

# Carcinome hépatocellulaire (CHC)

*Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des réseaux régionaux de cancérologie de Lorraine (ONCOLOR), d'Alsace (CAROL) et de Franche-Comté (ONCOLIE) en tenant compte des recommandations nationales, et conformément aux données acquises de la science au **1 juillet 2015**.*

## 1. Généralités

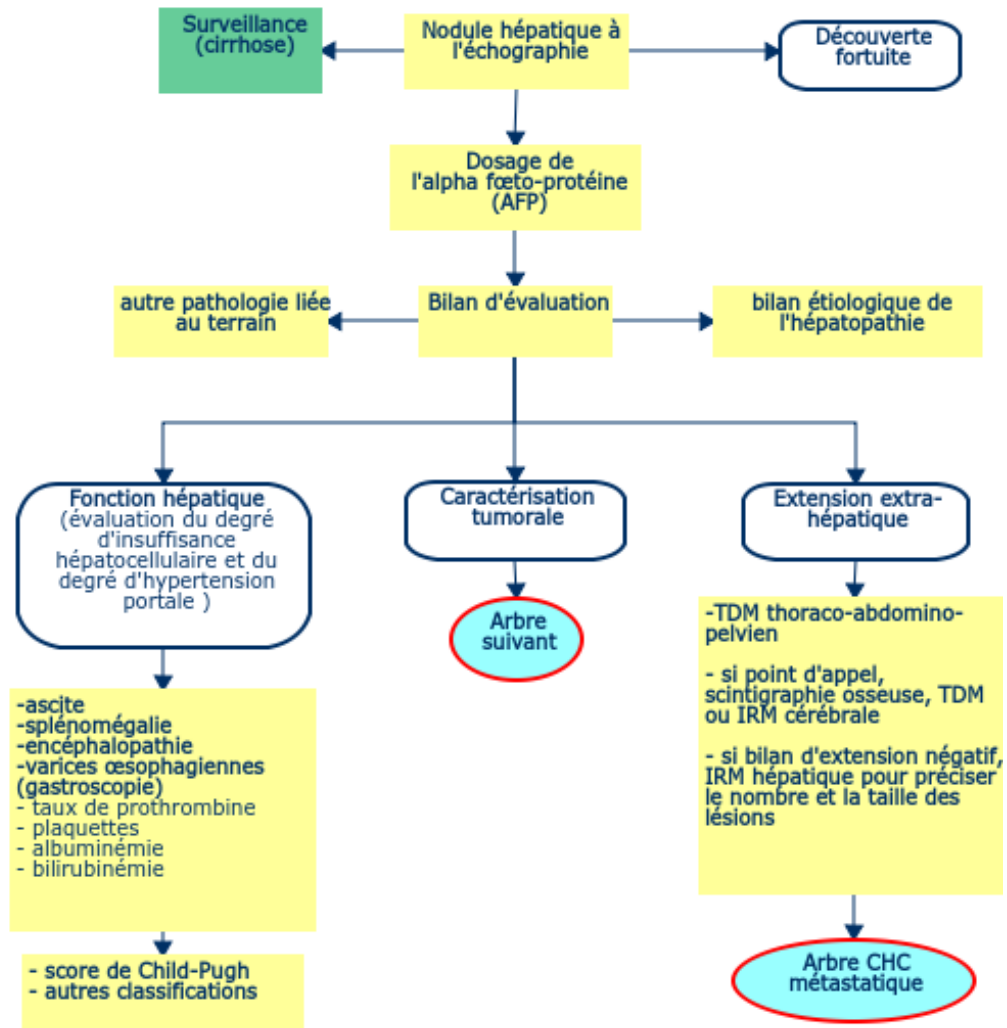
- Ce référentiel concerne le Carcinome Hépatocellulaire (CHC).
- Le CHC se développe le plus souvent sur une hépatopathie chronique sous-jacente, cirrhose le plus souvent. Sa gravité tient aux caractéristiques de la tumeur elle-même et au terrain sur lequel elle se développe, la cirrhose, qui peut se compliquer d'hypertension portale et d'insuffisance hépatocellulaire.
- Pour ces raisons, la prise en charge du CHC développé sur foie sain est traitée dans un arbre décisionnel indépendant, et, de fait, l'essentiel du référentiel se rapporte à la survenue beaucoup plus fréquente du CHC développé sur un foie d'hépatopathie chronique.
- Les décisions thérapeutiques doivent tenir compte du terrain sous-jacent, qui impacte les possibilités de traitement envisageables ; en conséquence, et de façon systématique, tout dossier de CHC doit être discuté en RCP en vue d'une décision thérapeutique en présence de spécialistes ayant des compétences dans la prise en charge des maladies du foie. La possibilité d'un traitement à visée curative (transplantation, résection, destruction percutanée par radiofréquence ou radiothérapie stéréotaxique) doit être évaluée systématiquement en l'absence de contre-indication locale ou générale. L'avis d'une RCP de recours spécifique aux tumeurs hépatiques doit être pris en considération quand plusieurs options thérapeutiques sont possibles.
- Le dossier doit également repasser en RCP au terme de chacune des différentes phases de traitement du CHC afin d'en évaluer la réponse et de définir les éventuelles nouvelles options thérapeutiques envisageables au vu de la réponse thérapeutique obtenue.

## 2. Dépistage

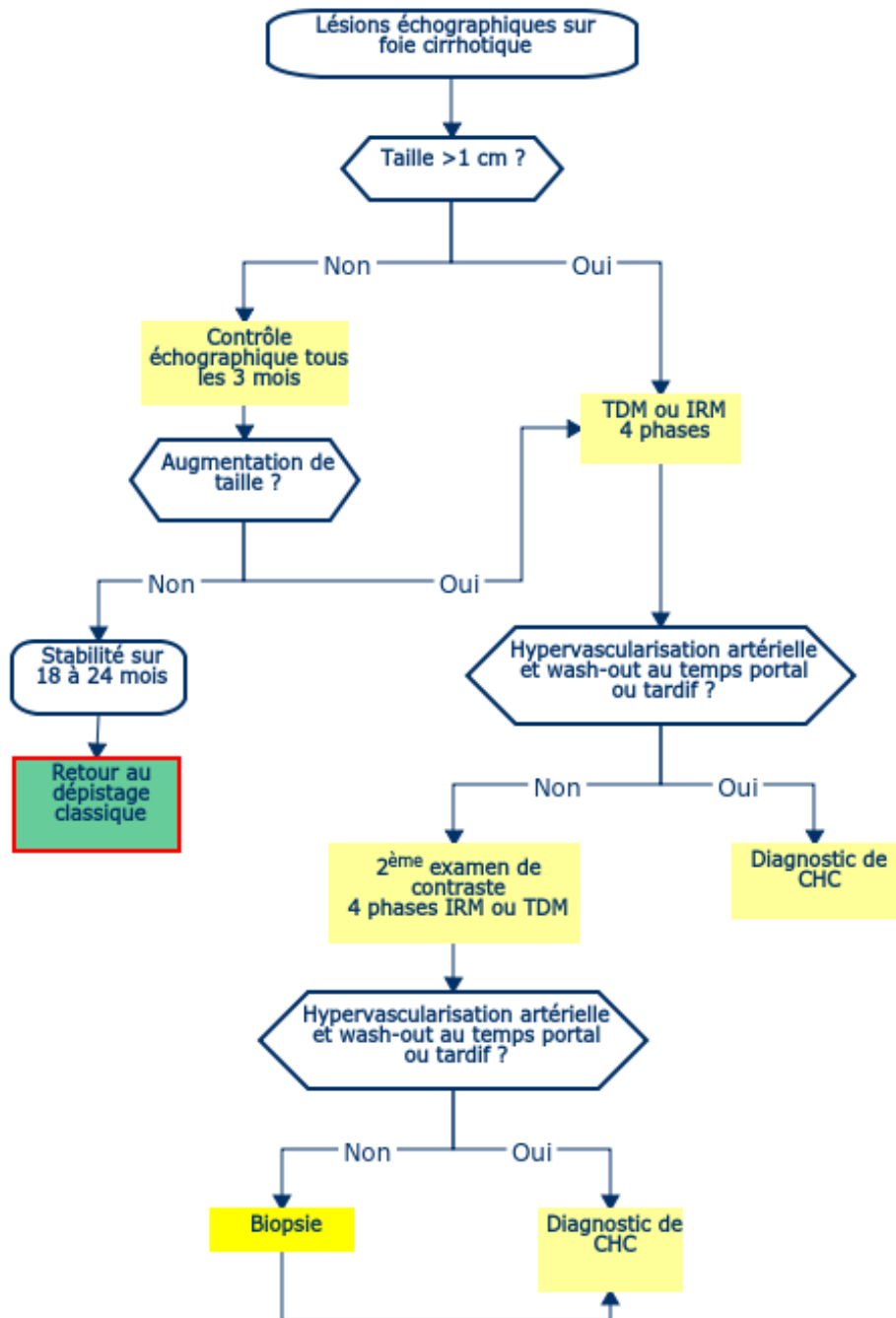
### 2.1. Recommandations

- **Echographie hépatique motivée et dosage de l'alpha-fœto-protéine (AFP) :**
  - chez tous les porteurs d'une cirrhose
  - quelle que soit l'étiologie
  - tous les 6 mois
  - en l'absence de cirrhose, chez les patients porteurs d'une hépatite virale chronique à VHB quel que soit le stade de fibrose ; chez les porteurs chroniques du VHB ayant un antécédent familial de cancer primitif du foie ; chez les porteurs d'une hépatite chronique à VHC au stade de fibrose avancée (F3)
  - à poursuivre après extinction de la charge virale B et après guérison virologique du VHC.

### 3. Bilan initial



#### 3.1. Caractérisation tumorale : critères de Barcelone (AASLD 2011- EASL 2012 modifiés)



- Les critères radiologiques de Barcelone ne sont applicables que si l'existence d'une cirrhose est certaine et si la qualité des examens radiologiques est suffisante. Les examens d'imagerie doivent comporter une phase sans injection, un temps artériel, un temps portal et un temps tardif. Si tous les critères diagnostiques ne sont pas réunis, une biopsie reste indispensable.
- L'examen d'imagerie dynamique initial peut être indifféremment l'IRM ou la TDM pour établir le diagnostic. Une IRM hépatique est indispensable pour préciser l'extension intrahépatique si un traitement à visée curative est envisageable.

En l'absence des 2 critères diagnostiques du CHC (hypervascularisation au temps artériel

et lavage au temps portal), le second examen d'imagerie dynamique est indispensable (sauf contre-indication) avant d'envisager la ponction biopsie dirigée.

- En cas de biopsie, un prélèvement du foie non tumoral est indiqué. En l'absence de biopsie, une évaluation de la fibrose hépatique par une méthode non invasive (élastométrie ou tests biochimiques) peut être proposée.
- En cas de biopsie non contributive, une nouvelle biopsie reste recommandée (à discuter au cas par cas).
- En cas de doute diagnostique persistant après l'imagerie pour une petite tumeur, une résection chirurgicale à visée diagnostique et thérapeutique peut se discuter en remplacement de la biopsie.
- L'échographie avec injection de produit de contraste n'a pas une spécificité suffisante et n'a pas de place diagnostique dans le CHC.
- Le PET-Scan au 18-FDG n'est pas validé et n'a pas d'indication dans le CHC.

## 4. Anatomopathologie

- Les **facteurs histopronostiques** du carcinome hépatocellulaire sont :
    - **macroscopiques** : présence d'une capsule complète<sup>[1]</sup>, non envahie<sup>[1]</sup>, lésion unique de petite taille, sans envahissement des gros vaisseaux.
    - **microscopiques** : tumeur bien différenciée, sans invasion micro-vasculaire<sup>[1]</sup>
1. ↑ <sup>1,0</sup>, <sup>1,1</sup> et <sup>1,2</sup> Critères = obtenus sur pièce opératoire  
Le facteur pronostique essentiel reste le terrain.
- Le taux d'AFP a une valeur prédictive de la différenciation cellulaire tumorale et de l'invasion vasculaire ; à ce titre, un taux supérieur à 1000 ng/mL a une valeur pronostique défavorable.
  - Le **carcinome fibro-lamellaire** se distingue sur le plan anatomopathologique. Son meilleur pronostic est lié au terrain plus favorable (sujet plus jeune, foie non cirrhotique) sur lequel il se développe habituellement.
  - Les **formes indifférenciées et les formes mixtes** associant carcinome hépatocellulaire et cholangiocarcinome sont de plus mauvais pronostics (marquage CK-19 positif).
  - L'immunomarquage par HSP70 glypican 3 et glutamine synthétase en cas de doute diagnostique sur un carcinome hépatocellulaire est recommandé.

## 5. Informations minimales pour présenter un dossier de carcinome hépatocellulaire en RCP

- Données sociodémographiques.
- Comorbidités, évaluation de l'hypertension portale (plaquettes ; endoscopie digestive haute ; gradient portosushépatique si disponible).

- Etiologie de la cirrhose, sevrage alcool.
- Index OMS.
- Score de **Child-Pugh** (et score de MELD si une transplantation hépatique est envisagée).
- Résultats et iconographie de l'ensemble des examens d'imagerie disponibles et en particulier de l'imagerie diagnostique initiale avant tout traitement.
- Anatomopathologie du foie tumoral et non tumoral (si disponible).
- Dosage de l'AFP.
- Lors d'une présentation en RCP, il est nécessaire :
  - d'avoir évalué l'état et la fonction du foie non tumoral
  - d'avoir la certitude (ou au moins une forte probabilité) du diagnostic de CHC
  - d'avoir évalué l'extension tumorale
  - d'avoir recherché les signes de mauvais pronostic : extension vasculaire locale ; forme infiltrante de la tumeur ; AFP > 1000 ng/mL ou évolution rapide (critères d'imagerie et AFP).

## 6. Classifications

### 6.1. Score de Child-Pugh

Points par critère	1	2	3	Grade
Encéphalopathie	0	confusion	coma	<b>Grade A : 5-6 points</b> <b>Grade B : 7-9 points</b> <b>Grade C : 10-15 points</b>
Ascite	0	discrète	abondante	
Albuminémie (g/L)	>35	28-35	<28	
Bilirubinémie (mg/L)	<20	20-30	>30	
Taux de prothrombine (%)	>50	40-50	<40	

### 6.2. Stades BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer)

STADE	OMS	Morphologie tumorale	Fonction hépatique	
Stades précoces	A1	0	Unique, <5 cm	Pas d'HTP, bili N
	A2	0	Unique, <5 cm	HTP, bili N
	A3	0	Unique, <5 cm	HTP, hyperbilirubinémie
	A4	0	3 lésions, <3 cm	Child-Pugh A-B
Stade intermédiaire	B	0	Multinodulaire	Child-Pugh A-B
Stade évolué	C	1-2	Invasion vasculaire, métastases	Child-Pugh A-B
Stade terminal	D	3-4	Indifférente	Child-Pugh C

Stades A et B : tous les critères doivent être remplis ; Stades C et D : un seul critère suffit .

### 6.3. Score de MELD

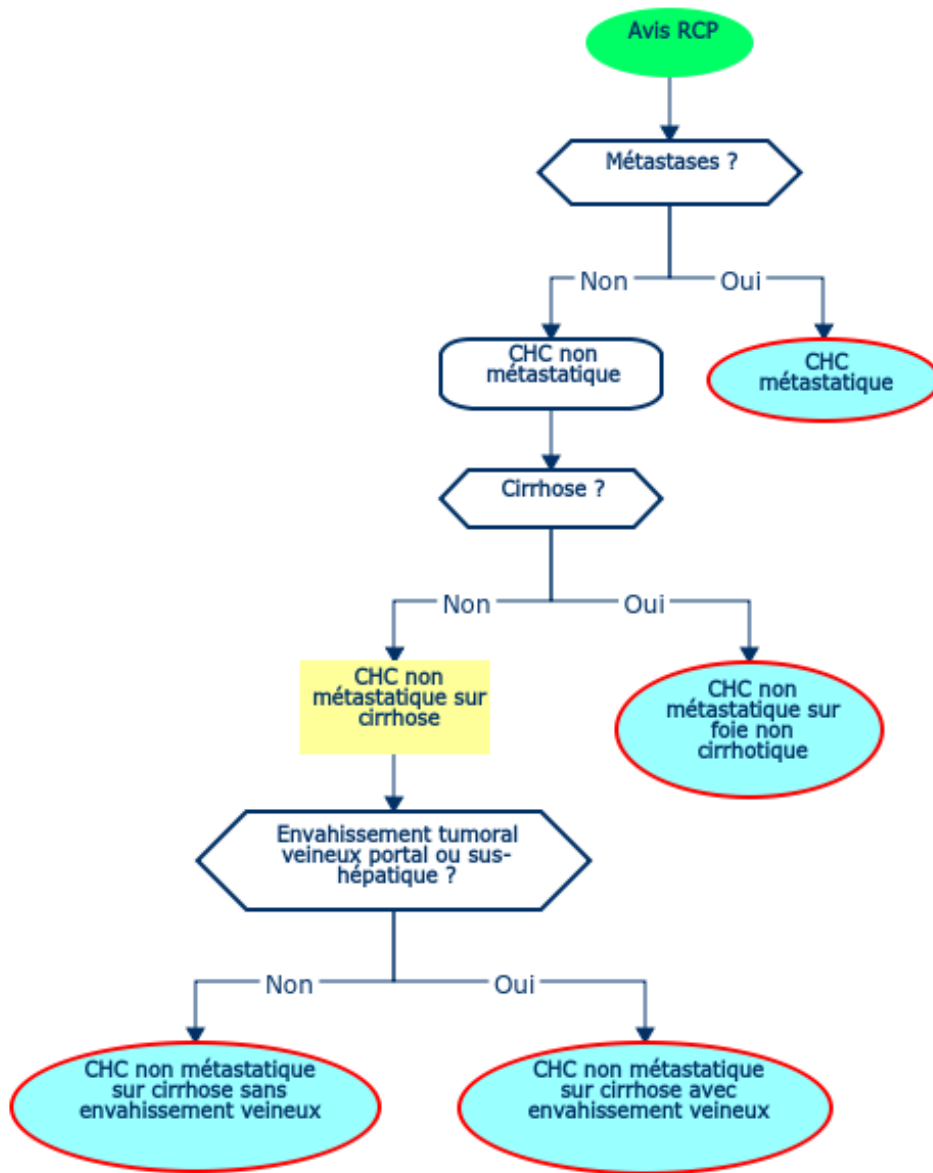
- Formule :
  - MELD Score =  $(0,957 \times \ln(\text{Créatinine}) + 0,378 \times \ln(\text{Bilirubine}) + 1,120 \times \ln(\text{INR}) + 0,643) \times 10$
- Site de calcul : <http://www.mdcalc.com/meld-score-model-for-end-stage-liver-disease-12-and-older/>

## 6.4. Score AFP

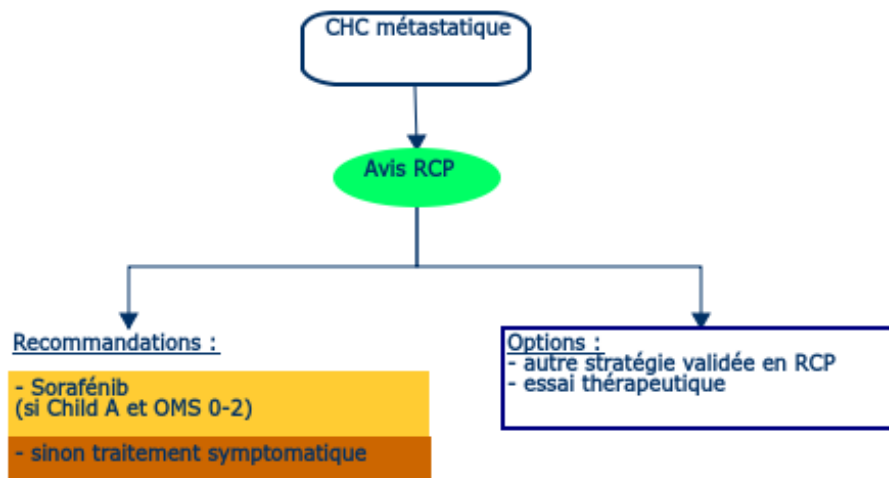
Critères	Points
<b>Diamètre (cm)</b>	
≤ 3	0
3-6	1
>6	4
<b>Nombre de nodules</b>	
1-3	0
≥ 4	2
<b>AFP (µg/L)</b>	
≤ 100	0
100-1000	2
>1000	3

- Le score AFP utilisé par l'Agence de Biomédecine limite la taille maximale d'un nodule à 5 cm et non 6 cm.
- L'indication d'une transplantation hépatique ne peut être proposée que si le score AFP est inférieur ou égal à 2.
- Si le score est >2, une greffe hépatique pourra être envisagée si le score redevient ≤ 2 après le traitement du CHC (downstaging), ou dans des conditions très spécifiques (greffon hors tour).

## 7. Stratégie thérapeutique



## 8. Carcinome hépatocellulaire métastatique (BCLC stade C)

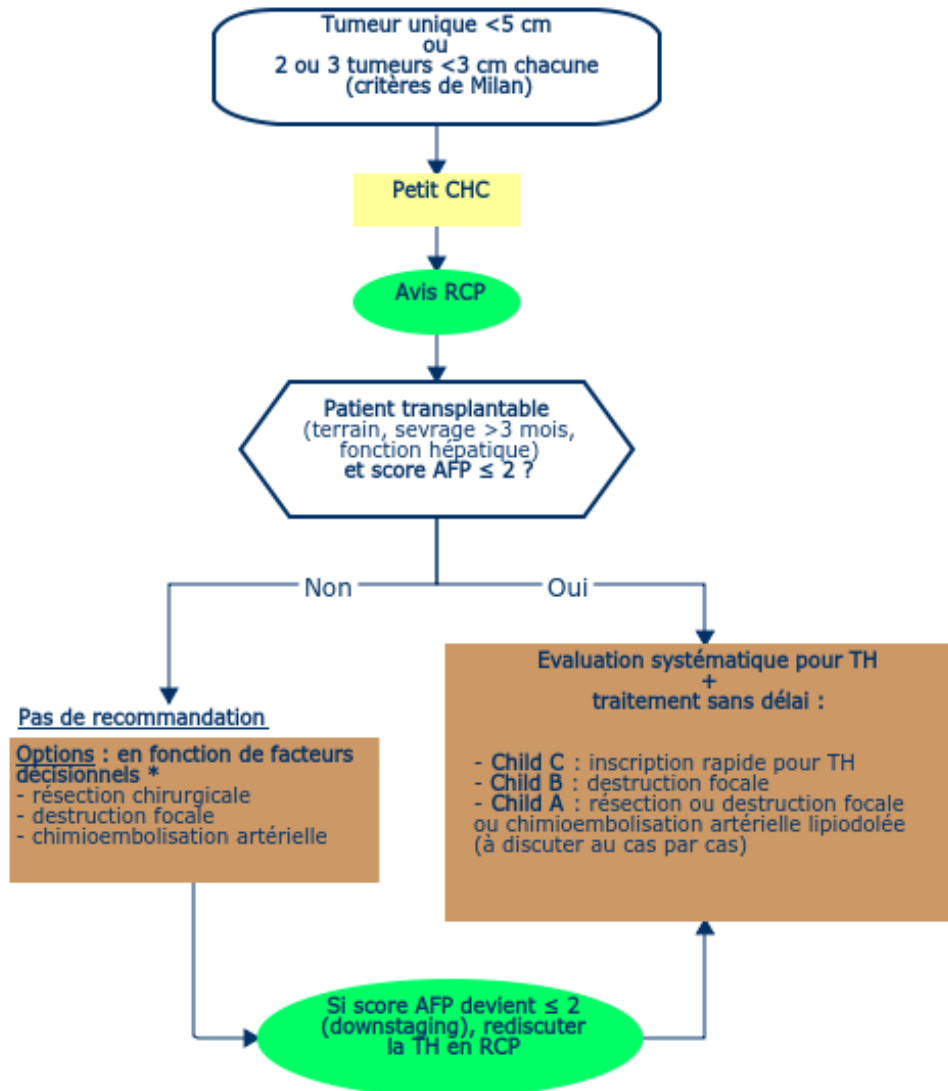


## 9. Carcinome hépatocellulaire sur cirrhose

On distingue 3 situations dans les CHC sur cirrhose :

- **Petit CHC** (sans métastase, sans envahissement veineux)
- **CHC évolué** (sans métastase, sans envahissement veineux)
- **CHC avec envahissement veineux** (sans métastase).

### 9.1. Petit CHC (absence de métastase, sans envahissement veineux)



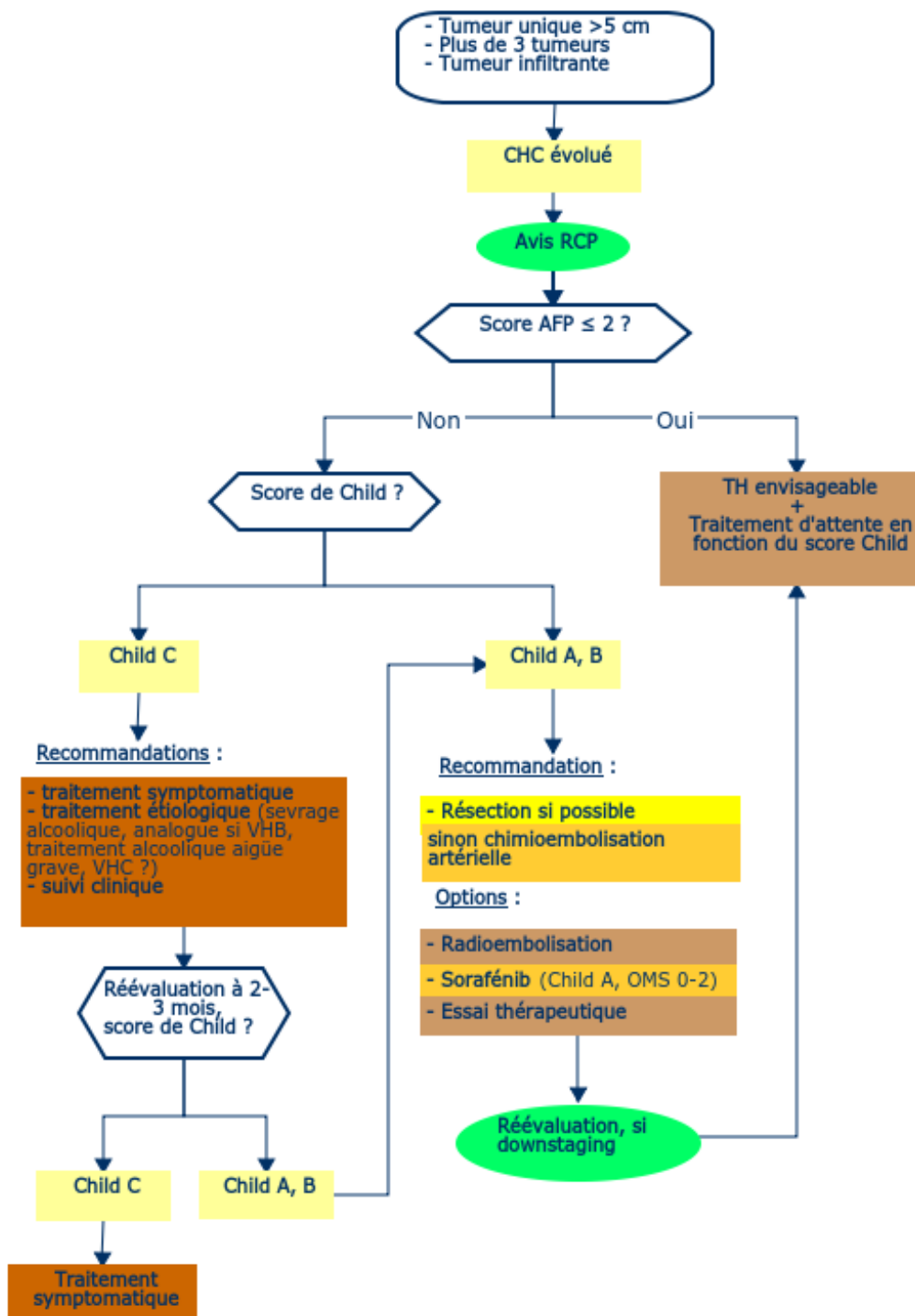
\* **Facteurs décisionnels** : opérabilité du patient, nombre de tumeurs, taille et siège de la ou des tumeurs, hypertension portale, fonction hépatique (clairance au vert d'indocyanine), activité de la cirrhose transaminases (Si Child B, HTP, bilirubine >10 mg/L, lésion <3 cm profonde : traitement percutané > résection)

- Pour les patients éligibles à une transplantation hépatique, le moment de l'inscription sur la liste est à discuter en RCP.
- Une évaluation pour la transplantation doit être systématique mais ne doit pas différer un traitement lorsqu'il est possible.
- Le traitement de référence pour la destruction focale est la radiofréquence. L'alcoolisation percutanée n'est plus recommandée. La radiothérapie stéréotaxique (CYBERKNIFE®), si elle est disponible, peut être proposée en alternative à la radiofréquence.

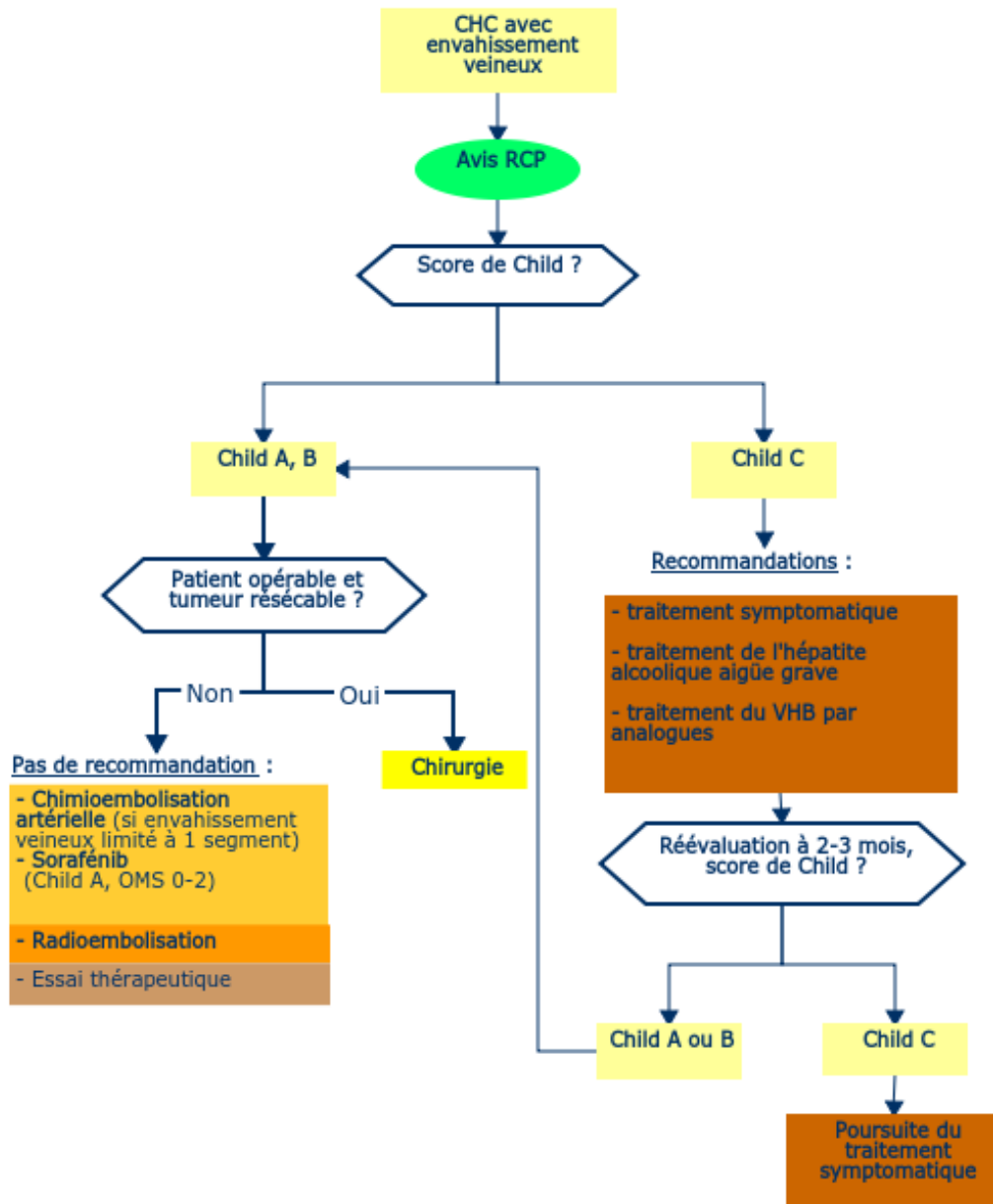


- Le traitement du CHC ne doit pas occulter le traitement curatif et/ou préventif des autres complications de la cirrhose et le traitement étiologique de l'hépatopathie lorsque disponible. L'indication d'un traitement anti-VHC par les nouveaux anti-viraux directs doit être évaluée en RCP spécifique.

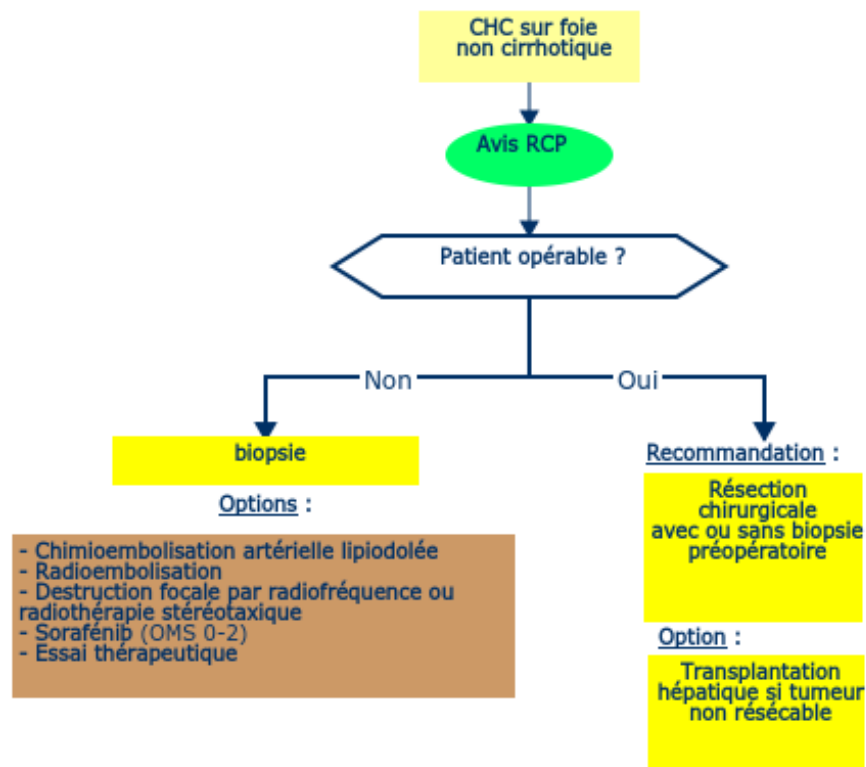
## 9.2. CHC évolué (absence de métastase, sans envahissement veineux)



## 9.3. CHC sur cirrhose avec envahissement veineux (sans métastase)



## 10. Carcinome hépatocellulaire sur foie non cirrhotique



## 11. Traitement adjuvant

- Après traitement à visée curative, un traitement adjuvant doit être discuté dans le cadre de protocoles thérapeutiques.
- Aucun traitement adjuvant n'a fait preuve de son efficacité.
- La prise en charge de l'hépatopathie pourrait améliorer le pronostic et réduire le risque de récurrence.

## 12. Surveillance

- **La surveillance après traitement du CHC doit faire appel aux critères radiologiques d'évaluation de la réponse adaptés au traitement mis en œuvre et doit faire l'objet d'une nouvelle discussion en RCP.**
- **Après transplantation hépatique :**
  - Suivre les recommandations du centre de transplantation.
- **Après traitement à visée curative :**
  - Surveillance pulmonaire (TDM) si possibilité de traitement curatif ou de traitement par sorafénib en cas de découverte de métastase.
- **Après résection chirurgicale :**
  - Examen clinique, AFP et imagerie (TDM ou IRM) tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois.
- **Après traitement percutané :**
  - IRM 6 à 8 semaines puis tous les 3 mois pendant 1 an.
- **Après radioembolisation ou radiothérapie stéréotaxique :**
  - IRM à 3 mois puis tous les 3 à 6 mois évaluée selon les critères mRecist.

- **Après chimioembolisation artérielle :**
  - TDM sans injection couplée à une IRM avec injection à 1 mois (critères mRecist).
  - L'utilisation de nouveaux scores d'évaluation de la réponse à la chimioembolisation (score ART, score ABCR) peut constituer une aide à la décision de poursuivre ou d'interrompre le traitement (avis RCP).
- **En cours de traitement par sorafénib :**
  - Surveillance biologique mensuelle.
  - Examen d'imagerie tous les 2 à 3 mois (scanner thoraco-abdomino-pelvien ou IRM hépatique et TDM thoracique).
- **Sous traitement symptomatique :**
  - Surveillance clinique et biologique à la demande.
  - Poursuite du traitement selon tolérance et évolution.

## 13. Essais cliniques

- Les praticiens sont invités à prendre contact avec le coordonnateur régional du référentiel, la RCP de recours CHC ou leur CHU de référence pour prendre connaissance des essais cliniques disponibles.

## 14. Bibliographie

- Barbare JC *et al.*  
Recommandations de la Fédération Française de Cancérologie Digestive : Carcinome hépatocellulaire.  
*Hépto-Gastro. 2005;12:347-352.*
- Bruix J, Sherman M ; American Association for the Study of Liver Diseases.  
Management of Hepatocellular Carcinoma : An update  
*Hepatology. 2011 ; 53:1020-2.*
- Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ *et al.*  
Recommandations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma : an international consensus conference report.  
*Lancet Oncol 2012 ; 13:e11-22.*
- Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T , Pessione F *et al.*  
Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including  $\alpha$ -fetoprotein improves the performance of Milan criteria.  
*Gastroenterology. 2012 ;143:986-94.e3; quiz e14-5*
- EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines : Management of Hepatocellular Carcinoma  
*J Hepatol 2012;56:908-943*
- Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P *et al.*  
Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma.  
*N Engl J Med. 2008;359:378-90*

- Marrero JA.  
Staging systems for hepatocellular carcinoma : should we all use the BCLC system?  
*J Hepatol.* 2006;44:630-2.
- [Recommandations du groupe PRODIGE AFEF pour l'utilisation du sorafenib \(Nexavar\) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire \(29 septembre 2007\)](#)
- Sieghart W, Hucke F, Pinter M, Graziadei I *et al.*  
The ART of decision making: retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma.  
*Hepatology.* 2013 ;57:2261-73
- Thésaurus national de la cancérologie digestive.  
[Chapitre 7 : carcinome hépatocellulaire \(cancer primitif du foie\) - MAJ du 09/05/2014.](#)
- Huertas A, Baumann AS, Saunier-Kubs F, Salleron J *et al*  
Stereotactic body radiation therapy as an ablative treatment for inoperable hepatocellular carcinoma  
*Radiother Oncol.* 2015; 115 : 211-216