

PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE DES TUMEURS MALIGNES PRIMITIVES DU FOIE

DETRY O (1), TROISFONTAINE F (2), MEURISSE N (1), DELWAIDE J (3), LAMPROYE A (3),
WARLING O (3), JADOUL A (4), LOLY C (3), COLLIGNON J (2),
POUR LE CENTRE UNIVERSITAIRE LIÉGEOIS DES TUMEURS HÉPATIQUES (CULTHE)

RÉSUMÉ : En Belgique et dans le monde, l'incidence des tumeurs malignes primitives du foie augmente, tant pour l'hépatocarcinome que le cholangiocarcinome. Leur traitement curatif repose sur une prise en charge multidisciplinaire et spécialisée, dont la chirurgie (incluant la transplantation hépatique) reste la pièce angulaire, souvent associée à d'autres traitements loco-régionaux (radioembolisation, radiofréquence, chimio-embolisation). Pour les cas avancés, le pronostic reste sombre, notamment en raison d'une certaine chimiorésistance de ces tumeurs. Les nouvelles prises en charge incluent des thérapies ciblées (notamment, divers inhibiteurs de tyrosine kinase) et de l'immunothérapie. Une discussion pluridisciplinaire spécialisée est donc nécessaire pour définir la meilleure prise en charge thérapeutique, individualisée pour chaque patient. Dans cet article, les auteurs reviennent les données récentes relatives au traitement de l'hépatocarcinome et du cholangiocarcinome.

MOTS-CLÉS : Chirurgie - Cholédoque - Vésicule - Chirurgie - Chimiothérapie - Immunothérapie - Transplantation hépatique - Cancer

MULTIDISCIPLINARY MANAGEMENT OF THE PRIMARY LIVER CANCERS

SUMMARY : In Belgium and around the world, the incidence of primary malignant liver tumours is increasing, both for hepatocarcinoma and cholangiocarcinoma. Their curative treatment is based on multidisciplinary and specialized care, of which surgery (including liver transplantation) remains the cornerstone, often associated with other loco-regional treatments, as radioembolisation, radiofrequency ablation, and chemoembolisation. For advanced cases, the prognosis remains poor, in particular due to a certain chemoresistance of these tumours. New treatments include targeted therapies (including various tyrosine kinase inhibitors) and immunotherapy. A specialized multidisciplinary discussion is therefore necessary to define the best therapeutic management, individualized to each patient. In this article, the authors review the most recent data relating to the treatment of hepatocarcinoma and cholangiocarcinoma.

KEYWORDS : Surgery - Common bile duct - Gallbladder - Chemotherapy - Targeted therapy - Immunotherapy - Liver transplantation - Cancer

INTRODUCTION

La majorité des tumeurs malignes se développant dans le foie sont des lésions métastatiques dont la tumeur primitive est extra-hépatique. Le foie est, en effet, le premier relais métastatique des tumeurs malignes dont les organes se drainent dans le réseau porte (côlon, intestin, estomac, pancréas). Les métastases hépatiques sont également régulièrement diagnostiquées chez des patients souffrant d'un cancer généralisé développé aux dépens d'un organe ne se drainant pas dans le réseau porte, comme le poumon ou le sein, pour ne citer que les plus fréquents. Les tumeurs malignes primitives du foie sont plus rares et représentent 2,8 % de tous les cancers (1), mais leur incidence augmente, tant pour l'hépatocarcinome (HCC) que pour le cholangiocarcinome (CCC). En 2018, on a diagnostiqué en Belgique 15.030 nouveaux cas de

cancers digestifs dont 1.063 cas de cancers du foie et 456 cas de cancers des voies biliaires (2). D'autres cancers primitifs du foie peuvent se rencontrer de manière anecdotique tant ils sont rares, comme le sarcome, l'hémangioendothéliome épithélioïde (3), l'angiosarcome, ou l'hépatoblastome chez l'enfant.

Dans cet article, les auteurs résument les données récentes quant au traitement de l'HCC et du CCC, et expliquent la nécessité d'une prise en charge individualisée par une équipe multidisciplinaire, complète et spécialisée dans les maladies hépatiques tumorales et non tumorales, incluant la transplantation hépatique.

L'HÉPATOCARCINOME

Le plus fréquent des cancers hépatiques primitifs est l'HCC, tumeur qui se développe à partir des hépatocytes, le plus souvent à partir d'un foie cirrhotique. Son incidence augmente avec la fréquence des affections hépatiques chroniques (virus, alcool, stéatohépatite,...). Dans le monde, l'HCC est le sixième cancer le plus fréquent, et le quatrième le plus mortel (4). L'HCC peut aussi se développer sur un foie non cirrhotique dans 5 à 10 % des cas. L'HCC est longtemps asymptomatique, raison pour laquelle un

(1) Service de Chirurgie abdominale et Transplantation, CHU Liège, Belgique.

(2) Service d'Oncologie médicale, CHU Liège, Belgique.

(3) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Liège, Belgique.

(4) Service de Médecine nucléaire et d'Imagerie oncologique, CHU Liège, Belgique.

dépistage régulier par dosage de l'alpha-foeto-protéine (AFP) et par imagerie hépatique est recommandé chez le patient cirrhotique. Chez le patient non cirrhotique, l'HCC est souvent diagnostiqué à un stade de volumineuse tumeur symptomatique par son effet de masse. La prise en charge de l'HCC nécessite une équipe multidisciplinaire spécialisée évaluant la meilleure stratégie thérapeutique adaptée à la tumeur, à l'état général du patient et à sa fonction hépatique, incluant la transplantation hépatique. L'étude moléculaire, ces dernières années, a aussi montré une grande hétérogénéité de ces tumeurs, avec la mise en évidence de cibles thérapeutiques potentielles (4, 5).

LA PRISE EN CHARGE DE L'HÉPATOCARCINOME À VISÉE CURATIVE

En 2021, le traitement curatif de l'HCC nécessite une chirurgie hépatique de résection ou de transplantation. La résection est souvent rendue impossible par la dysfonction hépatique secondaire à la cirrhose. La transplantation hépatique permet de ne pas dépendre de la dysfonction secondaire à la cirrhose, qui sera guérie par la transplantation, et permet aussi d'éviter le risque de développement d'un second HCC sur le foie résiduel. La transplantation est, cependant, limitée par la faible disponibilité des greffons hépatiques, ainsi que par la nécessité de la prise d'un traitement immunosuppresseur à vie, augmentant le risque de récurrence après transplantation. La transplantation est donc réservée à un faible nombre de patients jeunes (< 75 ans), en bonne santé générale, et dont la taille et le nombre des nodules tumoraux restent limités (6). Il est également important d'augmenter le nombre de greffons hépatiques disponibles, par exemple par l'utilisation des donneurs d'organes en mort circulatoire (7, 8).

Il est maintenant clair que la taille et le nombre de nodules tumoraux ne sont pas les seuls facteurs de pronostic de récurrence de l'HCC après transplantation (9). Des facteurs métaboliques liés à l'agressivité tumorale sont actuellement évalués dans des études prospectives (6). Le taux d'AFP est de plus en plus utilisé comme facteur pronostique; ainsi, un taux supérieur à 1.000 ng/ml est une contre-indication à la transplantation en France. Le rôle du PET scan dans la mise au point des HCC avant transplantation hépatique est actuellement évalué en Belgique dans une étude prospective financée par la Fondation contre le Cancer (6, 10).

La chirurgie de résection hépatique est indiquée lorsque l'HCC est unique et/ou limité, et que la résection complète (R0) de la tumeur est

possible en fonction de la localisation tumorale et de la réserve hépatique. Une résection anatomique du segment ou des segments atteints est préférable, et si elle n'est pas possible, le respect d'une marge de 2 cm a montré une supériorité sur le risque de récurrence. L'approche laparoscopique est maintenant devenue le standard d'approche de l'HCC, surtout s'il s'est développé dans les segments hépatiques favorables, à savoir les segments II, III, IV, V et VI. Pour les HCC développés sur foie sain, des résections hépatiques majeures, avec ou sans préparation par embolisation portale, sont possibles. Dans certains cas sélectionnés, un traitement néoadjuvant par radioembolisation permet de rendre opérables des patients qui étaient «borderline» au moment du diagnostic, et la transplantation hépatique peut parfois être discutée dans des cas sélectionnés (11).

Pour des lésions d'HCC profondément situées, la destruction locale par radiofréquence ou par micro-ondes, réalisée sous contrôle scanner ou échographique, permet également une approche à visée curative. Il n'y a pas, à ce jour, d'indication de traitement adjuvant après résection d'un HCC, mais des études prospectives sont en cours sur le sujet.

L'HCC est une tumeur maligne sensible à la radiothérapie, qu'elle soit administrée par voie interne ou par voie externe. La radioembolisation est un traitement loco-régional intrahépatique basé sur l'injection intra-artérielle hépatique de microbilles marquées à l'yttrium-90 permettant une administration interne du rayonnement ionisant (12). La radiothérapie ciblée par voie externe de type Cyberknife® est également un traitement permettant un contrôle local de l'HCC. La chimioembolisation est un autre traitement locorégional en cas d'HCC non opérable, ou en attente de transplantation.

LES TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DE L'HÉPATOCARCINOME

Les chimiothérapies systémiques n'ont pas montré d'efficacité dans la prise en charge de l'HCC non opérable. En 2007, le sorafénib (Nexavar®), un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK), a été le premier traitement systémique démontrant une supériorité sur le placebo dans le traitement de l'HCC non opérable. Cette étude a confirmé un bénéfice de presque 3 mois en survie médiane pour le groupe sorafénib *versus* placebo (13, 14). Depuis, de nombreuses études ont été développées, mais il a fallu attendre 2018 pour enfin avoir un progrès dans le traitement systémique de l'HCC avec, en un an, l'accès à au moins 6 nouvelles drogues actives

dans l'HCC. Tout d'abord, ce sont d'autres ITK qui ont donné des résultats positifs en première ligne et deuxième ligne, tels que le lenvatinib, le donafénib, le régorafénib et le cabozantinib. Le lenvatinib a confirmé une équivalence avec le sorafénib en première ligne (15). Le donafénib va remplacer le sorafénib en première ligne suite à une étude récente présentée en 2020 à l'ASCO montrant une supériorité en survie avec un meilleur profil de toxicité (16). Le régorafénib a été validé en deuxième ligne après le sorafénib pour des patients toujours au stade CHILD A et ECOG PS 0-1 après progression sous sorafénib et bonne tolérance à cette première ligne (17). Et enfin, le cabozantinib, un autre ITK, a aussi été validé en deuxième/troisième lignes, montrant une augmentation de la survie globale et de la survie sans progression *versus* un placebo (18). Les anticorps monoclonaux inhibiteurs de l'angiogénèse tels que le ramucirumab, ont aussi montré des résultats favorables, mais dans un groupe ciblé, les patients avec HCC et AFP ≥ 400 ng/ml après traitement par sorafénib. L'étude REACH-2 a confirmé pour ces patients une augmentation de la survie globale *versus* placebo (19).

Plus récemment, des traitements basés sur l'immunothérapie ont constitué une avancée majeure dans la prise en charge de certains HCC, tels que des anticorps anti PD-1 (nivolumab et pembrolizumab) et anti PD-L1 (atézolizumab). La combinaison de l'atézolizumab et du bévécizumab (anticorps monoclonal anti-VEGFR) est maintenant une première ligne remboursée depuis mars 2021, avec un bénéfice en survie globale et en survie sans progression supérieur au sorafénib (20).

De nombreuses études sont en cours afin de déterminer quel est le schéma thérapeutique le plus efficace, et il est probable que, dans un futur proche, une prise en charge optimale

de l'HCC non opérable nécessitera une thérapie personnalisée en fonction des particularités moléculaires de chaque HCC. Le **Tableau I** illustre le schéma actuel de la prise en charge de l'HCC non opérable actuellement.

LE CHOLANGIOCARCINOME

Le CCC est une tumeur hépatique maligne de mauvais pronostic se développant à partir des cellules épithéliales des voies biliaires. Les CCC sont classés selon leur localisation : le CCC intrahépatique (ou périphérique) se développe dans le parenchyme hépatique au-dessus des voies biliaires gauche et droite; le CCC périhilaire (ou tumeur de Klatskin) se développe à la bifurcation des voies biliaires; le CCC peut également se développer à partir du cholédoque ou de la vésicule biliaire. Les CCC provenant de ces quatre différentes localisations sont probablement différents d'un point de vue moléculaire, expliquant une réponse différente aux divers traitements.

Certains facteurs de risque du CCC ont été identifiés, comme l'inflammation chronique des voies biliaires (cholangite sclérosante primitive), certains problèmes congénitaux comme les kystes cholédociens, ainsi que des maladies parasitaires chroniques des voies biliaires en Asie. La cirrhose peut également se compliquer de CCC ou de tumeur mixte de type hépato-CCC. Cependant, en Belgique, il n'y a pas de facteur de risque particulier qui pourrait expliquer la majorité des CCC diagnostiqués.

Les CCC ont une croissance souvent lente, et leur diagnostic peut être posé par la découverte fortuite d'une masse hépatique lors d'un examen radiologique, ou du développement d'un ictère obstructif. Parfois, lorsque la tumeur est

Tableau I. Traitement systémique de l'hépatocarcinome en 2021.

Ligne de traitement	Option 1	Option 2	Option 3	Option 4
PREMIÈRE LIGNE	Sorafénib (Nexavar®) (13)	Lenvatinib (Lenvima®) (15)	Donafénib (16) (pas encore remboursé)	Atézolizumab (Tecentriq®) + Bévécizumab (Avastin®) (20)
DEUXIÈME LIGNE	Régorafénib (Stivarga®) (17) (si bonne tolérance au sorafénib en première ligne)	Ramucirumab (Cyramza®) (19) (si AFP ≥ 400 ng/ml) (Non remboursé et non disponible en mai 2021)	Cabozantinib (Carbometix®) (18) (Non remboursé mais disponible en compactionnel)	
TROISIÈME LIGNE	Cabozantinib (Carbometix®) (18)			

AFP : alpha-fetoprotéine.

volumineuse, le patient peut souffrir d'une altération de l'état général et ressentir une gêne ou une masse de l'hypochondre droit.

LA PRISE EN CHARGE DU CHOLANGIOCARCINOME À VISÉE CURATIVE

En 2021, le traitement curateur du CCC est basé sur une approche multidisciplinaire associant une chirurgie de résection large de la tumeur primitive et de son drainage lymphatique, et une chimiothérapie adjuvante par capécitabine (Xeloda®). La chirurgie est souvent complexe, nécessitant parfois des hépatectomies droites élargies avec préparation volumique préopératoire ou, pour les lésions cholédociennes, une résection associée de la tête du pancréas (duodéno-pancréatectomie céphalique). L'approche laparoscopique peut être proposée, si elle est réalisable, en tenant compte de l'importance de l'évidement ganglionnaire. Les récurrences sont fréquentes après chirurgie présumée complète (21). La transplantation hépatique peut parfois être discutée pour les CCC péri-hilaires irrésécables (22), encore plus rarement pour les CCC périphériques (23) vu le risque important de récurrence après transplantation, récurrence favorisée par le traitement immunosuppresseur. Pour les lésions localisées dont la résection complète semble difficile, une prise en charge néoadjuvante peut être proposée, permettant de rendre l'intervention chirurgicale complète (R0) possible. Une option à l'étude très intéressante est l'association de traitement systémique et de radioembolisation afin d'augmenter le taux de résécabilité (24). Des données de phase 3 sont attendues. D'un point de vue chirurgical, la préparation du foie par embolisation préopératoire porte (ou double, porte et sus-hépatique), peut être nécessaire pour diminuer le risque d'insuffisance hépatique post-opératoire (25).

LES TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DU CHOLANGIOCARCINOME

Dans les cas de CCC métastatique ou récidivant après prise en charge chirurgicale, une chimiothérapie associant gemcitabine et cisplatine est indiquée en première ligne, et un schéma de type FOLFOX (fluorouracile, leucovorine et oxaliplatine) en seconde ligne. En seconde et troisième lignes, une étude de phase 2 a montré un bénéfice du régorafénib dans les CCC intra-hépatiques (26).

Ces chimiothérapies palliatives ont des résultats peu satisfaisants, et les bénéfices de la prise en charge du CCC restent décevants. L'amélioration des résultats passera probable-

ment par une chimiothérapie adjuvante de principe pour les CCC opérables, et des traitements novateurs, de type immunothérapie et thérapie moléculaire ciblée, pour les cas palliatifs ou récidivants. Pour l'instant, l'immunothérapie n'est efficace que dans les 2 % des CCC avec importante instabilité des microsatellites (MSI-H). Pour la thérapie moléculaire ciblée, plusieurs cibles potentielles ont été identifiées et l'utilisation de ces thérapies semble permettre l'amélioration des résultats chez des patients sélectionnés, autorisant une thérapie ciblée et individualisée.

Il est d'ailleurs actuellement recommandé de faire un test NGS (Next Generation Sequencing) en cas de CCC métastatique (27). De nombreuses altérations, avec possibilité éventuelle de traitement ciblé, sont en effet retrouvées dans les CCC (Tableau II). Plusieurs études ont déjà démontré l'efficacité de certains traitements ciblant ces altérations avec des drogues qui sont déjà approuvées aux Etats-Unis. La fréquence de ces altérations est variable selon la localisation du CCC (28) : fusions/altérations de FGFR2 (presque exclusivement dans les CCC intra-hépatiques), mutations IDH1 (CCC intra-hépatiques), amplification/mutation HER2 (surtout dans les cancers de la vésicule biliaire et les CCC extra-hépatiques)

Le pémigatinib, ciblant les fusions FGFR2, a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) en avril 2020, en deuxième ligne, sur base des résultats de l'étude de phase 2 FIGHT 202 (29). Dans cette étude, les patients présentant une fusion ou réarrangement FGFR2 ont eu un taux de réponse de 35 % et une survie sans progression médiane de 6,9 mois. Une étude en première ligne est en cours comparant le pémigatinib au standard gemcitabine et cisplatine (30).

Des résultats tout aussi favorables ont aussi été démontrés avec l'ivosidénib dans les CCC avec mutations IDH1 (31). Dans cette étude, 187 patients avec mutations IDH-1 ont été randomisés (dans une proportion 2:1) entre placebo et ivosidénib (un cross-over était permis après progression dans le bras placebo). L'objectif primaire était atteint avec une augmentation significative de la PFS médiane de 1,4 mois à 2,7 mois. L'ivosidénib montrait aussi une augmentation en survie globale malgré un taux élevé de cross-over (70 %). De nombreuses autres études sont en cours pour valider d'autres traitements ciblés et, surtout, pour rechercher la meilleure séquence de traitement du CCC non opérable ou récidivant.

Tableau II. Fréquences (%) des altérations moléculaires dans les différents sous-types de cholangiocarcinomes (repris et adapté de la référence 28).

Altérations	CCC intra-hépatique (n = 412)	CCC extra-hépatique (n = 57)	CCC de la vésicule biliaire (n = 85)
AMPLIFICATION ERB2	4	11	16
SUBSTITUTION BRAF	5	3	1
SUBSTITUTION KRAS	22	42	11
SUBSTITUTION PI3CA	5	7	14
FUSIONS/AMPLIFICATIONS FGFR 1-3	11	-	3
PERTE CDKN2A/B	27	19	17
MUTATIONS IDH1/2	20	-	-
ALTÉRATIONS ARID1A	18	12	13
TP53	2-29	40-55	25-46
CCC : cholangiocarcinome.			

CONCLUSIONS

La prise en charge des tumeurs hépatiques nécessite une équipe multidisciplinaire spécialisée (chirurgiens hépatobiliaires, hépatologues, oncologues, radiothérapeutes, nucléaristes, radiologues, anatomo-pathologistes) afin de permettre un traitement spécialisé et individualisé de chaque patient. Vu l'importante hétérogénéité moléculaire de ces tumeurs, cette individualisation thérapeutique nécessite la réalisation d'un NGS, surtout dans les CCC. Dans les prochaines années, de nombreux progrès sont attendus dans la prise en charge de ces patients. De plus, la participation aux études cliniques est primordiale, pour permettre d'avancer dans des thérapeutiques innovantes, ouvrant la porte à des perspectives d'amélioration significative de l'efficacité des différents traitements.

Remerciements

Les auteurs de cet article tiennent à remercier tous les différents intervenants de la COM de pathologie abdominale du CHU de Liège. La prise en charge de ces patients dépend d'une équipe médicale et paramédicale dont tous les membres sont importants, mais ne peuvent tous être cités ici et/ou ne peuvent être tous co-auteurs d'un même article scientifique, même si leur apport clinique est primordial et reconnu par les auteurs.

BIBLIOGRAPHIE

- Chen LT, Martinelli E, Cheng AL, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with intermediate and advanced/recapsed hepatocellular carcinoma: a TOS-ESMO initiative endorsed by CSCO, ISMPO, JSMO, KSMO, MOS and SSO. *Ann Oncol* 2020;**31**:334-51.
- Registre Belge du Cancer. Année d'incidence 2018. Cancer facts sheet [Internet]. Available from: https://kankerregister.org/Cancer_Fact_Sheets_FR_version
- Tonglet M, Delfosse V, Detry O, et al. Cas clinique du mois. Transplantation hépatique pour un hémangio-endothéliome épithélioïde du foie. *Rev Med Liege* 2009;**64**:68-70.
- Villanueva A. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2019;**380**:1450-62.
- Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive and integrative genomic characterization of hepatocellular carcinoma. *Cell* 2017;**169**:1327-41.
- Schielke A, Meurisse N, Lamproye A, et al. Selection criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. Eastern and western experiences, and perspectives for the future. *Acta Gastroenterol Belg* 2019;**82**:314-8.
- Detry O, Meurisse N, Honore P, et al. Impact of donor age in donation after circulatory death liver transplantation: Is the cutoff "60" still of relevance? *Liver Transplant* 2018;**24**:352-62.
- Le Dinh H, de Roover A, Kaba A, et al. Donation after cardio-circulatory death liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2012;**18**:4491-506.
- Degroote H, Callebaut E, Iesari S, et al. Extended criteria for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. A retrospective, multicentric validation study in Belgium. *Surg Oncol* 2020;**33**:231-8.
- Detry O, Govaerts L, Deroover A, et al. Prognostic value of (18)F-FDG PET/CT in liver transplantation for hepatocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2015;**21**:3049-54.
- Mergental H, Adam R, Ericzon BG, et al. Liver transplantation for unresectable hepatocellular carcinoma in normal livers. *J Hepatol* 2012;**57**:297-305.
- Meyers N, Jadoul A, Bernard C, et al. Inter-observer variability of (90)Y PET/CT dosimetry in hepatocellular carcinoma after glass microspheres transarterial radioembolization. *EJNMMI Phys* 2020;**7**:29.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;**359**:378-90.
- 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 Liege* 2009;**64**:168-70.
- 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**:1163-73.

16. Bi F, Qin S, Gu S, et al. Donafenib versus sorafenib as first-line therapy in advanced hepatocellular carcinoma: An open-label, randomized, multicenter phase II/III trial. *J Clin Oncol* 2020;**38**(15 suppl):4506.
17. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;**389**:56-66.
18. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018;**379**:54-63.
19. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. 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**:282-96.
20. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020;**382**:1894-905.
21. Brustia R, Langella S, Kawai T, et al. Preoperative risk score for prediction of long-term outcomes after hepatectomy for intrahepatic cholangiocarcinoma: Report of a collaborative, international-based, external validation study. *Eur J Surg Oncol* 2020;**46**:560-71.
22. Cambridge WA, Fairfield C, Powell JJ, et al. Meta-analysis and meta-regression of survival after liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2021;**273**:240-50.
23. Ziogas IA, Giannis D, Economopoulos KP, et al. Liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma: a meta-analysis and meta-regression of survival rates. *Transplantation* 2020; doi: 10.1097/TP.0000000000003539.
24. Edeline J, Toucheffeu Y, Guieu B, et al. Radioembolization plus chemotherapy for first-line treatment of locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;**6**:51-9.
25. Heil J, Korenblik R, Heid F, et al. Preoperative portal vein or portal and hepatic vein embolization: DRAGON collaborative group analysis. *Br J Surg* 2021; znna149.
26. Demols A, Borbath I, Van den Eynde M, et al. Regorafenib after failure of gemcitabine and platinum-based chemotherapy for locally advanced/metastatic biliary tumors: REACHIN, a randomized, double-blind, phase II trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2020;**31**:1169-77.
27. Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2020;**31**:1491-505.
28. Javle M, Bekaii-Saab T, Jain A, et al. Biliary cancer: Utility of next-generation sequencing for clinical management. *Cancer* 2016;**122**:3838-47.
29. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;**21**:671-84.
30. Bekaii-Saab TS, Valle JW, Van Cutsem E, et al. FIGHT-302: first-line pemigatinib vs gemcitabine plus cisplatin for advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 rearrangements. *Future Oncol* 2020;**16**:2385-99.
31. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;**21**:796-807.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr O. Detry, Service de Chirurgie abdominale et Transplantation, CHU Liège, Belgique.
Email : olivier.detry@chuliege.be