

Améliorer le pronostic du carcinome hépatocellulaire en 2019 : du respect des recommandations aux nouveauautés thérapeutiques

*Improving the
prognosis of
hepatocellular
carcinoma in 2019:
From compliance with
guidelines to new
therapies*

Charlotte Costentin

Université Grenoble Alpes, CHU
Grenoble Alpes, Service d'hépatogastroentérologie, rue du Grésivaudan,
38700 La Tronche

 Tirés à part : C. Costentin
ccostentin@chu-grenoble.fr

▼ Résumé

En France, la mortalité globale des patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) demeure parmi les plus élevées comparée à celle des autres cancers, principalement en raison d'un diagnostic tardif ne permettant pas l'implémentation de traitements à visée curative. De nouvelles stratégies sont venues récemment enrichir l'arsenal thérapeutique pour les CHC avancés, en première et en seconde ligne. Cependant, ces nouveautés thérapeutiques ne seront pas seules suffisantes pour drastiquement améliorer le pronostic global. Il est aussi essentiel de veiller au respect des recommandations de surveillance, et notamment le délai de six mois entre les imageries de dépistage, afin d'accroître la proportion de patients éligibles à un traitement curatif au moment du diagnostic, et de limiter les délais de prise en charge dans le but ultime d'améliorer la survie globale des patients dans un futur proche.

• **Mots clés :** carcinome hépatocellulaire, dépistage, nouvelles stratégies thérapeutiques, réduction des disparités territoriales

▼ Abstract

In France, overall mortality of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) remains among the highest compared to that of other cancers, mainly due to a late diagnosis precluding the implementation of curative treatments. New drugs have recently been added to the therapeutic options available for advanced CHC, in first and second line. However, these newcomers will not alone be enough to dramatically improve the overall prognosis of HCC. Compliance with surveillance guidelines is critical, in particular the 6-month timeframe between screening imaging, to increase the proportion of patients eligible for curative treatment at the time of diagnosis, and delays in treatment initiation should be avoided with the ultimate goal of improving the overall survival of patients in a near future.

• **Key words:** hepatocellular carcinoma, surveillance, new treatment modalities, reduction of geographical disparities

Les cancers primitifs du foie représentent un problème majeur de santé publique : ils constituent la seconde cause de décès par

cancer dans le monde [1]. En France, ils sont à l'origine de plus de 8 000 décès par an [2]. Seul le carcinome hépatocellulaire (CHC), qui repré-

Pour citer cet article : Costentin C. Améliorer le pronostic du carcinome hépatocellulaire en 2019 : du respect des recommandations aux nouveautés thérapeutiques. Hépatogastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 793-799. doi : 10.1684/hpg.2019.1820

sente 90 % des cancers primitifs du foie, sera traité dans cette mini-revue.

Malgré l'amélioration progressive du pronostic au cours des dernières décennies, la mortalité globale associée au CHC reste parmi les plus élevées comparée à celle des autres cancers [3]. Avec une médiane de survie globale de 9,4 mois, le CHC est l'un des trois cancers de plus mauvais pronostic en France, avec le cancer du pancréas et le mésothéliome pleural [3, 4]. De plus, moins de 25 % des patients sont éligibles à un traitement à visée curative au moment du diagnostic, avec des disparités importantes sur l'ensemble du territoire [4, 5].

■ ■ Avec une médiane de survie globale observée de 9,4 mois, le carcinome hépatocellulaire est l'un des trois cancers de plus mauvais pronostic en France, et moins de 25 % des patients sont éligibles à un traitement à visée curative au moment du diagnostic ■ ■

Ces chiffres contrastent avec une médiane de survie globale rapportée de 52 mois au Japon, où 75 % des CHC étaient diagnostiqués dans le cadre d'un programme de dépistage et plus de 60 % des patients étaient éligibles à un traitement à visée curative au moment du diagnostic [6].

Quand l'hépatopathie sous-jacente est identifiée, les recommandations en matière de dépistage sont simples : il faut réaliser une échographie abdominale tous les six mois chez les patients avec cirrhose Child A ou B, les patients avec cirrhose Child C éligibles à une transplantation (car dans les autres cas, l'altération de la fonction hépatique contre-indique toute procédure thérapeutique), les patients infectés par le VHB avec hépatite active et/ou un antécédent familial de CHC et les patients infectés par le VHC avec une fibrose mutilante F3 (tableau 1) [7].

L'objectif du dépistage semestriel est de réduire la mortalité associée au CHC. L'importance du respect strict des recommandations de dépistage (tous les six mois maximum) a été démontrée dans un travail récent issu de la cohorte ANRS CO12 CirVir [8]. Dans ce travail, l'examen de dépistage ayant révélé le CHC était réalisé dans un délai de moins de sept mois après la précédente imagerie chez 129 (60 %) patients ayant développé un CHC, avec un intervalle médian de 5,8 mois dans ce groupe. Dans le groupe de patients pour lesquels le délai entre l'examen diagnostique et la précédente imagerie était supérieur à

sept mois, l'intervalle médian était de 10,5 mois. Cette déviation modeste par rapport aux recommandations avait un impact majeur sur la survie des patients : 53 mois en cas de respect de la règle des six mois, contre 25 mois dans le groupe de patients ayant un intervalle de plus de sept mois entre les échographies de dépistage ($p = 0,017$). En analyse multivariée, un délai entre les deux derniers examens de dépistage de moins de sept mois était associé au diagnostic de CHC à un stade plus précoce, à l'implémentation d'un traitement à visée curative et à une survie globale prolongée.

■ ■ Le respect strict des recommandations de dépistage est associé au diagnostic de carcinome hépatocellulaire à un stade plus précoce, à l'implémentation d'un traitement à visée curative et à une survie globale prolongée ■ ■

Cependant, en France, l'application des recommandations de dépistage semble insuffisante. Dans la cohorte CHANGH ayant inclus essentiellement des patients avec CHC pris en charge dans les hôpitaux généraux, le CHC était découvert dans le cadre d'un programme de dépistage dans moins de 25 % des cas [5]. Pourtant, plus de 95 % des CHC sont développés sur une hépatopathie chronique sous-jacente évoluant à bas bruit depuis plusieurs décennies, et secondaire à des facteurs de risque bien documentés et faciles à identifier. Les infections par le virus de l'hépatite B (VHB) et virus de l'hépatite C (VHC) sont la première cause de CHC dans le monde [1,7]. En France cependant, la cause principale de maladie chronique du foie sous-jacente au CHC est l'alcool (70 % des cas) [4, 5] et les CHC liés à l'alcool sont découverts à un stade plus avancé avec une fonction hépatique plus altérée, sont moins souvent éligibles à un traitement curatif, avec une survie globale plus courte [5, 9]. Le dépistage précoce de la maladie hépatique, notamment alcoolique, au stade asymptomatique est un objectif primordial : il permettrait la mise en place du dépistage semestriel du carcinome hépatocellulaire ainsi qu'une prise en charge adaptée de la consommation d'alcool dans le but de réduire le risque de progression de la maladie hépatique et de préserver la fonction hépatique pour les patients au stade de cirrhose, deux éléments essentiels pour accéder à un traitement curatif du CHC [10].

Le diagnostic du CHC repose sur une analyse histologique et/ou les résultats d'une imagerie hépatique dynamique. Chez les patients présentant une cirrhose du foie et des critères d'imagerie typiques, une preuve histologique n'est pas obligatoire pour le diagnostic [11]. Le diagnostic peut être établi si les signes vasculaires typiques du CHC (prise de contraste au temps artériel (*wash-in*) avec lavage dans la phase portale ou retardée (*wash-out*)) sont identifiés dans un nodule de > 1 cm de diamètre, en utilisant l'une des deux modalités d'imagerie en coupe (scanner hélicoïdal ou IRM quatre phases : sans injection

TABEAU 1 • Dépistage du CHC : pour qui ? (d'après [7]).

Cirrhose Child A/B.
Cirrhose Child C en attente de transplantation.
VHB + hépatite active et/ou antécédent familial de CHC.
VHC fibrose F3.

et tripe acquisition artérielle, portale et tardive). En l'absence de comportement typique en scanner ou IRM, il conviendra de réaliser une seconde imagerie en coupe (IRM ou scanner selon celle qui aura été effectuée en premier lieu). En l'absence de cirrhose, ou en l'absence de signes typiques en imagerie chez les patients présentant une cirrhose après deux imageries multiphasiques, une preuve histologique sera nécessaire pour confirmer le diagnostic de CHC [7, 10, 11].

En l'absence de cirrhose, ou en l'absence de signes typiques en imagerie chez les patients présentant une cirrhose, une preuve histologique sera nécessaire pour confirmer le diagnostic de carcinome hépatocellulaire

Une fois le diagnostic de CHC retenu, la détermination du stade tumoral est essentielle pour établir le projet thérapeutique. Les options à visée curative (résection, ablation percutanée, transplantation) sont associées avec une médiane de survie globale supérieure à cinq ans, alors que les autres options, dites palliatives, sont associées avec une médiane de survie globale de 20 mois ou moins [7, 10, 11]. Aussi, l'éligibilité à un traitement curatif devra être systématiquement et soigneusement évaluée, soit parce que cette option est possible d'emblée, soit parce qu'un programme de « *downstaging* » (migration vers un stade moins avancé après traitement) est envisageable. Cette discussion devra être menée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), en présence d'un quorum rassemblant au minimum les compétences en hépatologie, oncologie, chirurgie hépatique et radiologie interventionnelle. Les avantages d'une RCP spécialisée sont multiples : expérience liée au nombre et à la diversité des patients avec CHC pris en charge, disponibilité sur le même site de toutes les options thérapeutiques permettant d'établir la séquence des traitements en concertation avec tous les spécialistes impliqués, accès à des protocoles de traitements innovants, et pour certains disponibilité de personnels paramédicaux dédiés (infirmières de coordination CHC) favorisant l'information et l'éducation du patient et l'aide à la « navigation » tout au long de parcours de soins de plus en plus complexes [12-14]. Plusieurs travaux ont rapporté un bénéfice en termes d'accès à un traitement spécifique du CHC, voire de survie des patients, en cas de prise en charge dans un centre de transplantation, et/ou dans un centre tertiaire prenant en charge un grand volume de carcinomes hépatocellulaires [4, 13, 15, 16].

Contrairement aux autres tumeurs solides, pour lesquelles la décision thérapeutique est prise en fonction de la classification TNM, il n'y a pas de classification pronostique consensuelle pour le CHC [11]. La classification BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) est cependant utilisée dans les recommandations internationales, et établit un lien entre le stade tumoral (défini par un critère composite associant l'extension tumorale, la fonction hépatique et

l'état général du patient), les traitements de référence (retenus sur la base des résultats des essais randomisés ou études de cohorte) et le pronostic en termes de survie [10].

La classification BCLC distingue les CHC en quatre stades :
 – stade précoce (subdivisé en 0 pour « très précoce » et A pour « précoce »),
 – stade intermédiaire (B),
 – stade avancé (C),
 – stade terminal (D).

La définition de ces différents stades, les traitements de référence et alternatives, et une estimation de la survie globale selon le stade selon les recommandations européennes sont présentés dans le *tableau 2*. Cependant, cette classification comporte certaines imperfections : en particulier le stade C regroupe des malades et des tumeurs de pronostics différents et cette classification ne fait pas apparaître clairement la possibilité de traitement curatif des patients avec CHC dans les critères de transplantation sur le plan des caractéristiques tumorales mais avec hépatopathie décompensée.

Pour cette raison, le *Thésaurus National de Cancérologie Digestive* (TNCD) récemment actualisé propose un diagramme d'aide à la décision thérapeutique ne reposant pas sur la classification BCLC mais toujours basé les trois éléments constituant le socle de la discussion du projet thérapeutique : l'extension tumorale, l'état du foie sous-jacent et l'état général du patient. Le bilan pré-thérapeutique d'un CHC devra donc impérativement évaluer ces trois éléments, ainsi que l'existence de comorbidités susceptibles de limiter l'accès à certaines options, comme cela est détaillé dans le *tableau 3* [11].

Le bilan pré-thérapeutique d'un carcinome hépatocellulaire doit impérativement comprendre une évaluation de l'extension tumorale, de la fonction hépatique incluant la recherche de signes d'hypertension portale, de l'état général du patient et des comorbidités d'intérêt

L'intérêt de rassembler l'ensemble de ces éléments dès la première présentation en RCP est de limiter les délais d'initiation du traitement spécifique. En effet, des travaux effectués à Taïwan et aux États-Unis ont rapporté qu'un retard à l'initiation du traitement avait un impact péjoratif sur la survie globale [13, 17, 18]. Dans l'attente de données françaises, la limitation des délais de traitement semble un objectif légitime dans le but d'optimiser la survie des patients, en débutant par une présentation rapide en RCP avec l'ensemble des éléments indispensables.

L'éligibilité à un traitement à visée curative (résection, destruction percutanée, transplantation) devra être systématiquement et soigneusement évaluée

TABLEAU 2 • Classification BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer), options thérapeutiques et survie médiane estimée en fonction du stade BCLC (adaptée des recommandations ESMO (European Society for Medical Oncology) 2018 [10]).

Stade BCLC	Critères définition	Traitement de référence	Contraintes liées à l'extension tumorale et la fonction hépatique	Alternatives en attente d'enregistrement EMEA	Alternatives ^a	Survie médiane estimée
-0 (très précoce) – A (précoce)	Très précoce : – Tumeur unique < 2 cm – Fonction hépatique préservée (Child A) Précoce : – Tumeur unique de toute taille ou jusqu'à 3 nodules de 3 cm maximum – Fonction hépatique préservée (Child A) – OMS 0	Réséction	Taille et fonction adéquate du foie restant		– Radiothérapie stéréotaxique – Radioembolisation Y90	Stratégie à visée curative : > 5 ans
B	– Multinodulaire – Fonction hépatique préservée (Child A) – OMS 0	Transplantation Destruction locale percutanée Chimiothérapie + embolisation intra-artérielle (CEL)	Critères de Milan ^b Taille 3 cm, non adjacente aux vaisseaux ou canal biliaire Contre-indications à la résection et destruction locale percutanée avant transplantation		– Transplantation – Résection – Traitement systémique/radioembolisation Y-90 (après échec CEL)	> 2,5 ans
C	– Invasión portale tumorale et/ou extension extrahépatique – Fonction hépatique préservée (Child A) – OMS 1-2	– Sorafénib, lenvatinib (première ligne) ^c – Régorafénib, cabozantinib ^d (deuxième ligne)	– Child A – Child A et tolérance sorafénib		– Ramucirumab (AFP > 400 ng/mL) ^e – Nivolumab, pembrolizumab (deuxième ligne) ^f – Radioembolisation Y90 (en l'absence d'extension tumorale extrahépatique)	> 1 an
D	– Insuffisance hépatique terminale – OMS 3-4	Soins de confort				< 3 mois

^aNiveau de preuve et de recommandation variables [10]. ^bCHC strictement localisé au foie, soit unique et mesurant de 2 à 5 cm de diamètre, soit sous forme de 2 ou 3 nodules ne dépassant pas 3 cm de diamètre, en l'absence de thrombose portale ou hépatique, y compris segmentaire [11]. ^cExtension d'AMM européenne obtenue en 2018 et le remboursement dans l'indication de CHC est en attente en France [11]. ^dAMM européenne obtenue en novembre 2018 et les modalités de remboursement sont en attente en France en 2019 [11]. ^eLe ramucirumab n'a pour l'instant pas reçu d'extension d'AMM en Europe [11]. ^fBien que les résultats des études de phase III de première ligne versus sorafénib ou de seconde ligne versus placebo soient encore en attente, des résultats très prometteurs ont déjà été obtenus en phase III. Ces résultats ont conduit à une approbation en deuxième ligne par la FDA aux États-Unis pour le nivolumab et le pembrolizumab, mais pas par l'agence européenne [11].

TABLEAU 3 • Fiche de renseignements indispensables pour présentation en réunion de concertation pluridisciplinaire (adaptée du TNCD/SNFG [11]).

Identité du patient	Nom et prénom du patient Date de naissance
Coordonnées des médecins référents	Médecin généraliste référent Spécialiste HGE (le cas échéant)
Caractéristiques du patient	Poids et taille actuels État général et d'activité (grade OMS) Cause de la maladie hépatique sous-jacente
Antécédents médicaux susceptibles de limiter les options thérapeutiques	<ul style="list-style-type: none"> – Comorbidités et cancers liés au terrain doivent être recherchés, en particulier en cas de cirrhose alcoolique et/ou de tabagisme associé, notamment si une transplantation est envisagée : insuffisance cardiaque et respiratoire, cancers broncho-pulmonaires, ORL et du tractus digestif supérieur. – Éléments du syndrome dysmétabolique (hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie) et ses complications (en particulier les coronaropathies), – Insuffisance rénale/allergie aux produits de contraste iodés – Historique de la consommation d'alcool et éventuelle prise en charge addictologique – Dépendance à des substances psycho-actives et éventuelle prise en charge addictologique – Traitements en cours (notamment anticoagulants)
Signes cliniques de cirrhose (actuels et/ou passés)	Ictère, ascite, hypertension portale et antécédent d'hémorragie variqueuse, encéphalopathie hépatique
Biologie récente (< 3 mois pour scores de Child, MELD, bilan pré-opératoire minimal et le taux d'AFP pour évaluation pronostique)	Taux de prothrombine, albumine, bilirubine totale, créatininémie, NFS plaquettes, AFP.
Évaluation de l'hypertension portale	Endoscopie digestive haute (date de la dernière disponible, présence de varices/gastropathie d'hypertension portale)
Imagerie récente (< 1 mois)	IRM abdominale + scanner thoracique (avec injection de produit de contraste) ou scanner thoraco-abdominal avec injection de produit de contraste)

La transplantation hépatique, la résection chirurgicale et les méthodes de destruction locale percutanées (ablation par radiofréquence ou ablation par micro-ondes) constituent les modalités de traitements potentiellement curatifs pour les patients atteints de CHC. Sélectionner le traitement approprié pour chaque patient repose sur les caractéristiques tumorales, la fonction hépatique et/ou l'existence de comorbidités contre-indiquant l'une ou l'autre option thérapeutique (*figure 1*) [7, 10, 11].

La vascularisation artérielle prédominante du CHC justifie l'application de traitements par voie intra-artérielle (embolisation ± chimiothérapie ou particules radioactives). Ces thérapies sont généralement considérées comme des options de traitement palliatif mais peuvent aboutir à la destruction complète de la tumeur chez des candidats bien sélectionnés. Durant les dernières décennies, de multiples essais contrôlés randomisés ont été menés pour les stades plus avancés. Premier à démontrer un bénéfice en terme de survie par rapport au placebo, le sorafénib a été établi comme le seul traitement systémique de référence depuis 2007 pour les CHC métastatiques, et/ou avec envahissement tumoral du système porte et pour les patients en échec après

thérapies locorégionales [7, 10, 11]. Plus récemment, des traitements systémiques supplémentaires, déjà disponibles ou en cours d'évaluation par les autorités de santé, ont montré des résultats positifs en première et en deuxième intention et listés dans l'édition 2019 du TNCD [11]. Le lenvatinib a montré une efficacité équivalente au sorafénib dans une étude de phase III de non-infériorité [19]. Le régorafénib, le cabozantinib et le ramucirumab ont montré un bénéfice de survie respectivement de 2,8, 2,2 et 1,2 mois par rapport au placebo en seconde ligne (uniquement pour le sous-groupe de patients présentant un taux d'AFP > 400 ng/mL pour le ramucirumab) [20-22]. Les inhibiteurs de PDL1 sont également très attendus en première et en seconde lignes. Bien qu'un communiqué de presse en date de février 2019 indique que l'étude de phase III Keynote 240 qui comparait le pembrolizumab au placebo après échec du sorafénib n'a pas atteint ses objectifs d'amélioration de la survie globale et de la survie sans progression par rapport au placebo, les études en cours avec le nivolumab suscitent beaucoup d'espoir [11]. Pour les CHC avec envahissement vasculaire tumoral n'atteignant pas le tronc porte et sans extension extrahépatique, la radioembolisation à l'Yttrium-90 avec Theraspère® a obtenu une autorisation de mise sur le

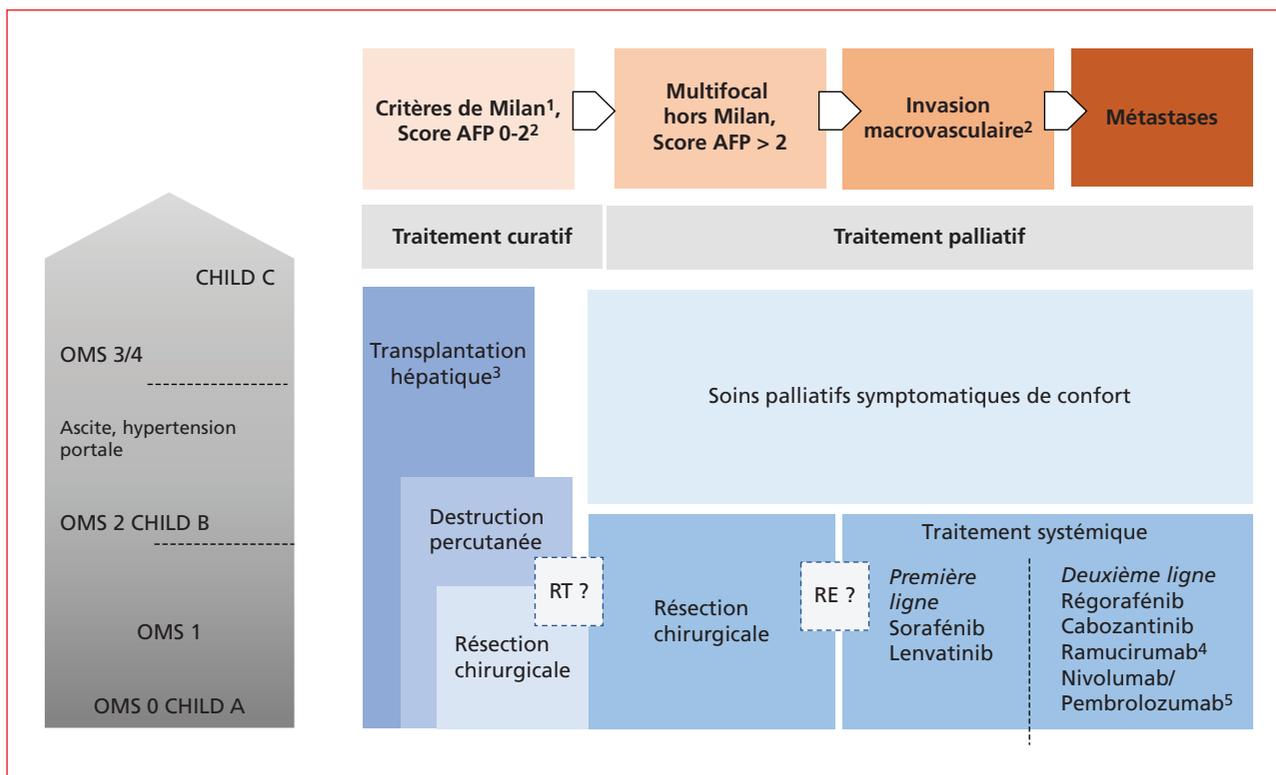


Figure 1 • Diagramme d'aide à la décision thérapeutique (d'après TNCD/SNFG : Carcinome hépatocellulaire [11]).

¹Nodule unique maximum 5 cm ou maximum 3 nodules de maximum 3 cm. ²Calculé en faisant la somme des points attribués selon la taille du plus gros nodule (0 si ≤ 3 cm ; 1 point si entre 3 et 6 cm ; 2 points si > 6 cm), nombre de nodules (0 si ≤ 3 ; 2 points si > 4) et le taux d'AFP (0 si ≤ 100 ng/mL ; 2 points si entre 100 et 1 000 ; 3 points si > 1000). ³Contre-indication à la transplantation hépatique : âge > 70 ans, métastase extrahépatique y compris ganglionnaire, maladie extrahépatique sévère, infection VIH non contrôlée, obstruction portale néoplasique. ⁴Pas d'AMM en Europe en 2019. ⁵Approuvé par la FDA (États-Unis), mais pas en Europe.

marché en France en seconde ligne en cas d'échec ou d'intolérance du sorafénib sur la base de résultats d'études rétrospectives [11, 23]. Ce nouveau traitement consiste en l'injection intra-artérielle hépatique de microsphères porteuses d'Yttrium-90, associant une embolisation et une radiothérapie « interne » par rayonnement β^- . Alors que les essais en première ligne versus placebo n'ont à ce jour pas montré de bénéfice en termes de survie globale [24-26], cette technique mérite d'être explorée plus avant compte tenu des résultats très intéressants observés en termes de tolérance et de réponse tumorale, en sélectionnant les candidats de façon plus stricte et en améliorant la technique (notamment la dose délivrée à la tumeur) [27].

/// Pour les stades avancés, de nouvelles options thérapeutiques, déjà disponibles ou en attente d'AMM, ont montré des résultats positifs en première et en deuxième lignes ///

Le diagramme d'aide à la décision thérapeutique proposé par le TNCD selon les principales caractéristiques tumorales et cliniques est détaillé en *figure 1*. La décision finale

devra être prise en concertation avec le patient (et éventuellement son entourage), et notifiée dans un document détaillant le programme personnalisé de soins remis au patient au cours d'une consultation d'annonce et de proposition thérapeutique.

Conclusion

En dépit d'avancées significatives ces dernières années, le pronostic du CHC reste très sombre bien que les facteurs de risque soient bien identifiés, et malgré l'existence d'un examen de dépistage et de traitements potentiellement curatifs. Il est essentiel de travailler à accroître la sensibilisation à la santé hépatique dans la population générale et chez les praticiens de médecine générale, afin de favoriser la prévention et le dépistage précoce des maladies chroniques du foie à un stade asymptomatique permettant l'implémentation de politiques de réduction des risques et de dépistage structurés. Il sera essentiel de comprendre les causes des inégalités d'accès aux traitements à visée curatives observés sur le territoire national et d'y remédier [4, 9]. Par ailleurs, il n'existe pas actuellement de traitements adjuvants recommandés après traitement à visée curative alors que le taux de récurrence à cinq ans après



TAKE HOME MESSAGES

- Améliorer le pronostic du carcinome hépatocellulaire est possible et nécessite : un respect strict des recommandations de dépistage, des délais de prise en charge courts, un accès équitable aux modalités de traitements de référence et des traitements innovants sur l'ensemble du territoire français.
- Le bilan pré-thérapeutique d'un carcinome hépatocellulaire doit impérativement comprendre une évaluation de l'extension tumorale, de la fonction hépatique incluant la recherche de signes d'hypertension portale, de l'état général du patient et des comorbidités.
- Les modalités de traitements potentiellement curatifs doivent être systématiquement envisagées au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire idéalement spécialisée.
- De nouveaux traitements sont disponibles pour les carcinomes hépatocellulaires avancés en première et en seconde ligne.

résection et destruction percutanée est supérieur à 50 % [11]. Enfin, à l'ère des stratégies thérapeutiques combinant plusieurs traitements et impliquant un nombre croissant de spécialités, le développement de nouveaux métiers paramédicaux doit être réfléchi pour assurer le déroulement optimal, tant du point de vue de l'équipe médicale que du point de vue du patient, de parcours de soins de plus en plus complexes.



Liens d'intérêts :

l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, *et al.* The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level. *JAMA Oncol* 2017 ; 3 : 1683-91.
- 2 • CépiDc-Inserm. <https://www.cepidc.inserm.fr/causes-medicales-de-deces/interroger-les-donnees-de-mortalitemortalite>. Données sur les causes de décès. (dernière connexion 10 août 2019).
- 3 • <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2018-L-essentiel-des-faits-et-chiffres-edition-2019>. (dernière connexion : 10 août 2019).
- 4 • Gouttè N, Sogni P, Bendersky N, *et al.* Geographical variations in incidence, management and survival of hepatocellular carcinoma in a Western country. *J Hepatol* 2017 ; 66 (3) : 537-544.
- 5 • Costentin C, Mourad A, Lahmek P, *et al.* Hepatocellular carcinoma is diagnosed at a later stage in alcoholic patients: Results of a prospective nationwide study. *Cancer* 2018 ; 124 (9) : 1964-1972.
- 6 • Johnson P, Berhane S, Kagebayashi C, *et al.* Impact of disease stage and aetiology on survival in hepatocellular carcinoma: Implications for surveillance. *Br J Cancer* 2017 ; 116 (4) : 441-7.

- 7 • European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018 ; 69 : 182-236.
- 8 • Costentin CE, Layese R, Bourcier V, *et al.* ; ANRS CO12 CirVir Group. 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) : 431-442.
- 9 • Costentin CE, Sogni P, Falissard B, *et al.* Geographical disparities of outcomes of hepatocellular carcinoma in France: The heavier burden of alcohol compared to hepatitis C. *Dig Dis Sci.* 2019 Jul 25. doi : 10.1007/s10620-019-r05724-1.
- 10 • Fomer A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018 ; 391 : 1301-14.
- 11 • Blanc JF, Barbare JC, Baumann AS, *et al.* Carcinome hépatocellulaire. *Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Mars 2019* [En ligne]. [<http://www.tncd.org>].
- 12 • Brunot A, Le Roy F, Le Sourd S, *et al.* Implementation of a nurse-driven educational program improves management of sorafenib's toxicities in hepatocellular carcinoma. *Cancer Nurs* 2018 ; 41 (5) : 418-23.
- 13 • Costentin C, Ganne-Carrié N, Rousseau B, Gérolami R, Barbare JC. Parcours de soins du patient atteint de carcinome hépatocellulaire en France : état des lieux en 2017. *Bull Cancer* 2017 ; 104 (9) : 752-761.
- 14 • Barbare JC, Franco D, André T, *et al.* Les dossiers de carcinome hépatocellulaire peuvent-ils être discutés dans une RCP non spécialisée ? *Bull Cancer* 2014 ; 101 (6) : 558-63.
- 15 • Yopp AC, Mansour JC, Beg MS, *et al.* Establishment of a multidisciplinary hepatocellular carcinoma clinic is associated with improved clinical outcome. *Ann Surg Oncol* 2013 ; 21 : 1287-95.
- 16 • Cotton RT, Tran Cao HS, Rana AA, *et al.* Impact of the Treating Hospital on Care Outcomes for Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2018 Aug 2. doi : 10.1002/hep.30128.
- 17 • Huo TI, Huang YH, Chiang JH, *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 (4) : 485-92.
- 18 • Singal AG, Waljee AK, Patel N, *et al.* Therapeutic delays lead to worse survival among patients with hepatocellular carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2013 ; 11 (9) : 1101-8.
- 19 • 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) : 1163-1173.
- 20 • Bruix J, Qin S, Merle P, *et al.* ; RESORCE Investigators. 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.
- 21 • Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, *et al.* Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018 ; 379 (1) : 54-63.
- 22 • Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, *et al.* ; REACH-2 study investigators. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019 ; 20 (2) : 282-296.
- 23 • Edeline J, Crouzet L, Campillo-Gimenez B, *et al.* Selective internal radiation therapy compared with sorafenib for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016 ; 43 (4) : 635-43.
- 24 • Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, *et al.* ; SARAH Trial Group. SARAH: A randomised controlled trial comparing efficacy and safety of selective internal radiation therapy (with yttrium-90 microspheres) and sorafenib in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma. *Lancet Oncol* 2017 ; 18 (12) : 1624-1636.
- 25 • Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, *et al.* ; Asia-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group. SIRveNIB : Selective internal radiation therapy versus sorafenib in asia-pacific patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 (19) : 1913-1921.
- 26 • Ricke J, Sangro B, Amthauer H, *et al.* The impact of combining Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) with Sorafenib on overall survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma : The Soramic trial palliative cohort. *J Hepatol* 2018 ; 68 (Suppl. 1) : S102.
- 27 • Costentin CE, Ferrone CR, Arellano RS, *et al.* Hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion: Defining the optimal treatment strategy. *Liver Cancer* 2017 ; 6 (4) : 360-74.