas possible, une transplantation hépatique peut être proposée comme traitement de première ligne. De plus, un traitement d'attente doit toujours être discuté chez les patients inscrits sur liste de transplantation hépatique, même si son impact sur la survie globale n'est pas démontré [2]. Un traitement d'attente curatif de type ablation ou résection doit être discuté pour éviter une perte de chance si la greffe ne peut finalement pas être réalisée. Parfois, certains traitements permettent également de proposer une transplantation hépatique à des patients initialement inéligibles, du fait d'un *downstaging* dans les critères AFP.

## Transplantation hépatique

### Les pièges à éviter :

- Utiliser uniquement les critères de Milan pour identifier les patients éligibles à la transplantation hépatique.
- Oublier d'évoquer la transplantation hépatique après récurrence dans les suites d'un autre traitement curatif.
- Oublier d'évoquer la transplantation hépatique après *downstaging* dans les critères AFP après tout autre traitement.

### Ce qu'il faut faire :

- La transplantation hépatique doit être évoquée à tout moment dans la prise en charge thérapeutique d'un CHC sur cirrhose : lors du diagnostic initial, en cas de récurrence après traitement curatif par chirurgie ou destruction percutanée, et après tout traitement chez des patients initialement non éligibles (*downstaging* possible).
- En France, l'indication de transplantation hépatique repose désormais sur le score AFP (accès limité aux patients avec un score AFP  $\leq 2$ ).

## Résection hépatique

La résection hépatique est discutée chez les patients avec un nodule unique ou deux à trois nodules (le plus souvent < 5 cm) sans extension vasculaire ni extrahépatique, ayant une fonction hépatique préservée (Child Pugh A), et sans signe d'hypertension portale [15] (figure 3). Dans certains cas, la résection hépatique peut être proposée

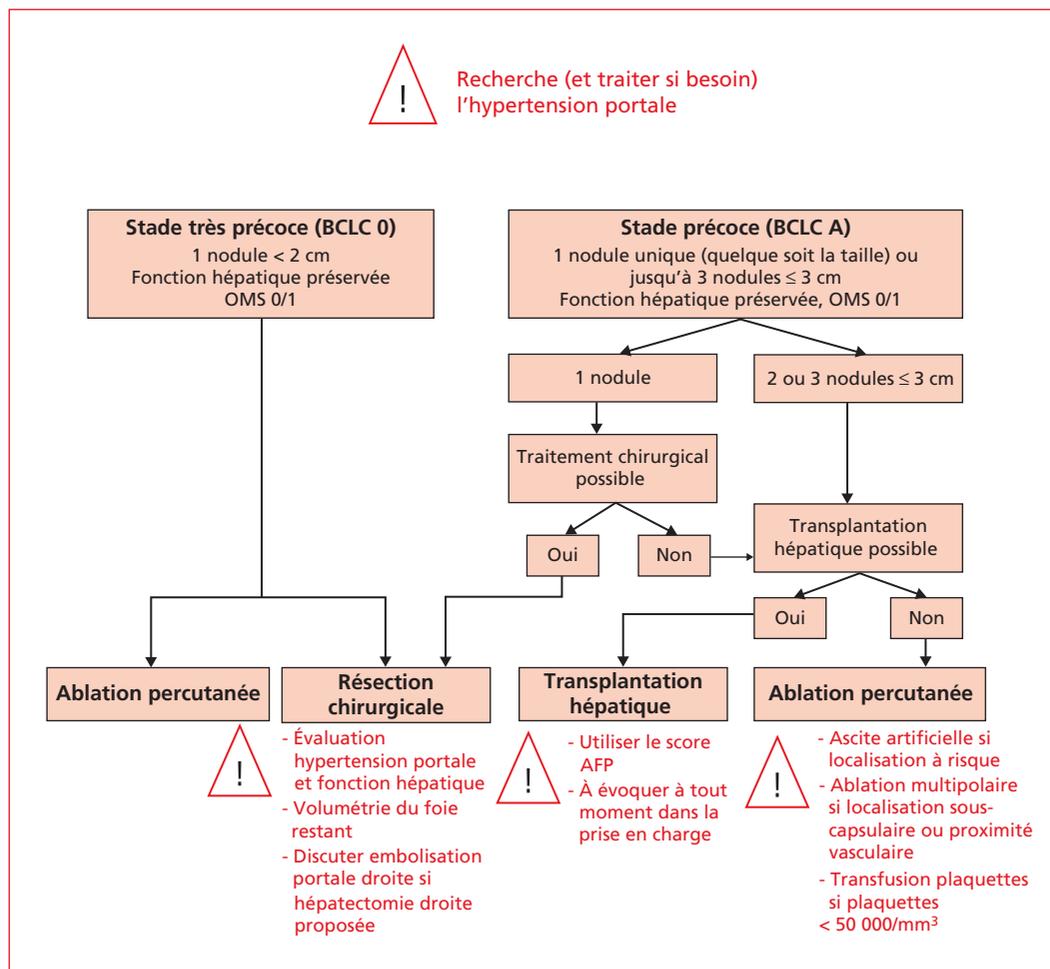


Figure 3 • Erreurs à ne pas faire dans le traitement à visée curative du carcinome hépatocellulaire. Algorithme de traitement selon la classification BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer).

s'il existe une thrombose tumorale porte segmentaire, même si aucun consensus n'existe à ce sujet.

Une des erreurs serait de discuter une résection hépatique sans évaluer au préalable le degré de fibrose du foie non tumoral et la présence (ou non) d'une hypertension portale. L'évaluation de la fonction hépatique et de l'hypertension portale préopératoire est fondamentale, le risque étant une décompensation de la cirrhose sous-jacente en post-opératoire. Le bilan pré-opératoire comprend une évaluation de l'hypertension portale (endoscopie digestive haute, plaquettes, présence de signes à l'imagerie et éventuellement mesure du gradient de pression porto-sus-hépatique par cathétérisme hépatique). La présence d'une hypertension portale n'est pas une contre-indication formelle à la résection hépatique, mais doit être évaluée de manière précise avant le traitement chirurgical. L'abord laparoscopique peut

permettre d'étendre les indications de résections limitées à certains patients Child-Pugh B ou avec hypertension portale ayant des petites tumeurs superficielles [2]. Une volumétrie du foie restant doit être effectuée dans le bilan pré-chirurgical. En effet, le volume du foie restant doit représenter au moins 40 % du volume hépatique total. Lorsqu'une hépatectomie droite est proposée, une embolisation portale droite doit être discutée au préalable, afin d'entraîner une hypertrophie du foie gauche. Aucun traitement adjuvant après résection, ni après ablation percutanée ou transplantation hépatique, n'a montré son efficacité.

**// Une des erreurs est de discuter une résection hépatique sans évaluer au préalable le degré de fibrose du foie non tumoral et la présence (ou non) d'une hypertension portale //**

Dans le cadre d'un CHC sur foie sain, la résection est le traitement de référence, et des résections de tumeurs de plus gros volumes sont possibles.

### Résection hépatique

#### Les pièges à éviter :

- Oublier d'évaluer l'hypertension portale et la volumétrie du foie restant avant une résection hépatique.
- Proposer une hépatectomie majeure à un patient avec une hypertension portale ou une insuffisance hépatique.
- Oublier de discuter une embolisation portale droite avant une hépatectomie droite sur cirrhose.
- Donner un traitement adjuvant après résection, ablation ou transplantation hépatique.

#### Ce qu'il faut faire :

- Le bilan pré-opératoire avant résection hépatique comprend une évaluation de l'hypertension portale, de la fonction hépatique et de la volumétrie du foie restant.
- La présence d'une hypertension portale n'est pas une contre-indication formelle à la résection hépatique, mais limite les indications de résection.
- Une embolisation portale droite doit être effectuée avant la résection si une hépatectomie droite est proposée.
- Aucun traitement adjuvant n'est recommandé après un traitement curatif du CHC.

### Ablation percutanée

La destruction percutanée est une alternative à la chirurgie, notamment chez les patients à haut risque chirurgical du fait de leurs comorbidités extra-hépatiques ou de la présence d'une hypertension portale (sans ascite) (*figure 3*). Elle permet également de préserver le foie non tumoral adjacent, et peut être envisagée en cas d'insuffisance hépatique modérée (jusqu'à Child-Pugh B7). Elle est classiquement envisageable si la tumeur mesure moins de 5 cm, est visible à l'imagerie (ponction guidée par l'imagerie) et se situe à distance des structures biliaires [2]. La technique la plus utilisée est la radiofréquence monopolaire et plus récemment, l'ablation par micro-ondes, indiquée pour les CHC unifocaux mesurant au maximum 3 cm (avec des résultats inférieurs à la chirurgie entre 3 et 5 cm), ou pour les tumeurs au maximum trifocales dont le plus gros nodule ne dépasse pas 3 cm de diamètre (stade BCLC 0/A). Une des erreurs possibles serait de récuser systématiquement une ablation percutanée pour un CHC dans une localisation à

risque ou non visible à l'échographie sans discuter une alternative technique permettant ce traitement.

De nouvelles techniques, telles que la radiofréquence multipolaire et l'électroporation, permettent une extension des indications de destruction percutanée. La radiofréquence multipolaire augmente le volume tumoral pouvant être détruit et permet de traiter les tumeurs sous capsulaires. L'électroporation irréversible (méthode non thermique) permet de traiter des tumeurs de localisations dangereuses (convergence biliaire) [16-18]. De plus, un guidage par fusion d'images, par scanner et sous guidage fluoroscopique Cone Beam CT tridimensionnelle peut être effectué pour traiter par ablation les CHC non visibles à l'échographie.

Par rapport à la résection hépatique, les deux techniques donnent des résultats équivalents pour les petits CHC < 3 cm. Le choix de la technique dépend donc de la taille, de la localisation de la tumeur, de la présence ou non d'une hépatopathie sous-jacente, de la présence ou non d'une hypertension portale, des comorbidités et du projet thérapeutique global.

En cas d'antécédent de sphinctérotomie, une colonisation des voies biliaires par voie ascendante est possible, ce qui constitue un facteur de risque de survenue d'abcès hépatique dans les suites d'une ablation percutanée. Cela ne constitue pas une contre-indication absolue à la réalisation du geste, mais une antibioprophylaxie doit toujours être instaurée avant le traitement, afin de prévenir ce risque.

Chez les patients thrombopéniques, la destruction percutanée est possible. Une transfusion plaquettaire est indiquée en cas de thrombopénie < 50 000/mm<sup>3</sup>, afin de prévenir les complications hémorragiques.

En cas de traitement d'une tumeur située à proximité d'un organe creux ou du diaphragme, la création d'une ascite artificielle au début de l'intervention, par instillation de sérum physiologique dans la cavité péritonéale afin de décoller la zone à traiter des organes adjacents, permet de limiter les complications à type de perforation d'organes creux ou lésions diaphragmatiques.

### Ablation percutanée

#### Les pièges à éviter :

- Penser qu'une localisation à risque (proximité d'organe creux, sous-capsulaire, sous-diaphragmatique, proximité des vaisseaux) est une contre-indication absolue au traitement percutané.
- Penser qu'un CHC non visible à l'échographie ne peut pas être traité par ablation percutanée.
- Récuser un traitement percutané uniquement du fait d'une thrombopénie ou d'un antécédent de sphinctérotomie.

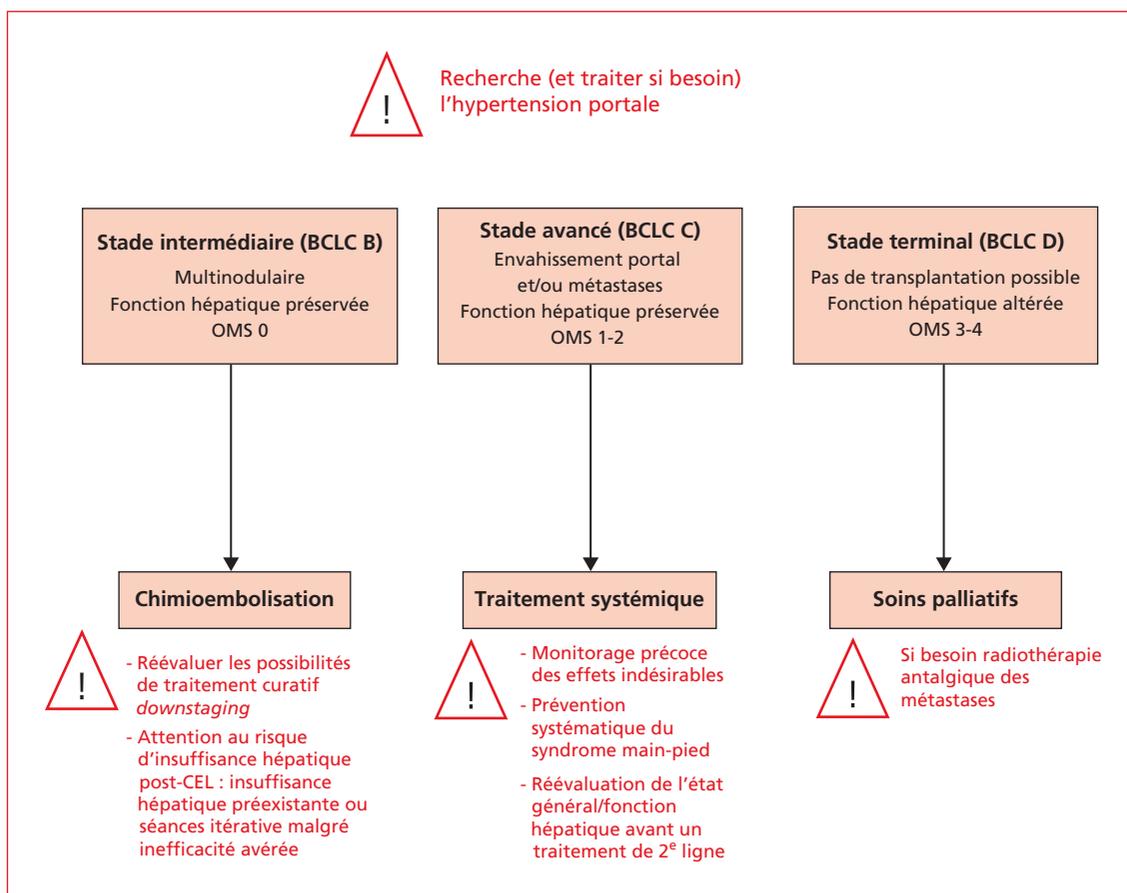


Figure 4 • Erreurs à ne pas faire dans le traitement palliatif du carcinome hépatocellulaire. Algorithme de traitement selon la classification BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer).

**Ce qu'il faut faire :**

- La destruction percutanée est une alternative au traitement chirurgical, et peut être proposée chez les patients avec comorbidités extrahépatiques ou hypertension portale (sans ascite), porteurs d'une tumeur au maximum trifocale, dont le plus gros nodule de CHC est < 5 cm.
- La création d'une ascite artificielle permet de sécuriser le traitement des tumeurs situées à proximité d'organes creux ou du diaphragme et une ablation multibipolaire de traiter les CHC sous-capsulaires ou les CHC proches des vaisseaux.
- En cas d'antécédent de sphinctérotomie, une anti-bioprophylaxie doit être débutée avant le geste, afin de limiter le risque d'abcès hépatique post-geste et en cas de thrombopénie < 50 000/mm<sup>3</sup> le geste peut être réalisé après une transfusion de plaquettes.

**Traitements palliatifs**

**Chimioembolisation intra-artérielle**

La chimioembolisation artérielle est le traitement palliatif de première intention des CHC multifocaux intra-hépatiques en l'absence de métastases, de thrombose porte tumorale complète et d'anomalie significative du flux portal (BCLC B), chez des patients ayant une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B7, ou foie sain), en bon état général [2, 19] (figure 4). De plus, elle est aussi un traitement proposé pour les CHC unifocaux de grande taille (> 5 cm) bien limités non accessibles à un traitement curatif. Une des erreurs serait d'effectuer une chimioembolisation artérielle à risque d'insuffisance hépatocellulaire du fait d'un défaut de perfusion portale (présence d'une thrombose porte complète ou d'une inversion du flux porte) ou d'une insuffisance hépatique préexistante.

**TAKE HOME MESSAGES**

- Le dépistage du carcinome hépatocellulaire par échographie hépatique semestrielle concerne tous les patients cirrhotiques même après contrôle de la cause de l'hépatopathie sous-jacente.
- Le diagnostic non invasif doit être effectué dans un cadre précis : nodule > 1 cm sur cirrhose avec prise de contraste artérielle et le lavage au temps portal sur au moins un examen d'imagerie injectée. Dans les autres cas, une biopsie en foie tumoral et non tumoral s'impose.
- Le bilan pré-thérapeutique doit évaluer l'état général du malade, l'extension tumorale sans oublier l'état du foie sous-jacent (fonction hépatique et hypertension portale).
- La majorité des traitements ne seront proposés qu'aux patients avec fonction hépatique préservée (à l'exception de la transplantation hépatique possible en cas d'insuffisance hépatique) et état général conservé.

**/// Une des erreurs est d'effectuer une chimioembolisation artérielle en présence d'une thrombose porte complète, d'une inversion du flux porte ou d'une insuffisance hépatique préexistante ///**

La présence d'une thrombose porte tumorale non tronculaire n'est pas une contre-indication absolue, mais le risque d'échec du traitement est plus élevé, sans bénéfice démontré par rapport au traitement par sorafénib. Une thrombose porte tumorale tronculaire est en revanche une contre-indication formelle, du fait du risque d'ischémie hépatique secondaire au geste.

Des techniques de chimioembolisation sélective ou hyper-sélective sont à privilégier si possible, permettant une épargne du parenchyme non tumoral, et limitant le risque de décompensation hépatique post-geste.

Plusieurs séances de chimioembolisation sont souvent nécessaires pour obtenir un contrôle tumoral. Cependant, l'indication de nouvelles séances de chimioembolisation est à discuter selon la tolérance des séances précédentes.

En cas de bonne réponse au traitement permettant un *downstaging*, il est important de réévaluer les possibilités de traitement curatif [2]. La place de la radioembolisation dans l'algorithme du traitement du CHC reste sujette à controverse.

**Chimio-embolisation intra-artérielle****Les pièges à éviter :**

- Oublier de rediscuter un traitement curatif en cas de *downstaging* après chimioembolisation intra-artérielle.
- Effectuer une chimioembolisation intra-artérielle chez un patient avec un score de Child > B7 ou une thrombose porte tronculaire.
- Réaliser des traitements itératifs par chimioembolisation intra-artérielle en cas d'inefficacité répétée ou en cas d'antécédent de séance compliquée d'insuffisance hépatocellulaire sans discuter un traitement systémique.

**Ce qu'il faut faire :**

- La chimioembolisation artérielle est le traitement palliatif de première intention des CHC évolués multifocaux non métastatiques sans thrombose porte complète, chez des patients ayant une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B7, ou foie sain), en bon état général.
- En cas de bonne réponse au traitement permettant un *downstaging*, il est important de réévaluer les possibilités de traitement curatif.

**Traitements systémiques médicamenteux**

Le sorafénib est le traitement palliatif de première ligne du CHC avancé (BCLC B progressant après chimioembolisation intra-artérielle et BCLC C), chez des patients ayant une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A), et en bon état général (OMS 0 à 2) [2]. Il a montré un allongement significatif de la survie globale (médiane 10,7 mois *versus* 7,9 mois) par rapport au placebo [20]. En cas d'échec du sorafénib, deux traitements de seconde ligne peuvent être proposés. Le régorafénib a montré un allongement significatif de la survie globale par rapport au placebo (10,6 mois *versus* 7,8 mois) à la dose de 160 mg/jour trois semaines sur quatre, chez des patients Child-Pugh A après échec du sorafénib et ayant eu une bonne tolérance du sorafénib [21]. Le cabozantinib a montré un allongement significatif de la survie globale par rapport au placebo (10,2 mois *versus* 8 mois) à la dose de 60 mg/jour, chez des patients Child-Pugh A après échec du sorafénib quelle que soit la tolérance antérieure au sorafénib [22]. Deux autres traitements ont montré leur intérêt potentiel dans des essais randomisés de phase III : le lenvatinib comme équivalent du sorafénib en première ligne [23] et le ramucirumab en deuxième ligne chez les patients avec AFP > 400 ng/mL [24].

Du fait que les patients avec insuffisance hépatique ou OMS 3/4 ont été exclus des études et que les inhibiteurs de

tyrosine kinase sont associés à un taux élevé d'effets secondaires avec un taux de réponse radiologique faible, une des erreurs serait d'utiliser un traitement systémique chez des patients avec une insuffisance hépatique ou une altération de l'état général. Ces traitements systémiques ne doivent donc être proposés qu'à des patients en bon état général (OMS 0 à 2), et ayant une bonne fonction hépatique (Child-Pugh A) (figure 4).

**Une des erreurs est d'utiliser un traitement systémique chez des patients avec une insuffisance hépatique ou une altération de l'état général**

Les effets indésirables les plus fréquents sont une toxicité cutanée avec le syndrome main-pied, digestive à type de diarrhée, une asthénie, une anorexie et peuvent déséquilibrer ou provoquer l'apparition d'une hypertension artérielle. Le syndrome main-pied est prévenu par la prescription d'une préparation magistrale à l'urée, à appliquer de manière systématique dès le premier jour du traitement. Il est impératif d'effectuer un monitoring régulier de ces effets indésirables, avec réévaluation clinique régulière, idéalement dans les quinze premiers jours du traitement, afin d'identifier les effets indésirables précoces et d'adapter la posologie du traitement.

Une imagerie d'évaluation de l'efficacité du traitement est effectuée précocement à un-deux mois. En cas d'échec du traitement systémique de première ligne, l'état général du patient et la tolérance du traitement antérieur doivent toujours être évalués avant d'envisager un traitement de seconde ligne.

**Traitements médicamenteux systémiques**

**Les pièges à éviter :**

- Oublier de monitorer de manière précoce et rapprochée les effets secondaires des inhibiteurs de tyrosine kinase.
- Donner un inhibiteur de tyrosine kinase à un patient Child Pugh C ou OMS 3/4.
- Oublier la prise en charge symptomatique des patients avec CHC avancé (radiothérapie antalgique des métastases, traitement antalgique, prise en charge par une équipe anti-douleur et de soins palliatifs...).

**Ce qu'il faut faire :**

- La prescription d'un traitement systémique nécessite un monitoring précoce et régulier des effets indésirables, et une prévention systématique du syndrome main-pied par la prescription d'une préparation magistrale à l'urée.

– En cas d'échec du traitement systémique de première ligne (sorafénib), l'état général du patient et la tolérance du traitement antérieur doivent toujours être évalués avant d'envisager un traitement de seconde ligne (régorafénib ou cabozantinib).

**Conclusion**

Les progrès dans la prise en charge des complications de la cirrhose sous-jacente, dans le contrôle de la cause de l'hépatopathie sous-jacente et dans le traitement du carcinome hépatocellulaire a augmenté de ce fait la complexité de la démarche diagnostique et thérapeutique. L'ensemble de ces difficultés souligne l'importance des réunions de concertation pluridisciplinaire incluant hépatologues, oncologues, anatomopathologistes, chirurgiens hépatobiliaires, équipe de transplantation hépatique, radiothérapeute, radiologues diagnostiques et interventionnels.

**Liens d'intérêts :**

les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

**Références**

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Costentin CE, Layese R, Bourcier V, 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 (2) : 431-42.
- 2 • European Association for the Study of the Liver. . EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018 ; 69(1) : 182-236.
- 3 • Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, et al. Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *Gastroenterology* 2018 ; 154(6) : 1706-18.
- 4 • Trinchet J-C, Chaffaut C, Bourcier V, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis : a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatol Baltim Md* 2011 ; 54(6) : 1987-97.
- 5 • Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, et al. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol* 2010 ; 53(2) : 291-7.
- 6 • Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, 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(4) : 800-6.
- 7 • Nahon P, Layese R, Bourcier V, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma after direct antiviral therapy for HCV in patients with cirrhosis included in surveillance programs. *Gastroenterology* 2018 ; 155 (5) : 1436-50.
- 8 • Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JA, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008 ; 57(11) : 1592-6.
- 9 • Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology* 2009 ; 49(3) : 1017-44.
- 10 • Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999 ; 19(3) : 329-38.
- 11 • Blanc JF, Barbare JC, Baumann AS, et al. Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie). SNFGE, Société savante médicale française d'hépatologie.

gastroentérologie et d'oncologie digestive. Disponible à l'adresse suivante : <https://www.snfge.org/content/7-carcinome-hepatocellulaire-cancer-primitif-du-foie>.

- 12 • Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A model including  $\alpha$ -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012 ; 143 (4) : 986-94.e3 ; quiz e14-5.**
- 13 • Piñero F, Tisi Baña M, de Ataide EC, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Evaluation of the alpha-fetoprotein model in a multicenter cohort from Latin America. *Liver Int* 2016 ; 36(11) : 1657-67.**
- 14 • Notarpaolo A, Layese R, Magistri P, 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(3) : 552-9.**
- 15 • Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatol Baltim Md* 2011 ; 53(3) : 1020-2.**
- 16 • N'Kontchou G, Mahamoudi A, Aout M, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Long-term results and prognostic factors in 235 Western patients with cirrhosis. *Hepatol Baltim Md* 2009 ; 50 (5) : 1475-83.**
- 17 • Seror O, N'Kontchou G, Ibraheem M, et al. Large ( $\geq 5.0$ -cm) HCCs: Multipolar RF ablation with three internally cooled bipolar electrodes—initial experience in 26 patients. *Radiology* 2008 ; 248(1) : 288-96.**

- 18 • Sutter O, Calvo J, N'Kontchou G, 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(3) : 877-86.**
- 19 • Forner A, Llovet JM, Bruix J. Chemoembolization for intermediate HCC: Is there proof of survival benefit? *J Hepatol* 2012 ; 56(4) : 984-6.**
- 20 • Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008 ; 359 (4) : 378-90.**
- 21 • Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017 ; 389(10064) : 56-66.**
- 22 • Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018 ; 379 (1) : 54-63.**
- 23 • Kudo M, Finn RS, Qin S, 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(10126) : 1163-73.**
- 24 • Zhu A, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): A randomised, double blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019 ; ; 282-96.**