

## Version imprimable du Thésaurus National de Cancérologie Digestive

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) et de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE).

### Chapitre : Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie)

Date de cette version :

**09/12/2007**

Date de dernière mise à jour à vérifier sur [www.tncd.org](http://www.tncd.org)

#### Mise en garde

Du fait de l'actualisation fréquente du TNCD, l'utilisation de ce document imprimé impose de **vérifier qu'une version plus récente** n'a pas été mise à disposition sur le site.

Si la date ci-dessus remonte à plus d'un an, ce document n'est certainement plus à jour et doit être remplacé par un nouveau



## 7. Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie)

### 7.1. Introduction

Modifié le : 29/11/2006

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) se développe habituellement sur une cirrhose, plus rarement sur une hépatopathie chronique non cirrhotique, exceptionnellement sur un foie sain. En cas de cirrhose, il existe donc un cancer, un état précancéreux et une fonction hépatique précaire, particularités qui conditionnent le pronostic et la démarche thérapeutique.

En France, l'incidence annuelle est de 11/100.000 chez l'homme et de 1,5/100.000 chez la femme ; comme dans les autres pays occidentaux, il a été constaté une forte augmentation d'incidence depuis 20 ans en raison principalement de l'augmentation de l'incidence de la cirrhose due au virus de l'hépatite C [1].

Le niveau de preuve de l'efficacité des traitements disponibles est faible, en particulier aucune étude prospective randomisée n'a démontré l'efficacité et les places respectives des traitements chirurgicaux et percutanés. Il n'existe pas de consensus sur la classification pronostique à utiliser [2].

Malgré les incertitudes qui persistent sur son intérêt clinique, le dépistage du CHC chez les malades atteints de cirrhose compensée (l'échographie semestrielle en étant l'élément essentiel) est clairement recommandé par la plupart des conférences et textes de synthèse récents [35].

### 7.2. Explorations préthérapeutiques

Modifié le : 28/12/2006

#### 7.2.1. Evaluation du foie non tumoral

##### 7.2.1.1. Diagnostic de la cirrhose

- Il peut être facile sur des critères cliniques, biologiques (TP, plaquettes, albuminémie, marqueurs de fibrose), endoscopiques (varices oesophagiennes), et morphologiques (dysmorphie hépatique et signes d'hypertension portale en échographie ou scanner).
- Si le patient est asymptomatique, une biopsie du foie non tumoral est encore indispensable pour faire la preuve de la cirrhose. La biopsie peut aussi apporter des arguments en faveur du sevrage alcoolique. Des méthodes alternatives non invasives sont en cours d'évaluation.
- Bilan étiologique de la cirrhose.

##### 7.2.1.2. Evaluation de la gravité et de l'activité de la cirrhose

- Bilan clinique, biologique (TP, albuminémie, bilirubinémie, transaminases), détermination du score de Child-Pugh.
- Recherche de signes d'hypertension portale (HTP) (endoscopie, échographie, éventuellement mesure du gradient de pression sus-hépatique).
- Recherche de maladies extra-hépatiques, en particulier en cas de cirrhose alcoolique (insuffisance cardiaque, syndrome hépatopulmonaire, cancers ORL et du tractus digestif supérieur)

#### 7.2.2. Diagnostic du CHC

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

**Le scanner hélicoïdal avec triple acquisition artérielle, parenchymateuse et portale et l'IRM sont les deux**

**examens de référence** ; le signe le plus évocateur de CHC est l'existence d'un nodule **hypervascularisé** au temps artériel précoce avec lavage tardif (« **wash-out** ») au temps portal [3]. L'IRM semble avoir des performances un peu supérieures au scanner pour la détection et la caractérisation des nodules [4] permettant notamment de distinguer nodule de régénération et nodule cancéreux. L'IRM est utile lorsque le scanner n'apporte pas les éléments nécessaires au diagnostic. Chez un malade atteint de cirrhose, une lésion focale hypervascularisée mesurant plus de 2 cm de diamètre correspond presque toujours à un CHC [5]. L'utilisation de l'échographie de contraste peut être une perspective pour la mise en évidence de l'hypervascularisation, mais cette méthode reste à évaluer [5].

## 7.2.2.1. Critères de diagnostic du CHC.

- **Examen histologique ou cytologique** par ponction dirigée sous échographie ou scanner.
- **En cas de découverte d'un nodule chez un malade atteint de cirrhose** (d'après les recommandations 2005 de l'American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) [5] :
  - nodule < 1 cm : suivi par échographie tous les 3-4 mois ; en l'absence d'évolution de taille après 2 ans, retour à la surveillance habituelle.
  - nodule entre 1 et 2 cm : scanner + IRM ; diagnostic de CHC en présence d'une image typique (hypervascularisée + wash-out) avec les 2 méthodes d'imagerie ; dans les autres cas, biopsie.
  - nodule > 2 cm : scanner ou IRM + alfa foetoprotéine (AFP) ; diagnostic de CHC en présence d'une image hypervascularisée associée soit à une image de wash-out soit à une AFP > 200 µg/L ; dans les autres cas, biopsie.

La présence de **facteurs de risque de CHC** (âge > 55 ans, sexe masculin, caractère évolué de la cirrhose), l'augmentation de la taille du nodule ou de l'AFP (en l'absence d'élévation importante des transaminases) lors d'un contrôle réalisé à court terme et la présence d'une obstruction portale ayant les caractères d'une thrombose tumorale (hypervascularisation et élargissement de la veine), sont également des arguments en faveur du diagnostic de CHC.

Certains CHC (formes infiltrantes, 10-15 % des cas) sont de diagnostic difficile en l'absence de lésion focale visible en imagerie et sont habituellement peu accessibles au traitement. De même, le diagnostic peut être difficile en cas de nodule de diamètre ≤ 1 cm qui peut correspondre à un CHC, à une lésion bénigne ou peut même disparaître lors du suivi ; la réévaluation par imagerie 3 mois plus tard est recommandée.

## 7.2.2.2. Ponction biopsie du foie tumoral

Elle n'est pas systématique dans le bilan pré-thérapeutique ; elle n'est indiquée que lorsque le diagnostic de CHC n'est pas évident après évaluation clinique, biologique et morphologique [5, 6]. Son indication dépend de l'orientation thérapeutique. Lorsqu'une transplantation est envisagée, la biopsie peut être utile dans le bilan pré-greffe afin d'éviter de faux positifs [7] mais ne doit pas être faite avant d'avoir contacté le centre référent en raison du risque d'essaimage du trajet de ponction [3]. La biopsie doit être faite à l'aiguille fine et au travers d'une épaisseur notable de parenchyme non tumoral [8] et, surtout si une transplantation est envisagée, avec une protection du trajet pariétal [7]. En cas de traitement percutané, une biopsie par la même aiguille introductrice peut être faite lors de la première séance. En cas de nodule suspect inaccessible à la biopsie chez un malade atteint de cirrhose Child-Pugh A, une résection diagnostique et thérapeutique peut être discutée.

Selon les recommandations 2005 de l'AASLD, les biopsies des nodules de petite taille doivent être examinées par des anatomopathologistes experts ; en cas de biopsie négative d'un nodule suspect, les malades doivent être suivis par échographie ou scanner tous les 3 à 6 mois jusqu'à ce que le nodule disparaisse, augmente de taille ou remplisse les critères du diagnostic de CHC ; si le nodule augmente de taille et reste d'aspect atypique, une nouvelle biopsie est recommandée [5].

## 7.2.3. Bilan d'extension

- Examen clinique
- AFP
- **Scanner thoraco-abdominal (ou IRM + scanner thoracique)** avec injection de produit de contraste afin de préciser i) la morphologie tumorale (nombre et taille des lésions), ii) la vascularisation portale et sus-hépatique, iii) l'existence ou non de localisations ganglionnaires ou viscérales. Le scanner permet le calcul des volumes hépatiques. L'écho-doppler peut être utile pour préciser l'état du flux portal ou sus-hépatique. L'IRM peut être utile si le scanner ne permet pas de suffisamment caractériser le nodule ou l'extension tumorale. Aucun examen d'imagerie ne permet actuellement de détecter les CHC de très petite taille, fréquemment associés aux tumeurs visibles.
- Scanner cérébral et scintigraphie osseuse : à effectuer seulement en cas de point d'appel.
- Bilan pré-opératoire en concertation avec l'anesthésiste (EFR, gazométrie, ECG, échocardiographie...) si la chirurgie est envisagée.

## 7.2.4. Cancers épidémiologiquement associés

Cancers liés à l'intoxication alcoololo-tabagique éventuelle, en particulier si une transplantation est envisagée.

## 7.2.5. Au terme de ce bilan, il est nécessaire :

- D'avoir évalué l'état du foie non tumoral (cirrhose ?)
- D'avoir la certitude ou au moins une forte probabilité du diagnostic de CHC
- D'avoir évalué l'extension tumorale et l'HTP
- D'avoir recherché des signes de mauvais pronostic (« agressivité de la tumeur »), c'est à dire une extension tumorale vasculaire locale, le caractère infiltrant de la tumeur, AFP > 1000 µg/L, ou une évolutivité rapide jugée sur l'imagerie et/ou l'AFP.

### 7.2.5.1. La classification

d'Okuda a été la plus utilisée mais d'autres, plus récentes, élaborées à partir d'études multifactorielles, sont plus performantes [2] ; la mieux validée, en particulier par des études prospectives, est celle du CLIP (Cancer of the Liver Italian Program [2] ; ces classifications doivent toutefois être évaluées par des études indépendantes ; elles sont surtout utiles dans les essais car peu performantes en pratique clinique pour reconnaître les malades susceptibles de bénéficier d'un traitement à visée curative ; un consensus est nécessaire pour standardiser la prise en charge des malades.

### 7.2.5.2. Classification du CLIP

Variables		Score
Classe de Child-Pugh	A	0
	B	1
	C	2
	Uninodulaire et extension ≤50 %	0



Morphologie tumorale	Multinodulaire et extension $\leq 50$ %	1
	Diffuse ou Extension $> 50$ %	2
Alpha-foetoprotéine ( $\mu\text{g/L}$ )	$< 400$	0
	$\geq 400$	1
Thrombose portale	Non	0
	Oui	1

SCORE TOTAL (0 à 6)

## 7.3. Traitement

Modifié le : 23/11/2007

### 7.3.1. Méthodes

#### 7.3.1.1. Traitement curatif

Transplantation :

Sur cirrhose, elle a l'avantage de traiter la tumeur et sa cause. Elle ne peut être indiquée que pour une tumeur strictement localisée au foie et en cas de tumeur unique mesurant moins de 5 cm de diamètre ou, en cas de tumeurs multiples, s'il y a au plus 3 nodules ne dépassant pas 3 cm de diamètre, en l'absence de thrombose du tronc ou d'une branche lobaire du système porte (= critères de Milan = « petit CHC ») [5, 6]. Elle guérit 2/3 des malades avec des résultats comparables à ceux de la transplantation pour cirrhose sans tumeur [7] mais les contre-indications, fréquentes (état physiologique, intoxication alcoolique active, refus d'un traitement au long cours), et la pénurie de greffons en limitent les indications. En raison de l'allongement du délai avant transplantation, qui fait courir un risque de progression tumorale, il se pose le problème d'un traitement « d'attente » dont l'intérêt et les modalités ne sont pas clairement définis. La réalisation d'essais thérapeutiques est souhaitable. La transplantation avec donneur vivant peut être envisagée si le délai d'attente prévisible paraît excessif [7].

#### Résection :

Sur cirrhose, elle est discutée si la fonction hépatique le permet et si l'exérèse hépatique nécessaire n'est pas trop importante. On admet actuellement que le meilleur candidat à la résection a un seul nodule tumoral, une bilirubinémie normale, des ALAT  $< 2$  N, et pas de signe d'hypertension portale [6]. Il a été publié par des centres spécialisés de bons résultats en terme de survie après résection de tumeurs plus volumineuses [9].

Sur foie sain, les possibilités de résection sont beaucoup plus importantes, même pour les grosses tumeurs

#### Destruction percutanée :

C'est une alternative à la chirurgie [10] ; méthode simple et habituellement bien tolérée, elle a l'avantage de préserver le parenchyme non tumoral. L'alcoolisation est la méthode la mieux évaluée [11], mais elle est de plus en plus remplacée par la radiofréquence, qui nécessite moins de séances et, surtout, est associée à une survie sans récurrence locale [12,13] et globale [13] plus longue qu'après alcoolisation. Un traitement par radiofréquence n'est envisageable que si la tumeur mesure moins de 5 cm de diamètre, est accessible à la ponction sous échographie ou scanner, n'est pas superficielle et se situe à distance du hile et des grosses voies biliaires. Une ascite importante est une contre-indication. Les durées de survie les plus longues sont observées chez les malades ayant un CHC  $\leq 3$  cm de diamètre et une rémission complète après traitement [14].

Il est communément admis qu'un traitement par destruction percutanée doit être proposé aux malades ne relevant

pas d'une résection [6] ; en fait, cette hiérarchie entre les 2 méthodes ne repose sur aucun argument scientifique [15]. Il faut donc faire appel à d'autres critères de choix que la survie et donc nécessairement à une discussion multidisciplinaire [16] (voir Recommandations).

**Après un traitement à visée curative par résection ou destruction percutanée**, il y a un risque très élevé de récurrence locale (échec du traitement) ou à distance (nouveau CHC) ; cela pose le problème d'un éventuel traitement adjuvant ; un essai préliminaire suggère l'intérêt de l'injection intra-artérielle hépatique de lipiodol radioactif (Lipiodol®) [17] ; l'interféron en cas de CHC sur cirrhose virale C semble apporter un bénéfice en terme de survie et/ou de récurrence [18, 19], cependant les modalités de son administration restent à déterminer.

## 7.3.1.2. Traitement palliatif

### 7.3.1.2.1. Chimioembolisation lipiodolée (CEL)

Deux essais phase III et deux méta-analyses récents ont constaté une prolongation de survie chez les malades traités (20-23). La différence avec les essais négatifs précédents est que seuls les malades ayant une fonction hépatique conservée ont été inclus ; d'autre part, les malades étaient atteints principalement de CHC sur maladie chronique du foie d'origine virale. L'intérêt de la CEL chez les malades atteints de CHC sur cirrhose alcoolique reste controversé : les résultats de l'essai FFCD 9402 (absence de gain de survie chez les malades traités) confirment ceux des études précédentes concernant les mêmes populations de malades [24]. Les modalités de réalisation de la CEL et de la surveillance après traitement ne sont pas consensuelles.

Des études randomisées sont en faveur de l'efficacité du **Lipiodol®** en cas de thrombose portale [25, 26] mais cette technique n'est réalisable que dans des services spécialisés car elle nécessite une hospitalisation dans une chambre plombée.

### 7.3.1.2.2. Les chimiothérapies systémiques

Aucune drogue ou association de drogues n'ont prouvé de supériorité par rapport à l'adriamycine qui, elle-même, n'a pas démontré de supériorité par rapport aux soins palliatifs en terme de survie [27]. Ainsi, il n'existe pas de chimiothérapie de référence pour le traitement du CHC évolué, ce type de traitement ne devant être prescrit que dans le cadre d'essais thérapeutiques [28].

Les résultats d'un essai clinique phase III randomisé (essai SHARP, N inclus = 602), ayant comparé sorafénib et placebo chez des malades atteints de CHC évolué, ont été présentés au congrès ASCO 2007 ; il a été constaté un allongement significatif de la survie globale (médiane : 10,7 mois vs 7,9 mois) et de la survie sans progression (5,5 mois vs 2,8 mois) chez les malades traités par sorafénib, au prix de peu d'effets secondaires (EI grade  $\geq 3$  : diarrhée et syndrome main-pied chez 8% des malades traités) et sans qu'il soit constaté de réponses tumorales (réponses partielles : 2,3%). Compte-tenu des critères d'inclusion et des résultats de l'essai SHARP, un groupe de travail PRODIGE-AFEF a retenu comme indication : « traitement palliatif du CHC métastodulaire ne relevant pas d'une chimioembolisation, chez les malades en état général conservé (OMS 0 à 2) et Child-Pugh A ». Une attention particulière doit être portée aux précautions d'emploi et contre-indications figurant dans le [texte de recommandation du groupe de travail PRODIGE-AFEF](#) et dans le [résumé des caractéristiques du Nexavar](#).

### 7.3.1.2.3. Le tamoxifène

[29], les **anti-androgènes** [30, 31], l'**interféron** [32] et l'**octréotide** [33, 34] sont inefficaces.

## 7.3.2. Recommandations

## 7.3.2.1. CHC sur cirrhose

La discussion se fait à partir de 2 critères principaux, qui sont les caractéristiques de la tumeur \* (nombre, taille, extension vasculaire) et la sévérité de la cirrhose, appréciée sur le caractère symptomatique ou non de l'hépatopathie (ascite, hémorragie digestive due à l'hypertension portale, encéphalopathie, ictère etc..) et l'existence ou non de signes d'insuffisance hépatocellulaire (bilirubinémie, TP) et/ou d'hypertension portale. D'autre part, les indications de résection, destruction percutanée et CEL sont limitées aux malades en bon état général et celles du sorafénib aux malades en état général « conservé » (inclusions dans l'essai SHARP limitées aux malades OMS 0 à 2).

On définit ainsi schématiquement 4 situations.

\* Petit CHC = 1 nodule < 5 cm ou 2 à 3 nodules < 3 cm

### 7.3.2.1.1. Cirrhose symptomatique (classe B ou C de Child-Pugh)

#### 7.3.2.1.1.1. "Gros" CHC ou CHC métastatique

La preuve histologique du diagnostic de CHC n'est pas indispensable

**REFERENCE : traitement symptomatique** (Niveau de la recommandation : grade B)

#### 7.3.2.1.1.2. "Petit" CHC

Le problème thérapeutique est la sévérité de la cirrhose et non le CHC.

**REFERENCE : transplantation hépatique** pour cirrhose grave, à discuter avec un centre de référence (Niveau de la recommandation : grade B).

**SI CONTRE-INDICATION A LA TRANSPLANTATION : destruction percutanée pour les malades de la classe B de Child-Pugh n'ayant pas d'ascite** (Niveau de la recommandation : grade B)

**Lorsqu'un traitement étiologique est possible** (sevrage alcoolique, éradication virale B...), la cirrhose peut s'améliorer et la discussion thérapeutique vis-à-vis du CHC peut être réévaluée (Accord d'experts).

### 7.3.2.1.2. Cirrhose asymptomatique (classe A de Child-Pugh)

#### 7.3.2.1.2.1. "Petit" CHC

Le problème essentiel est de discuter l'indication d'une **transplantation** ; l'avis d'un centre de référence doit être systématiquement demandé sauf en cas de contre-indication évidente (âge, maladie extra-hépatique sévère, infection VIH non contrôlée, obstruction portale tronculaire néoplasique).

**Malade transplantable :**

- **REFERENCE : transplantation** (Niveau de la recommandation : grade B)
- **ALTERNATIVE : transplantation précédée d'un traitement local** (résection hépatique, destruction percutanée, CEL, éventuellement Lipiocis®) (Niveau de la recommandation : grade B)

Selon les équipes, trois stratégies peuvent être discutées : a) mise sur liste d'attente sans traitement néoadjuvant si le délai d'attente prévisible est court ; b) traitement local et mise sur liste d'attente ; c) traitement local à visée curative, transplantation «de sauvetage» discutée en cas de récurrence, option à privilégier en cas de CHC inférieur à 2-3 cm de diamètre. [7]

**Malade non transplantable**

- **ALTERNATIVES** (Niveau de la recommandation : grade B)

- **Résection** (en l'absence de signe biologique d'insuffisance hépatocellulaire et de signes d'HTP)
  - **Destruction percutanée.**

Discussion au cas par cas en réunion multidisciplinaire ; les critères à prendre en compte sont la **morphologie et la localisation de la tumeur** (qui permettent d'apprécier sa résécabilité et son accessibilité pour les traitements percutanés), l'**opérabilité** du malade (âge physiologique, bilan respiratoire et cardiaque), l'**agressivité** de la tumeur telle que définie plus haut, l'existence d'une **insuffisance hépatocellulaire** (la résection ne s'adresse qu'aux malades sans signe biologique d'insuffisance hépatocellulaire) et / ou d'une **hypertension portale** (facteur de mauvais pronostic après résection).

- **ESSAIS DE TRAITEMENT ADJUVANT :**

- ANRS HC06 LIPIOCIS : Essai thérapeutique randomisé de traitement adjuvant du carcinome hépatocellulaire associé aux virus des hépatites.
  - Essai thérapeutique randomisé de traitement adjuvant du carcinome hépatocellulaire par l'Iressa<sup>®</sup> (gefitinib) (Essai financé par le PHRC national, ouverture en 2007). Coordonnateur des 2 essais : [Olivier Rosmorduc](#)
  - Essai RTF-2 : Etude pilote de phase-II non randomisée multicentrique testant l'efficacité et la tolérance de l'association chimioembolisation + radiothérapie de conformation comme approche néoadjuvante de la résection chirurgicale du carcinome hépatocellulaire de grande taille (> 5 cm). Coordonneurs : Philippe Merle et [francoise.mornex@chu-lyon.fr](mailto:francoise.mornex@chu-lyon.fr)

## Malade non opérable et ne pouvant pas recevoir un traitement percutané

- **ALTERNATIVES** (Niveau de la recommandation : grade B)
- **CEL**, surtout en cas de tumeur hypervascularisée et bien limitée.
- **Lipiocis**® en cas de thrombose portale.
- **ESSAI** : Etude de phase II testant l'efficacité du bévacizumab (Avastin<sup>TM</sup>) dans le traitement du CHC non accessible à un traitement à visée curative. Promoteur : IGR. Coordonnateur : [boige@igr.fr](mailto:boige@igr.fr)

### 7.3.2.1.2.2. "Gros" CHC

Si sur un foie non cirrhotique, cela se discute, sur une cirrhose ou une hépatopathie grave, une transplantation ne peut être envisagée ; le taux de récurrence est élevé quelque soit la méthode thérapeutique utilisée.

#### REFERENCE : Chimioembolisation

En cas de non-indication (N+, M+, anomalie du flux portal) ou d'échec : sorafénib  
(Niveau de la recommandation : grade B)

#### ALTERNATIVES (Niveau de la recommandation : grade C)

- Résection à discuter en l'absence de signe biologique d'insuffisance hépatocellulaire
- Lipiocis® en cas de thrombose portale

### 7.3.2.1.2.3. CHC métastatique

REFERENCE : sorafénib (Niveau de la recommandation : grade B)

## 7.3.2.2. CHC sur foie non cirrhotique

#### REFERENCE : résection (Niveau de la recommandation: grade B)

Les indications sont plus larges que lorsqu'il existe une cirrhose. L'examen histologique du foie non tumoral est indispensable. D'autre part, en raison de l'absence de cirrhose, il existe beaucoup plus de problèmes de diagnostic différentiel d'où la nécessité de biopsier la tumeur. La résection donne de bons résultats lorsqu'il n'y a pas d'envahissement portal.



**ALTERNATIVES:** Si une indication de résection n'est pas retenue, la discussion des autres méthodes thérapeutiques se fait selon les mêmes critères que lorsqu'il existe une cirrhose. (*Niveau de la recommandation: grade B*)

## 7.4. Surveillance (Accord d'experts)

Modifié le : 28/12/2006

### 7.4.1. Après transplantation

Surveillance selon modalités discutées avec le centre de transplantation.

### 7.4.2. Après résection ou destruction percutanée

- Clinique + biologie (tests hépatiques et AFP) tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois.
- Examen de référence pré-opératoire (IRM ou scanner hépatique) à M1, M3, M6, M12, M18, M24 puis annuel.
- Radiographie pulmonaire tous les 6 mois en cas de surveillance hépatique par IRM.
- Scintigraphie osseuse et scanner cérébral seulement si point d'appel clinique.
- Echographie tous les 6 mois à partir de la deuxième année.

### 7.4.3. Dépistage d'autres cancers

liés à l'intoxication alcool-tabagique éventuelle.

Remerciements aux relecteurs : Jean-Frédéric Blanc (Hôpital Saint-André, Bordeaux), Denis Castaing (Hôpital Paul Brousse, Villejuif), Bernard Denis (Hôpital Pasteur, Colmar), Olivier Rosmorduc (Hôpital St Antoine, Paris).

## 7.5. Annexe 1 : Recommandations PRODIGE AFEF pour l'utilisation du sorafénib

Modifié le : 09/12/2007

Les recommandations PRODIGE AFEF pour l'utilisation du sorafénib (Nexavar®) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (29 Septembre 2007) sont disponibles à [www.snfge.org/01-Bibliotheque/OD-Pratiques-cliniques/Reco\\_hors\\_HAS/reco\\_sorafenib.pdf](http://www.snfge.org/01-Bibliotheque/OD-Pratiques-cliniques/Reco_hors_HAS/reco_sorafenib.pdf)

## Chapitre : 7

### Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie)

### Référence bibliographique

1. Bouvier AM, Remontet L, Jouglu E, Launoy G, Grosclaude P, Buémi A, et al. Incidence of gastrointestinal cancers in France. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:877-81.
2. Dilou N, Patouillard B, Audigier JC. Les classifications de prédiction de survie du carcinome hépatocellulaire. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004;28:359-66.
3. Talwalkar JA, Gores GJ. Diagnosis and staging of hepato cellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S126-S132.
4. Taouli B, Losada M, Holland A, Krinsky G. Magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S144-S152.
5. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-36.
6. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003 ;362 :1907-17.
7. Consensus conference: indications for liver transplantation, january 19 and 20, 2005, Lyon-Palais des congrès. Text of recommendations (long version). *Liver transplantation* 2006;12:998-1011.
8. Labadie H, Seror O, Beaugrand M. Faut-il biopsier les petits nodules sur foie cirrhotique ? *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:640 -3.
9. Régimbeau JM, Farges O, Shen BY, Sauvanet A, Belghiti J. Is surgery for large hepatocellular carcinoma justified ? *J Hepatol* 1999 ;31:1062-68.
10. Livraghi T, Bolondi L, Buscarini L, Cottone M, Mazziotti A, Morabito A, et al. No treatment, resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma : a retrospective analysis of survival in 391 patients with cirrhosis. Italian Cooperative HCC Study Group. *J Hepatol* 1995;22:522-6
11. Sitruk V, Séror O, Grando-Lemaire V, Mohand D, N'Kontchou G, Ganne-Carrié N, et al. Traitement percutané du carcinome hépatocellulaire. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:381-90.
12. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis : randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003 ;228:235-40.
13. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma  $\geq$  4 cm. *Gastroenterology* 2004;127:1714-23.
14. Cammà C, Di Marco V, Orlando A, Sandonato L, Casaril A, Parisi P, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis with radio-frequency thermal ablation (RFTA): a prospective study. *J Hepatol* 2005;42:535-40.
15. Daniele B, De Sio I, Izzo F, Capuano G, Andreana A, Mazzanti R, et al. Hepatic resection and percutaneous ethanol injection as treatments of small hepatocellular carcinoma. A Cancer of the Liver Italian Program (CLIP 08) retrospective case-control study. *J Clin Gastroenterol* 2003 ;36:63-67.
16. Ganne-Carrié N, Mohand D, N'Kontchou G, Grando-Lemaire V, Trinchet JC. Diagnostic et traitement du carcinome hépatocellulaire chez les malades atteints de cirrhose. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:73-77.
17. Lau WY, Leung TW, Ho SKW, Chan M, machin D, Lau J et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Lancet* 1999;353:797-801.
18. Mazzafero V, Romito R, Colombo M, Capussotti L, Polastri R, Pellicci R, et al. Prospective randomised trial

- on IFN-therapy for the secondary prevention of HCC recurrence after curative resection in HCV related cirrhosis. Preliminary report (abstract). J Hepatol 2004;40 ( suppl 1):34 A.
19. Shiratori Y, Shiina S, Teratani T, Imamura M, Obi S, Sato S, et al. Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. Ann Intern Med 2003;138:299-306.
20. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte JJ et al. Arterial embolization or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. Lancet 2002;359:1734-9.
21. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, Fan ST, Wong J. Randomized controlled trial of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatology 2002;35:1164-71.
22. Cammà C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma : meta-analysis of randomized controlled trials. Radiology 2002 ;224:47-54.
23. Llovet JM, Bruix J, Barcelona-Clinic-Liver Cancer Group. Systematic review of randomized controlled trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. Hepatology 2003 ;37:429-42.
24. Doffoël M, Vetter D, Bouché O, Bonnetain F, Abergel A, Fratté S, et al. La chimioembolisation lipiodolée améliore-t-elle la survie et la qualité de vie des patients ayant un carcinome hépatocellulaire sur cirrhose ? Résultats d'un essai prospectif, randomisé et multicentrique (FFCD 9402) (abstract). Gastroenterol Clin Biol 2005;29:A148.
25. Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, Duvauferrier F, Bourguet P, Behkechi D, et al. Randomized controlled trial for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis : intra-arterial iodine-131-iodized oil versus medical support. J Nucl Med 1994;35:1782-7.
26. Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, Heautot JF, Duvauferrier R, Bourguet P, et al. Prospective randomized trial of chemoembolization versus intra-arterial injection of 131I-labeled-iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology 1997;26:1156-61.
27. Yeo W, Mok TS, Zee B, Leung TW, Lai PB, Lau WY, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. J Natl Cancer Inst 2005;97:1532-38.
28. Burroughs A, Hochhauser D, Meyer T. Systemic treatment and liver transplantation for hepatocellular carcinoma: two ends of the therapeutic spectrum. Lancet Oncol 2004;5:409-18.
29. Barbare JC, Bouché O, Bonnetain F, Raoul JL, Rougier P, Abergel A, et al. Randomized controlled trial of tamoxifen in advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2005;23:4338-46.
30. Grimaldi C, Bleiberg H, Gay F, Messner M, Rougier P, Kok TC, 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;16:411-7.
31. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. Randomized trial of leuprorelin and flutamide in male patients with hepatocellular carcinoma treated with tamoxifen. Hepatology 2004;40:1361-9.
32. Llovet JM, Sala M, Castells L, Suarez Y, Vilana R, Bianchi L, et al. Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. Hepatology 2000;31:54-58.



33. Yuen MF, Poon RT, Lai CL, Fan ST, Lo CM, Wong KW, et al. A randomized placebo-controlled study of long-acting octreotide for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;36:687-91.
34. Barbare JC, Bouché O, Bonnetain F, Lombard-Bohas C, Faroux R, Seitz JF, et al. Résultats de l'essai multicentrique randomisé en double-aveugle octréotide-retard versus placebo pour le traitement palliatif du carcinome hépatocellulaire : étude CHOC FFCD-ANGH 2001-01 (abstract). *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:A88.
35. Trinchet JC, Ganne-Carrié N. Faut-il dépister le carcinome hépatocellulaire ? *Gastroenterol Clin Biol* 2006 ;30:880-6