

# Traitement chirurgical du carcinome hépatocellulaire: les recommandations actuelles sont-elles trop restrictives?

Drs DANIEL CLERC<sup>a</sup>, NERMIN HALKIC<sup>a</sup>, Pr NICOLAS DEMARTINES<sup>a</sup> et Dr EMMANUEL MELLOUL<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2017; 13: 1258-61

La prise en charge du carcinome hépatocellulaire (CHC) s'est beaucoup développée au cours des deux dernières décennies. L'éventail des traitements disponibles inclut les techniques de radiologie interventionnelle telles que la radiofréquence, la chimio-embolisation intra-artérielle, et plus récemment, la radio-embolisation à l'Yttrium 90. La chirurgie, lorsqu'elle est possible, reste le traitement le plus efficace prouvé pour réduire le risque de récurrence à long terme. Les recommandations actuelles suivies par les sociétés savantes européennes (EASL) et américaines (AASLD) pour la prise en charge des CHC se basent sur l'algorithme de la Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) qui est très restrictif au regard de la place du traitement chirurgical. Le but de cet article est de revoir les indications au traitement chirurgical du CHC.

## Current surgical treatment for hepatocellular carcinoma: critical appraisal of current guidelines

*Hepatocellular carcinoma (HCC) management has evolved in the last decades. Current available treatments include interventional radiology like radiofrequency ablation, transarterial chemoembolization or Yttrium 90 radioembolization. Surgery, when possible, has been proven to be the most effective treatment in reducing the risk of long-term local recurrence. American and European societies (AASLD, EASL, respectively) guidelines for the management of HCC endorse The Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) treatment allocation system. One drawback of the BCLC system is its restrictiveness regarding surgical indications. This present article aims in reviewing the indications of surgical resection for HCC.*

## INTRODUCTION

Actuellement, le carcinome hépatocellulaire (CHC) est, avec 700 000 décès par an, la troisième cause de mortalité par cancer dans le monde. Son incidence globale s'élève à 16 par 100 000 habitants par an.<sup>1,2</sup> En Suisse, on enregistre plus de 700 nouveaux cas par an, avec une incidence en augmentation. Le taux de survie à cinq ans reste toutefois d'environ 15% seulement.<sup>3</sup> Les principes de prise en charge des CHC consistent, en plus des mesures de prévention et de surveillance des patients à risque, en un staging précis et un traitement multidisciplinaire comprenant la chirurgie, les traitements locaux ou les traitements systémiques. La prise en charge des patients avec CHC a longtemps été le domaine des chi-

urgiens, et la chirurgie est reconnue comme étant le seul traitement potentiellement curatif. Cependant, les recommandations pour la prise en charge du CHC utilisées par les sociétés savantes américaines (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) et européennes (European Association for the Study of the Liver, EASL) ont été développées essentiellement par des hépatologues. Ces dernières se basent sur la classification et les algorithmes de la Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC).<sup>4,5</sup> Bien que cette classification ait été créée selon la meilleure évidence scientifique, cet algorithme n'est pas totalement reconnu par la communauté chirurgicale. En effet, elle se base sur l'hypothèse que la chirurgie devrait être réservée uniquement aux meilleurs candidats et être évitée au profit d'autres traitements locaux tels que la radiofréquence (RF) ou la chimio-embolisation intra-artérielle (*Transarterial Chemoembolization*, TACE). L'évidence démontre néanmoins la supériorité du traitement chirurgical en termes de récurrence locale et de survie à long terme dans des cas bien sélectionnés, même plus avancés. Cet article vise à résumer les principales indications à une résection hépatique pour CHC, à la lumière des principales recommandations internationales. Les indications à une transplantation hépatique ne seront pas abordées ici.

## RECOMMANDATIONS ACTUELLES

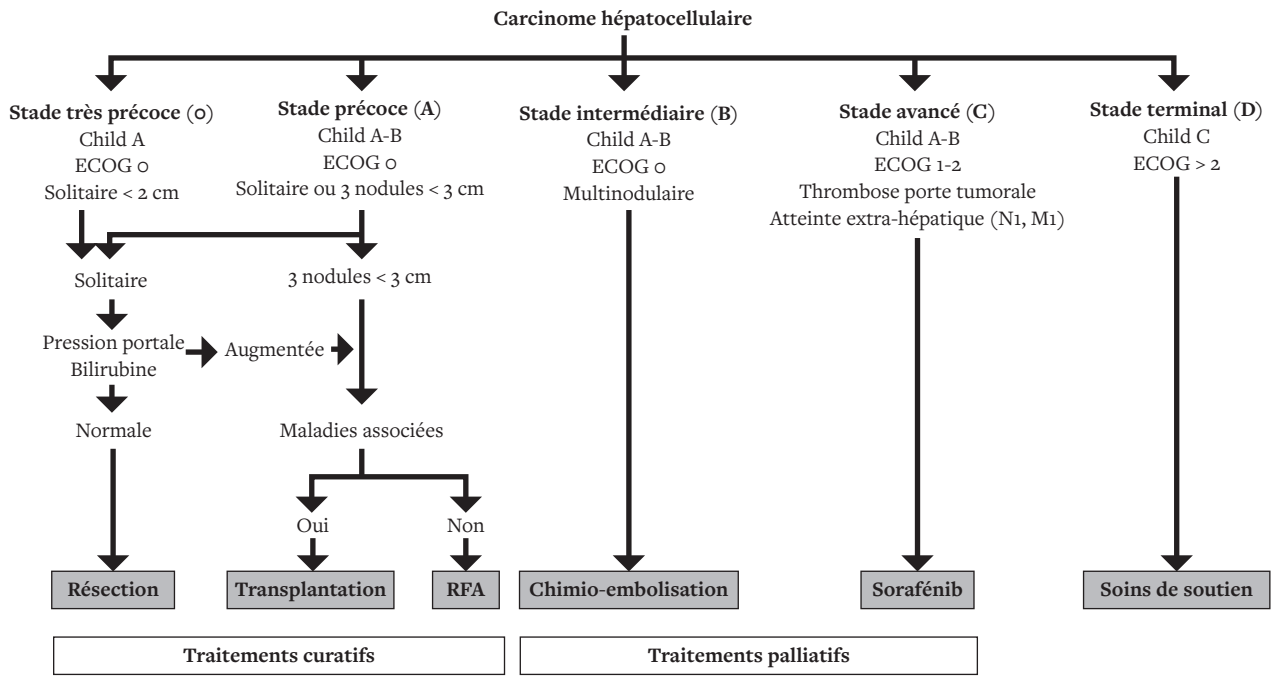
Parmi les nombreuses classifications existantes, la classification BCLC<sup>6</sup> est actuellement celle suivie par l'AASLD et l'EASL. Cette dernière divise les patients avec CHC en 5 groupes (0, A, B, C et D) selon des variables pronostiques (Score de Child-Pugh, échelle de performance ECOG, nombre et taille des tumeurs) et définit les traitements en fonction du stade (**figure 1**). Ainsi, selon ces recommandations, seuls les patients présentant une maladie au stade précoce (BCLC 0 ou A) peuvent être traités avec intention curative. Parmi eux, la résection chirurgicale est indiquée uniquement chez les patients présentant des lésions solitaires < 5 cm.<sup>4,5</sup> Ces recommandations sont toutefois jugées trop restrictives par les chirurgiens, sélectionnant uniquement les candidats idéaux pour la chirurgie, alors qu'à l'inverse la chirurgie peut être considérée comme traitement de choix pour autant qu'elle soit réalisée dans des conditions sûres.<sup>7</sup> Ces conditions consistent en une fonction hépatique conservée comme démontré par un test fonctionnel, l'absence d'hypertension portale et un volume du futur foie restant suffisant. Les recommandations provenant des pays asiatiques proposent un traitement chirurgical de première intention pour des lésions solitaires au-delà de 5 cm et également pour des

<sup>a</sup>Service de chirurgie viscérale, CHUV, 1011 Lausanne demartines@chuv.ch

FIG 1

## Classification et algorithme décisionnel de Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)

ECOG: échelle de performance selon l'Eastern Cooperative Oncology Group; RFA: ablation par radiofréquence.



lésions multiples, anatomiquement résécables et avec réserve fonctionnelle hépatique suffisante, se basant sur un test fonctionnel (ICG Test).<sup>8-10</sup> Ainsi, se pose la question de la prise en charge optimale des patients classés BCLC B qui sont qualifiés, en fonction des différentes recommandations, tant pour un traitement chirurgical curatif que pour un traitement de radiologie interventionnelle.

### ÉVIDENCES EN FAVEUR DU TRAITEMENT CHIRURGICAL

Un traitement curatif est recommandé pour les CHC de stade précoce, par chirurgie ou par un traitement d'ablation tel que la RF. Plusieurs études ont démontré la supériorité de la résection hépatique comparée à la RF sur la survie globale ainsi que celle à deux ans.<sup>11-13</sup>

Une étude randomisée récente, conduite en Chine, a comparé la résection chirurgicale à la TACE, pour des patients présentant un CHC avec un stade BCLC B.<sup>14</sup> Tous les patients présentaient une maladie multinodulaire (principalement

jusqu'à 3 nodules, le plus grand mesurant 7 cm en moyenne). La survie globale était significativement plus élevée chez les patients opérés, avec une survie médiane de 41 mois dans le groupe chirurgical, comparée à 14 mois après TACE. Cette étude comporte toutefois certaines limitations. D'une part, la survie médiane après TACE est généralement décrite à 19-20 mois et d'autre part, l'usage d'un mélange de 5-fluorouracile, de mitomycine C et de cisplatine diffère de la doxorubicine généralement utilisée.<sup>17,18</sup> Une revue des résultats des traitements chirurgicaux pour CHC de stade intermédiaire est présentée au **tableau 1**.

Les CHC de stade localement plus avancé, tels que ceux présentant une thrombose veineuse portale tumorale (TVPT), sont classés BCLC C. Selon les recommandations, ces tumeurs devraient bénéficier d'un traitement palliatif systémique par sorafénib avec une survie globale augmentée de seulement 3 mois par rapport aux patients sans aucun traitement.<sup>19</sup> Une étude japonaise récente apporte de nouvelles données pour ce groupe de patients.<sup>20</sup> Cette étude compare plus de 2000 patients avec CHC et TVPT traités par résection chirurgicale à plus de 4000 avec d'autres traitements, tous confondus.

TABLEAU 1

## Résultats des traitements chirurgicaux pour CHC de stade intermédiaire

\*56 % des patients; \*\*60 % des patients; CHC: carcinome hépatocellulaire; RCT: étude randomisée contrôlée.

	Design	N	Taille	Nodules	Survie à 3 ans	Survie médiane
Yin, 2014 <sup>14</sup>	RCT	88	7 cm	2-3	51,5 %	41 mois
Hsu, 2012 <sup>15</sup>	Rétrospectif	268	>7 cm*	1**	63 %	-
Ho, 2009 <sup>16</sup>	Rétrospectif	294	5 cm	≥2	51,9 %	37,9 mois

Près de 75 % de ces patients ont reçu un traitement de TACE ou de chimiothérapie. Les résultats montrent une survie médiane significativement plus longue après chirurgie comparée aux autres traitements (2,9 vs 1,1 an, respectivement). La mortalité postopératoire à 90 jours est inférieure à 5%. L'étendue de la thrombose a également été analysée. Le bénéfice sur la survie n'est plus présent pour les TVPT des branches portales principales, ou lorsque l'atteinte est controlatérale. La chirurgie est donc préconisée même en cas de TVPT, avec un bénéfice seulement si l'atteinte portale s'étend aux branches portales tertiaires ou secondaires. Des conclusions similaires ont également été rapportées par des centres occidentaux.<sup>21,22</sup>

Il existe donc des données prometteuses en faveur de la résection hépatique des CHC de stade intermédiaire ou avancé (BCLC B ou C). Ces données émanent principalement d'Asie où, d'une part, l'incidence de CHC est plus élevée, et d'autre part, celle de cirrhose est moins élevée que dans les pays occidentaux. La faible mortalité postopératoire rapportée, même pour les patients avec CHC de stade avancé, indique qu'une résection chirurgicale est faisable et sûre, pour des cas sélectionnés, classés BCLC B ou C.

## PERSPECTIVES FUTURES

Récemment, une nouvelle méthode de traitement locorégional a été développée, la radio-embolisation (RE). Ce traitement consiste en l'embolisation artérielle par des particules chargées d'Yttrium-90 (Y90), permettant une irradiation sélective directement sur la tumeur. Bien que mentionné, ce traitement n'est actuellement pas encore inclus dans les algorithmes de prise en charge. Ce traitement est décrit comme sûr, bien toléré, pouvant être effectué en ambulatoire.<sup>23</sup> Comparé à la TACE, la toxicité du traitement semble moins importante suite à la RE, mais toutefois sans bénéfice sur la survie globale.<sup>24</sup> Une étude randomisée récente comparant la RE à la TACE chez des patients présentant des CHC non candidats à une résection ou un traitement local curatif, a démontré une prolongation du temps avant progression de la maladie.<sup>25</sup> Cette donnée est particulièrement intéressante pour les patients sur liste d'attente de transplantation hépatique. Parallèlement, il a été constaté un phénomène d'atrophie hépatique des segments hépatiques traités par RE à l'Y90 (*Radiation Lobectomy*), avec hypertrophie compensatrice des segments controlatéraux.<sup>26,27</sup> L'étendue de l'hypertrophie hépatique était comparable à celle découlant d'une embolisation portale. Ces données ont permis de développer une nouvelle stratégie dans la prise en charge moderne du CHC, à savoir

l'utilisation de la RE comme traitement «néoadjuvant». Ce traitement, actuellement proposé à certains patients au CHUV, consiste à réaliser une RE pour des CHC > 5 cm ou avec TVPT segmentaire. Ceci afin de traiter la maladie hépatique et d'induire une hypertrophie compensatrice sur le foie controlatéral pour préparer le foie à une hépatectomie majeure. L'intervalle de traitement nécessaire entre la RE et la chirurgie est plus long que pour les embolisations portales «classiques» de préparation à une hépatectomie et doit être au minimum de 3 mois, temps nécessaire pour obtenir une efficacité maximale de l'Y90 sur la tumeur. Après 3 mois, un nouveau bilan d'imagerie est effectué, permettant d'exclure une progression de la maladie au niveau intrahépatique et extrahépatique et d'évaluer le volume du futur foie restant. Les données des dernières séries chirurgicales utilisant cet algorithme ont permis d'effectuer des hépatectomies majeures avec succès chez des patients avec CHC localement avancés.<sup>26</sup>

## CONCLUSION

Les dernières décennies ont permis un développement des stratégies de prise en charge du CHC, une standardisation de la classification de la maladie et l'émergence de nouveaux traitements de radiologie interventionnelle. Les recommandations actuelles sont trop restrictives vis-à-vis du traitement chirurgical. Au-delà des recommandations, des données favorisant la chirurgie existent et sont applicables pour des patients bien sélectionnés. Cet aspect souligne l'importance de l'approche multidisciplinaire dans le cadre de colloques multidisciplinaires (*tumor boards*) dédiés, afin que chaque patient obtienne le meilleur traitement disponible, adapté à sa maladie.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le traitement chirurgical du carcinome hépatocellulaire apporte les meilleurs résultats en termes de récurrence locale et de survie
- Les recommandations actuelles restreignent la chirurgie aux maladies de stade précoce. En Asie (et au CHUV), une approche plus libérale du traitement chirurgical est pratiquée
- Il est essentiel de discuter chaque cas de carcinome hépatocellulaire au sein de colloques multidisciplinaires spécialisés en incluant les nouvelles techniques de radio-embolisation

1 Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2016;150:835-53.  
2 Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012; 379:1245-55.  
3 Le cancer en Suisse, rapport 2015; Etat des lieux et évolutions, Office fédéral de la statistique (OFS), Institut National pour l'Épidémiologie et l'Enregistrement du Cancer (NICER), Registre Suisse du Cancer de l'Enfant

(RSCE), 2016.  
4 \*\* EASL-EORTC clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56:908-43.  
5 Heimbach J, Kulik LM, Finn R, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2017, epub ahead of print.  
6 Llovet JM, Bruix C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-38.

7 Yang T, Melloul E, Tabrizian P, et al. Expanded Criteria for Resection: Are Current Guidelines Too Conservative? *Curr Hepatology Rep* 2016;15:323-326.  
8 Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). *Hepatol Res* 2015; 45.  
9 \* Makuuchi M, Kokudo N. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: The first evidence based guidelines from Japan. *World*

*J Gastroenterol* 2006;12:828-9.  
10 Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 2010;4:439-74.  
11 Huang J, Yan L, Cheng Z, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010;252:903-12.  
12 Feng K, Yan J, Li X, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency

- ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;57:794-802.
- 13 Weis S, Franke A, Mössner J, et al. Radiofrequency (thermal) ablation versus no intervention or other interventions for hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(12).
- 14 \* Yin L, Li H, Li AJ, et al. Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan Criteria: A RCT. *J Hepatol* 2014;61:82-8.
- 15 Hsu CY, Hsia CY, Huang YH, et al. Comparison of surgical resection and transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: A propensity score analysis. *Ann Surg Oncol* 2012;19:842-9.
- 16 Ho MC, Huang GT, Tsang YM, et al. Liver resection improves the survival of patients with multiple hepatocellular carcinomas. *Ann Surg Oncol* 2009;16:848-55.
- 17 Llovet JM, Real MI, Montaña X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-9.
- 18 Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-42.
- 19 \* Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90.
- 20 \* Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, et al. Survival benefit of liver resection for hepatocellular carcinoma associated with portal vein invasion. *J Hepatol* 2016;65:938-43.
- 21 Pesi B, Ferrero A, Grazi GL, et al. Liver resection with thrombectomy as a treatment of hepatocellular carcinoma with major vascular invasion: Results from a retrospective multicentric study. *Am J Surg* 2015;210:35-44.
- 22 Roayaie S, Jibara G, Taouli B, et al. Resection of hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion. *Ann Surg Oncol* 2013;20:3754-60.
- 23 Kallini JR, Gabr A, Salem R, et al. Transarterial radioembolization with Yttrium-90 for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Adv Ther* 2016;33:699-714.
- 24 Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;140:497-507.
- 25 Salem R, Gordon AC, Mouli S, et al. Y90 Radioembolization significantly prolongs time to progression compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2016;151:1155-63.
- 26 Vouche M, Lewandowski RJ, Atassi R, et al. Radiation lobectomy: Time-dependent analysis of future liver remnant volume in unresectable liver cancer as a bridge to resection. *J Hepatol* 2013;59:1029-36.
- 27 Gaba RC, Lewandowski RJ, Kulik LM, et al. Radiation lobectomy: Preliminary findings of hepatic volumetric response to lobar yttrium-90 radioembolization. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1587-96.