

TRAITEMENT DES CARCINOMES HÉPATOCELLULAIRES À UN STADE INTERMÉDIAIRE OU AVANCÉ

D. VAN DAELE (1), J. BELAICHE (2), J. DELWAIDE (2), P. PIRONT (2), A. DE ROOVER (3), O. DETRY (3), P. HONORÉ (3), M. POLUS (2)

RÉSUMÉ : Le carcinome hépatocellulaire se développe dans plus de 90% des cas sur un foie cirrhotique. Le pronostic dépend de la taille, du nombre et de l'extension des lésions ainsi que de la sévérité de l'hépatopathie sous-jacente. La classification de Barcelone intègre ces différents facteurs et aide le clinicien dans la décision thérapeutique. Certains patients (environ 25 %) présentent une affection au stade précoce et peuvent bénéficier de thérapeutiques à visée curative (transplantation, résection, destruction par radiofréquence). Les patients présentant un carcinome hépatocellulaire au stade intermédiaire peuvent bénéficier d'une chimioembolisation lipiodolée qui confère un avantage significatif en termes de survie par rapport au placebo. Aucune chimiothérapie conventionnelle n'a, par contre, démontré de bénéfice. Pour les patients présentant un carcinome hépatocellulaire au stade avancé, le sorafénib, un inhibiteur multi-kinase administré par voie orale, est le premier traitement systémique ayant démontré un bénéfice en survie sans progression, malgré l'absence de réponse tumorale. Il est indiqué dans un groupe sélectionné de malades. Son profil de tolérance est particulièrement favorable. Dans le futur, la combinaison des différentes modalités thérapeutiques chirurgicales et médicamenteuses devra être évaluée dans des essais cliniques.

MOTS-CLÉS : Carcinome hépatocellulaire - Barcelona Clinic Liver Cancer Classification - Chimioembolisation - Sorafénib

TREATMENT OF (UNRESECTABLE) HEPATOCELLULAR CARCINOMA AT AN INTERMEDIATE OR ADVANCED STAGE

SUMMARY : Hepatocellular carcinoma is the main primitive tumor of the liver. It occurs in the setting of liver cirrhosis in more than 90% of the cases in developing countries. The prognosis depends on the size, number and extension of the tumor as well as on the severity of the underlying liver disease. The Barcelona Clinic Classification takes into account these different parameters and helps the clinician in the therapeutic decision. Some patients (around 25%) are amenable to therapy with a curative intent (liver transplantation, resection, destruction by radiofrequency). In patients with hepatocellular carcinoma at an intermediate stage, lipiodolized chemoembolization gives a survival advantage in comparison with placebo. No conventional regimen of chemotherapy has a proven survival benefit. In patients with a hepatocellular carcinoma at an advanced stage, sorafenib, an oral multi-targeted kinase inhibitor, is the first compound to demonstrate a significant effect on survival free of disease progression in a selected group of patients. Its toxicity profile is particularly favourable. Combination of surgical and medical therapies should be properly evaluated in clinical trials in the near future.

KEYWORDS : Hepatocellular carcinoma - Barcelona Clinic Liver Cancer Classification - Chemoembolization - Sorafenib

INTRODUCTION

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la tumeur primitive du foie de loin la plus fréquente, représentant 5% des cas de cancer dans le monde. Son incidence constitue un problème majeur de santé publique, particulièrement en Afrique et en Asie. Il est responsable de 500.000 décès par an dans le monde (1).

Le CHC survient dans 90% des cas sur un foie cirrhotique. Le risque de développer un CHC chez le patient cirrhotique est estimé entre 1 et 3% par an. Dans les pays en voie de développement, le CHC est étroitement associé à l'endémie du virus de l'hépatite B (2, 3). Aux Etats-Unis et en Europe, le CHC est essentiellement associé aux trois principales étiologies de la cirrhose, à savoir l'alcool, le virus C et la stéatohépatite non alcoolique (4, 5). Dans ces régions, l'incidence du CHC a augmenté au cours des 20 dernières années en raison, d'une part, de l'accroissement

de la prévalence du virus C au cours des dernières décennies et, d'autre part, en raison du dépistage systématique par échographie et de la survie prolongée des patients cirrhotiques (6) grâce au meilleur contrôle des complications et de la maladie virale (7). Il est possible que l'augmentation de la prévalence de la stéatohépatite non alcoolique entraîne, dans le futur, une nouvelle progression de l'incidence du CHC.

Le pronostic et l'approche thérapeutique doivent être considérés en tenant compte de la coexistence des deux processus pathologiques, la cirrhose et le degré d'extension du CHC (8). Plusieurs systèmes de classification ont été développés (9). Parmi ceux-ci, celui de la Barcelona Clinic for Liver Cancer (BCLC) (10) (Tableau I) permet, d'une part, une stadification pronostique validée prospectivement (11) (Tableau II), d'autre part, le choix des options thérapeutiques les mieux adaptées en fonction du stade. Le stade est défini en prenant en compte, à la fois, l'état général du patient (le statut de performance OMS), les caractéristiques tumorales (taille, nombre, invasion vasculaire et métastases éventuelles) et la sévérité de la cirrhose selon la classification de Child-Pugh.

(1) Service de Gastro-Entérologie, HIS, Bruxelles.

(2) Service de Gastro-Entérologie, CHU de Liège.

(3) Service de Chirurgie Abdominale et de Transplantation, CHU de Liège.

TABLEAU I. CLASSIFICATION DU BCLC POUR LE CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE (10)

Stade BCLC	OMS	Stade Tumoral	Stade Okuda	Fonction hépatique
Stade A : CHC précoce A1	0	Unique, 5 cm	I	pas d'hypertension portale/ bilirubine normale
A2	0	Unique, 5 cm	I	hypertension portale/ bilirubine normale
A3	0	Unique, 5 cm	I	hypertension portale/ bilirubine anormale
A4	0	3 tumeurs , 3 cm	I-II	Child-Pugh A-B
Stade B: CHC intermédiaire	0	Large multinodulaire	I-II	Child-Pugh A-B
Stade C: CHC avancé*	1-2	Invasion vasculaire ou extension extra-hépatique	I-II	Child-Pugh A-B
Stade D: CHC terminal**	3-4		Any III	Child-Pugh C

Stades A et B : tous les critères remplis.
 Stade C : au moins un critère; *OMS 1-2 ou invasion vasculaire invasion/extension extra-hépatique.
 Stade D : au moins un critère; **OMS 3-4 ou Okuda stade III/Child-Pugh C.

TABLEAU II. SURVIE ACTUELLE (%) EN FONCTION DE LA CLASSIFICATION DU BCLC (14)

	1 an	3 ans	5 ans
Stade A (précoce)	85	70	50-70
Stade B (intermédiaire)	80	50	16
Stade C (avancé)	29	8	0
Stade D (terminal)	10	0	0

Les stades A, précoces, sont considérés pour les traitements à visée curative, les stades D, terminaux, pour les traitements symptomatiques palliatifs, les stades intermédiaires B et avancés C, pour la chimioembolisation et les traitements systémiques évaluant de nouveaux agents (Tableau III).

TABLEAU III. ALGORITHME THÉRAPEUTIQUE EN FONCTION DE LA CLASSIFICATION DU BCLC (10). DIAGNOSTIC DE CHC

	Stade A	B/C	D
Précoce < 3 cm absence d'HTP	nodule solitaire <5 cm ou 2 à 3 < 3 cm Child A ou B	Intermédiaire/ avancé > 5 cm multi nodulaire Child A/B	
Réséction/ Radio- fréquence	Transplantation	Chimio embolisation Sorafénib	Soins Palliatifs
Traitements curatifs		Nouveaux agents/ Essais Cliniques	

L'objectif de cette revue est de préciser, en fonction des données actuelles, les indications respectives, les limites et les nouvelles perspectives de traitement dans les CHC, plus particulièrement ceux intermédiaires et avancés.

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES EN FONCTION DE LA STADIFICATION

STADES A, PRÉCOCES

Le stade A de la BCLC correspond à la présence d'un carcinome hépatocellulaire d'une taille inférieure à 5 cm ou comprenant au maximum 3 nodules d'une taille inférieure à 3 cm, chez un patient en bon état général (Tableau I). Cette situation concerne environ 25% des malades (12).

Lorsqu'elle est possible, la transplantation hépatique est le traitement de premier choix. Elle permet, en effet, la meilleure survie, soit 70% à 5 ans (soit un pourcentage similaire aux résultats de la transplantation sans carcinome hépatocellulaire) (12, 14, 16-18), avec des taux de récurrences inférieurs à 15% (12, 14, 16-18). Elle permet également de traiter la cirrhose sous-jacente. Le score de MELD, actuellement utilisé par Eurotransplant pour déterminer la priorité des candidats sur la liste de transplantation, accorde une place prioritaire aux patients souffrant de CHC, ce qui permet de minimiser le délai d'attente pour ces patients. L'extension des critères de transplantation reste débattue.

Pour les patients non candidats à une transplantation, une résection chirurgicale ou une destruction par radiofréquence ou par alcoolisation peuvent être envisagées (13). La résection est réservée au CHC unique ≤ 5 cm de diamètre sur cirrhose compensée sans hypertension portale. Le taux de survie est de 70% (12, 14). La radiofréquence est conseillée essentiellement pour les lésions de moins de 3 cm. Au-delà, le taux de récurrence locale augmente significativement au niveau du site de radiofréquence. La destruction par alcoolisation n'est actuellement utilisée que lorsque qu'une radiofréquence n'est pas envisageable (par exemple, en raison d'une proximité anatomique avec les voies biliaires ou certains axes vasculaires). La cirrhose sous-jacente et le caractère multifocal du CHC rendent compte des limites de ces techniques ablatives, avec des taux de récurrence à 3 ans de 30 à 60% (12, 14, 15).

Aucun traitement adjuvant n'a fait la preuve de son efficacité et ne peut être recommandé en dehors d'un essai clinique. Un essai préliminaire, datant de 1999, évoquait l'intérêt de l'injection intra-artérielle hépatique de lipiodol radioactif (Lipiodol[®]) (19). Cette stratégie n'est néanmoins pas entrée dans la pratique courante. L'éradication du virus C par interféron et ribavirine semble, par contre, apporter un bénéfice en termes de survie et/ou de récurrence en cas de CHC sur cirrhose virale C (20, 21).

STADES D, TERMINAUX

Le stade est considéré comme terminal chez les patients en mauvais état général, porteur à la fois d'une tumeur volumineuse et d'une cirrhose décompensée. Ces malades ont une survie à 6 mois inférieure à 5% (22). Aucun traitement n'est susceptible d'améliorer leur pronostic. Ils ne peuvent être traités que de façon palliative.

STADES C ET B, INTERMÉDIAIRES ET AVANCÉS

Le stade intermédiaire regroupe les patients présentant un CHC multifocal, ou trop volumineux pour pouvoir bénéficier d'une thérapeutique à visée curative. Le stade avancé regroupe les patients présentant un CHC avec invasion macrovasculaire (d'une branche porte ou d'une veine sus-hépatique) ou un CHC métastatique.

Ces stades représentent près de 60% des patients au moment du diagnostic du CHC. Il s'agit d'un groupe très hétérogène, constitué de malades qui diffèrent par l'extension du CHC et la sévérité de la cirrhose sous-jacente.

SURVIE ET FACTEURS PRONOSTIQUES

Les données sont issues de l'analyse des groupes contrôles des études randomisées évaluant les traitements par chimioembolisation, hormonothérapie et chimiothérapie (14, 23, 24). Le taux de survie actuarielle à 1 an et 2 ans variait de 10 à 72% et de 8 à 50% respectivement, témoignant de la grande hétérogénéité des patients inclus dans ces études. Dans la série rapportée par Llovet et Beaugrand (14), la survie actuarielle du groupe contrôle (102 malades) à 1, 2 et 3 ans était de 54%, 40% et 28% respectivement. Dans cette série, les facteurs identifiés de mauvais pronostic étaient le niveau de performance OMS, les signes d'invasion vasculaire radiologique et la présence de métastases. Il n'est pas fait état, dans ce travail, de la sévérité de la cirrhose.

Deux groupes de patients ont pu être identifiés à partir de ces facteurs pronostiques : le premier groupe, de bon pronostic, où aucun des facteurs péjoratifs n'était présent avec une survie actuarielle à 1, 2 et 3 ans de 80%, 65% et 50%, respectivement; le second groupe, de mauvais pronostic, caractérisé par la présence d'au moins un des facteurs péjoratifs et dont la survie actuarielle chutait à 29%, 16% et 8% respectivement.

Les taux de survie actuarielle en fonction de la classification BCLC sont donnés dans le tableau II. Dans les études les plus récentes concernant la chimiothérapie, la médiane de survie variait de 6,8 mois à 8,6 mois (25, 26) et, dans le bras contrôle du traitement par sorafénib (essai SHARP), elle était de 8 mois (27). Il est important d'avoir présentes à l'esprit toutes ces données pour interpréter les résultats des nouveaux essais cliniques.

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES DISPONIBLES

LA CHIMIOEMBOLISATION LIPIODOLÉE (CEL)

Elle consiste en l'administration intra-artérielle hépatique d'un agent cytotoxique associé à un agent vaso-occlusif, l'embolisation intra-artérielle isolée n'apportant pas d'avantage en termes de survie (14).

La CEL a été évaluée dans 7 études contrôlées randomisées avec un bras d'observation seul ou comportant un traitement inefficace (28-34). L'agent cytotoxique utilisé était généralement l'adriamycine ou le cisplatine (30-34). Une réponse partielle était observée dans 15 à 55% des cas avec un avantage significatif sur la progression tumorale. Une amélioration de la survie

n'a cependant été observée que dans 2 études (32, 33) où seuls les patients avec cirrhose d'origine virale et fonction hépatique conservée ont été inclus.

La méta-analyse de ces études, publiée en 2003 par Llovet et Bruise (35), montre un avantage en survie pour la chimioembolisation : la survie à 2 ans pour le groupe traité était de 41% contre 27% pour le groupe contrôle. L'intérêt de la CEL chez les malades atteints de CHC sur cirrhose alcoolique reste controversé, d'autant plus que les résultats de l'essai FFCD 9402 montre une absence de gain en termes de survie (36).

Aucune étude n'a évalué la fréquence optimale de la chimioembolisation. La CEL répétée toutes les 8 semaines a été responsable dans l'essai de la FFCD de toxicités et de décès par insuffisance hépatocellulaire (36). Il est actuellement recommandé après une première CEL d'évaluer la réponse après 8 semaines et de répéter la procédure en cas de réponse très partielle et, par la suite, chez les seuls répondeurs.

Au total, la CEL est indiquée chez les malades souffrant d'un CHC de stade intermédiaire (stade B) et présentant une fonction hépatocellulaire conservée (Child-Pugh A, ou B avec un faible score), sans thrombose de la veine porte.

LIPIOCIS®

Deux études randomisées sont en faveur de l'efficacité du Lipiocis® en cas de thrombose portale (37,38). Cette technique est réalisable dans des services spécialisés et nécessite une hospitalisation en chambre plombée durant 7 jours, soit le temps d'élimination de l'I131.

YTTRIUM90

Il s'agit d'une nouvelle option thérapeutique qui consiste en une injection intra-artérielle hépatique de microsphères imprégnées d'yttrium90 (brachythérapie) (39). Cette technique, en cours d'évaluation, a été approuvée aux Etats-Unis dans l'indication du CHC avec thrombose porte.

SORAFÉNIB

Cet inhibiteur multi-kinase (Nexavar®) a fait récemment la preuve d'une efficacité statistiquement significative pour ralentir la progression de la maladie chez les malades présentant un CHC au stade intermédiaire et avancé (cfr ci-dessous). Cette thérapeutique est ainsi devenue le standard thérapeutique actuel pour les patients avec un bon état général et une cirrhose compen-

sée, lorsque les traitements à visée curative et la chimioembolisation ne sont pas indiqués.

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES DÉCEVANTES

CHIMIOTHÉRAPIE SYSTÉMIQUE

En ce qui concerne la chimiothérapie systémique, aucune drogue, ou association de drogues, n'a démontré un bénéfice en termes de survie malgré des taux de réponse tumorale de 10 à 21% (40, 42). Les médianes de survie rapportées dans les études récentes comparant l'adriamycine au nolatrexed (41) et à la combinaison cisplatine, interféron, doxorubicine et 5-fluorouracil (PIAF) (42) sont de 6 à 8 mois, sans différences significatives. L'adriamycine n'a pas démontré de bénéfice par rapport aux soins palliatifs dans une étude randomisée.

Il n'existe pas actuellement de chimiothérapie de référence pour le traitement du CHC avancé. Ce type de traitement ne doit être envisagé que dans le cadre d'essais thérapeutiques, idéalement avec de nouveaux agents.

AUTRES TRAITEMENTS

Le tamoxifène (43), les anti-androgènes (44, 45), l'interféron (46), l'octréotide (47, 48) et la combinaison tamoxifène-octréotide (49) ont été évalués dans des essais randomisés et se sont avérés inefficaces.

SORAFÉNIB, INHIBITEUR MULTI-KINASE

Cette thérapeutique ayant été tout récemment enregistrée au niveau européen (fin 2007) dans l'indication du traitement du CHC au stade avancé, un chapitre plus exhaustif lui est consacré.

Le sorafénib (Nexavar®, Bayer) est un inhibiteur multi-kinase actif au niveau de plusieurs voies de signalisation dont celles impliquées par l'activation des récepteurs VEGF («Vascular Endothelial Growth Factor») et EGF («Epidermal Growth Factor») (50). Son mode d'action dans le CHC n'est pas précisément identifié.

RÉSULTATS DES ESSAIS CLINIQUES

Une étude de phase II (51) évaluant l'effet du sorafénib à la dose de 400 mg *per os* deux fois par jour, chez 137 patients cirrhotiques Child-Pugh A (72%) ou B (28%), et porteurs d'un CHC a montré des taux de réponses de 3% et une survie médiane intéressante de 9,2 mois, contre 6 mois dans les séries historiques.

L'essai international SHARP (Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol) a inclus 602 patients randomisés en 2 groupes traités soit par sorafénib 400 mg 2 fois par jour (N=299) soit par placebo (N=303) (27). Cette étude importante a fait l'objet d'un article spécifique dans la rubrique "l'étude clinique du mois" de ce numéro (52). En résumé, les malades inclus avaient un CHC intermédiaire ou avancé, histologiquement ou cytologiquement prouvé, OMS 0-2 et Child-Pugh A. Ils n'avaient pas reçu précédemment de traitement systémique et avaient au moins une lésion mesurable; 70% présentaient un envahissement vasculaire et/ou une extension extra-hépatique. Le traitement était interrompu en cas de progression tumorale symptomatique ou d'effet indésirable jugé inacceptable. Les critères principaux de jugement étaient la survie globale et le temps jusqu'à progression symptomatique. Dans le groupe traité par sorafénib, une réponse partielle a été constatée chez 2,3% des patients et 62% n'avaient pas de progression après 4 mois (vs 42% dans le groupe placebo). Les durées de survie globale (médiane : 10,7 mois vs 7,9 mois) et de survie sans progression (5,5 mois vs 2,8 mois) étaient significativement allongées chez les malades traités. Il est important de noter que les patients inclus dans cette étude avaient un CHC de relativement bon pronostic comme en témoigne le taux de survie médiane de 8 mois dans le bras contrôle. Une analyse de sous-groupe de l'essai SHARP présentée en 2008 à l'ASCO-GI (53) montre que le traitement est plus efficace chez les patients présentant une cirrhose virale C en termes de survie globale (14,0 vs 7,9 mois) et de survie sans progression tumorale (7,6 vs 2,6 mois).

Les toxicités les plus fréquentes ont été la diarrhée (39%), un syndrome main-pied (21%), une anorexie (14%) et une alopecie (14%). Les deux effets indésirables grade 3-4 les plus fréquents dans le groupe sorafénib ont été la diarrhée (8% vs 2%) et le syndrome main-pied (8% vs < 1%).

Au total, le traitement par sorafénib, bien que n'ayant pas une action importante sur la régression tumorale, allonge de façon significative la survie globale et la survie sans progression, au prix de peu d'effets secondaires. Le sorafénib est le premier traitement médicamenteux qui démontre une efficacité dans le traitement du CHC intermédiaire et avancé. Le sorafénib peut être considéré comme le traitement de référence pour les patients Child-Pugh A qui ne sont pas candidats à un traitement à visée curative et à la chimioembolisation. Les indications d'utilisation et d'interruption du traitement doivent

respecter les critères de l'essai SHARP. Les données concernant les patients Child-Pugh B se limitent aux seules données des résultats de l'étude de phase II précédemment envisagée.

RECOMMANDATIONS D'UTILISATION DU SORAFÉNIB (54)

Le sorafénib est administré par voie orale, la dose recommandée étant de 2x400 mg par jour, administrée en dehors des repas. L'absorption est diminuée par les graisses. La demi-vie est de 24 à 48 heures. Le métabolisme hépatique (CYP3A4, UGT1 A1 et UGT1 A9) produit des métabolites actifs, et des interactions avec certains médicaments sont décrites : anti-acides, inhibiteurs de la pompe à protons, inducteurs du CYP3A4 (rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, dexaméthasone), warfarine, docétaxel, médicaments métabolisés par UGT1 A1 (irinotecan) ou UGT1 A9.

Le traitement est indiqué chez les patients présentant une cirrhose Child A. Les malades présentant les critères suivants n'ont pas été inclus dans l'essai SHARP : insuffisance coronarienne instable ou infarctus datant de moins de 6 mois, insuffisance cardiaque de stade ≥ 2 , hypertension artérielle ou trouble du rythme cardiaque non contrôlé, artériopathie sévère, infection sévère, hémorragie digestive datant de moins d'un mois.

Les critères d'interruption du traitement par sorafénib sont les mêmes que dans l'essai SHARP, à savoir l'aggravation symptomatique cliniquement significative, en particulier lorsque les critères d'indication ne sont plus remplis, et la survenue d'une toxicité jugée inacceptable. La progression radiologique ou la stabilité tumorale ne sont pas des critères d'arrêt du traitement si elles ne sont pas associées à une dégradation de l'état général ou de la cirrhose.

La pression artérielle doit être surveillée de façon hebdomadaire pendant les 6 premières semaines de traitement. Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure, une interruption temporaire d'au moins 2 semaines du sorafénib est recommandée. Il faut vérifier, avant le début du traitement, l'absence de grosses varices oesophagiennes et instituer un traitement préventif de la rupture en cas de varices oesophagiennes de grade ≥ 2 .

AUTRES PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

D'autres thérapies ciblées inhibant les voies de signalisation cellulaire offrent de nouvelles perspectives. Certains agents ont d'ores et déjà démontré leur efficacité dans différents types de tumeurs.

Dans le cadre particulier du CHC, des résultats intéressants ont été publiés avec le bevacizumab, seul (55, 56) et en combinaison avec de la chimiothérapie, l'erlotinib et le sorafénib. L'activité du bevacizumab (Avastin®) est associée à l'inhibition des récepteurs VEGF. Cet anticorps monoclonal a une certaine activité surtout en combinaison avec de la chimiothérapie. Les survies médianes sont augmentées par rapport aux données historiques (57, 58). L'erlotinib (Tarceva®) est un inhibiteur de tyrosine kinase qui inhibe l'activation du récepteur EGF. Il semble modestement actif en monothérapie; une étude de phase II rapporte une survie médiane de 13 mois (59). La combinaison erlotinib-bevacizumab, dans une étude de phase II rapportée à l'ASCO 2007 (60), montre des taux de réponse radiologique de 20% et une survie estimée à 19 mois. Ces résultats de phase II, encourageants, devront cependant être confirmés dans des études de phase III randomisées.

CONCLUSION

Le CHC est devenu une des complications principales de la cirrhose. La coexistence des deux affections conditionne la prise en charge et le pronostic des malades. Dans la majorité des cas, malgré le dépistage systématique par échographie et dosage de l'alpha-foetoprotéine, le CHC est encore diagnostiqué à un stade déjà avancé ou intermédiaire.

Lorsqu'une thérapeutique à visée curative n'est pas envisageable, un traitement par chimioembolisation ou par sorafénib peut être discuté, dans les limites de leurs indications respectives, chez les malades dont la fonction hépatique est préservée et les complications de la cirrhose contrôlées. Par ailleurs, des perspectives thérapeutiques apparaissent, avec l'évaluation dans le cadre d'études cliniques, d'associations thérapeutiques combinant les différentes modalités que sont la chirurgie, la chimioembolisation, le sorafénib, et les nouvelles molécules ciblées.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bosch FX, Ribes J, Borrás J.— Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis*, 1999, **19**, 271–285.
2. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al.— Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med*, 1997, **336**, 1855–1859.
3. Chang MH, Shau WY, Chen CJ, et al.— The Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. Hepatitis B vaccination and hepatocellular carcinoma rates in boys and girls. *J Am Med Assoc*, 2000, **284**, 3040–3042.
4. El-Serag HB, Rudolph KL.— Hepatocellular carcinoma: Epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*, 2007, **132**, 2557–2576.
5. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, et al.— A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 1999, **31**, 133–141.
6. Garcia-Tsao G.— Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*, 2001, **120**, 726–748.
7. El Serag HB, Mason AC.— Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med*, 1999, **340**, 745–750.
8. Van Vlierberghe H, Borbath I, Delwaide J, et al. (BASF HCC working group) and the BASF steering committee.— BASF guidelines for the surveillance, diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Acta Gastroenterol Belg*, 2004, **67**, 14–25.
9. A Grieco, M Pompili, G Caminiti, et al.— Factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: comparison of Okuda, CLIP and BCLC staging in a single Italian centre. *Gut*, 2005, **54**, 411–418.
10. Llovet JM, Bru C, Bruix J.— Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*, 1999, **19**, 329–338.
11. Cillio U, Vitale A, Grigoletto F, et al.— Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol*, 2006, **44**, 630–632.
12. Llovet JM, Fuster J, Bruix J.— Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: Resection versus transplantation. *Hepatology*, 1999, **30**, 1434–1440.
13. Colle I, Orient H, Delwaide J.— Discussion on the risk of surgery in patients with cirrhosis. *Acta Gastroenterol Belg*, 2008, **71**, 47.
14. Llovet JM, Beaugrand M.— Hepatocellular carcinoma: present status and future prospects. *J Hepatol*, 2003, **38**, S136–S149.
15. Arai S, Yamaoka Y, Futagawa S, et al.— Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. *Hepatology*, 2000, **32**, 1224–1229.
16. Adler M, Lerut J, Starkel P, et al.— Outcome of patient with hepatocellular carcinoma listed for liver transplantation within the Eurotransplant allocation system. *Liver Transplant*, 2008, **14**, 526–533.
17. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al.— Liver transplantation for treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*, 1996, **334**, 693–699.
18. Bismuth H, Majno PE, Adam R.— Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*, 1999, **19**, 311–322.
19. Lau WY, Leung TW, Ho SKW, et al.— Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Lancet*, 1999, **353**, 797–801.
20. Mazzaferro V, Romito R, Colombo M, 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.

21. Shiratori Y, Shiina S, Teratani T, 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.
22. Llovet JM, Moitinho E, Sala M, et al.— Prevalence and prognostic value of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol*, 2000, **33**, 423-429.
23. Bruix J, Llovet JM.— Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2002, **35**, 519-524.
24. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, et al.— Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology*, 1999, **29**, 62-67.
25. Porta C, Ruff P, Feld R, et al.— Results of a phase III, randomized controlled study, the largest ever completed in hepatocellular carcinoma (HCC), comparing the survival of patients with unresectable HCC treated with nolatrexed (NOL) or doxorubicin (DOX). Presented at the American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancer Symposium, Orlando, Florida, January 24-26, 2006.
26. Yeo W, Mok TS, Zee B, 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**, 1532-1538.
27. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al.— Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 2008, **359**, 378-390.
28. Lin DY, Liaw YF, Lee TY, et al.— Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma – a randomized controlled trial. *Gastroenterology*, 1988, **94**, 453-456.
29. Pelletier G, Roche A, Ink O, et al.— A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 1990, **11**, 181-184.
30. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire.— A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 1995, **332**, 1256-1261.
31. Bruix J, Llovet JM, Castells A, et al.— Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology*, 1998, **127**, 1578-1583.
32. Pelletier G, Ducreux M, Gay F, et al.— Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. *J Hepatol*, 1998, **29**, 129-134.
33. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al.— Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2002, **35**, 1164-1171.
34. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al.— Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, **359**, 1734-1739.
35. Llovet JM, Bruix J.— Systematic review of randomized controlled trials for unresectable hepatocellular carcinoma. Chemoembolization improves survival. *Hepatology*, 2003, **37**, 429-442.
36. Doffoël M, Vetter D, Bouché O, 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.
37. Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, 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**, 1782-1787.
38. Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, 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**, 1156-1161.
39. Salem R, Hunter RD.— Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma: A review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, **66**, S83-S88.
40. Burroughs A, Hochhauser D, Meyer T.— Systemic treatment and liver transplantation for hepatocellular carcinoma: two ends of the therapeutic spectrum. *Lancet Oncol*, 2004, **5**, 409-418.
41. Porta C, Ruff P, Feld R, et al.— Results of a phase III, randomized controlled study, the largest ever completed in hepatocellular carcinoma (HCC), comparing the survival of patients with unresectable HCC treated with nolatrexed (NOL) or doxorubicin (DOX). Presented at the American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancer Symposium, Orlando, Florida, January 24-26, 2006.
42. Yeo W, Mok TS, Zee B, 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**, 1532-1538.
43. Barbare JC, Bouché O, Bonnetain F, et al.— Randomized controlled trial of tamoxifen in advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 4338-4346.
44. Grimaldi C, Bleiberg H, Gay F, 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**, 411-417.
45. 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**, 1361-1369.
46. Llovet JM, Sala M, Castells L, et al.— Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2000, **31**, 54-58.
47. Yuen MF, Poon RT, Lai CL, et al.— A randomized placebo-controlled study of long-acting octreotide for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2002, **36**, 687-691.
48. Barbare JC, Bouché O, Bonnetain F, 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.
49. Verset G, Verslype C, Reynaert H, et al.— Efficacy of the combination of long-acting release octreotide and tamoxifen in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized multicentre phase III study. *Br J Cancer*, 2007, **97**, 582-588.

50. Adnane L, Trail PA, Taylor I, et al.— Sorafenib (BAY 43-9006, Nexavar), a dual-action inhibitor that targets RAF/MEK/ERK pathway in tumor cells and tyrosine kinases VEGFR/PDGFR in tumor vasculature. *Methods Enzymol*, 2005, **407**, 597–612.
51. Abou-Alfa GH, Schwartz L, Ricci S, et al.— Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 4293-4300.
52. Detry O, Delwaide J, De Roover A, et al.— L'étude clinique du mois. Traitement de l'hépatocarcinome au stade palliatif par sorafénib (Nexavar®). Résultats de l'étude SHARP (Sorafenib Hepatocarcinoma Assessment Randomized Protocol). *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 168-170.
53. Bolondi L, Caspary W, Bennouna J, et al.— Clinical benefit of sorafenib in hepatitis C patients with hepatocellular carcinoma (HCC) : Subgroup analysis of the SHARP trial. Presented at the American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancer Symposium, Orlando, Florida, January, 2008. Abstract No: 129.
54. Thésaurus National de Cancérologie Digestive. <http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/0G-Thesaurus-cancerologie/publication5/sommaire-thesaurus.asp>
Recommandations PRODIGE AFEF pour l'utilisation du sorafénib www.snfge.org/01-Bibliotheque/0D-Pratiques-cliniques/Reco_hors_HAS/reco_sorafénib.pdf
55. Malka D, Dromain C, Farace F, et al.— Bevacizumab in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Preliminary results of a phase II study with circulating endothelial cell (CEC) monitoring. *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 215s.
56. Schwartz JD, Schwartz M, Lehrer D, et al.— Bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) for patients without metastasis and without invasion of the portal vein. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 213s.
57. Sun W, Haller DG, Mykulowycz K, et al.— Combination of capecitabine, oxaliplatin with bevacizumab in treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC): A phase II study. *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 216s.
58. Hewitt MR, Sun W, Haller DG, et al.— A phase II trial of combination of capecitabine, oxaliplatin with bevacizumab in treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Preliminary safety analysis. *J Clin Oncol*, 2006, **24** (suppl 18), 631s.
59. Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al.— Phase II study of erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 6657–6663.
60. Thomas MB, Chadha R, Iwasaki M, et al.— The combination of bevacizumab (B) and erlotinib (E) shows significant biological activity in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol*, 2007, **25** (suppl 18), 214s.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr D. Van Daele, 206 avenue Armand Huysmans, 1050 Bruxelles, Belgique.
E-mail : daniel.vandaele@skynet.be.