

CANCÉROLOGIE/ONCOLOGY

Carcinome Hépatocellulaire (CHC)

Hepatocellular carcinoma (HCC)

Stanislas POL

RÉSUMÉ Les cancers primitifs du foie sont des tumeurs développées à partir des différentes cellules hépatiques. Le carcinome hépatocellulaire (CHC), développé à partir des hépatocytes, représente environ 75 à 85 % des cancers primitifs du foie.

Le CHC représente la 6^e cause de cancer dans le monde et la 3^e cause de décès par cancer. Son incidence est faible en Europe du Nord, mais fréquente en Afrique subsaharienne ou en Extrême-Orient où non seulement les virus hépatotropes mais aussi les expositions aux mycotoxines sont d'incidence élevée. Il complique une cirrhose dans plus de 90 % des cas, avec une prédominance masculine.

La prévalence du CHC est en hausse en raison d'une amélioration des techniques et des critères diagnostiques, mais aussi de la persistance des infections par les virus de l'hépatite B (VHB) chez les adultes ou C (VHC). Une augmentation à l'échelle mondiale de l'incidence des stéatopathies en font la première cause d'hépatopathie dans le monde liées à l'abus d'alcool et/ou métaboliques (MASH pour metabolic dysfunction associated steato-hepatitis) incluant le diabète de type 2.

Infections virales chroniques hépatotropes, cirrhose et carcinogènes chimiques s'intriquent pour favoriser une incidence annuelle de 2 à 5 % de carcinomes hépatocellulaires survenant sur cirrhose. Ceci justifie la surveillance semestrielle des cirrhoses connues, en l'absence de laquelle les diagnostics tardifs limitent les possibilités thérapeutiques.

Les progrès ont été majeurs pour les traitements curatifs (transplantation hépatique, chirurgie, radio-destruction) ou palliatifs (chimio- ou radio-embolisation, chimiothérapie par sorafénib ou immunothérapie) qui dépendent de la précocité du diagnostic du CHC (taille, nombre de lésions hépatiques ou extra-hépatiques) et de la sévérité de la maladie hépatique sous-jacente et des comorbidités associées.

Mot clés: Cirrhose, Carcinome hépatocellulaire, Virus de l'hépatite B, Virus de l'hépatite C/MASH

ABSTRACT Primary liver cancers are tumors that develop from different liver cells. Hepatocellular carcinoma (HCC), which develops from hepatocytes, accounts for approximately 75-85% of primary liver cancers.

HCC is the 6th leading cause of cancer worldwide and the 3rd leading cause of cancer-related death. Its incidence is low in northern Europe, but high in sub-Saharan Africa and the Far East, where both hepatotropic viruses and exposure to mycotoxins are. It complicates cirrhosis in over 90% of cases and is predominantly male.

The prevalence of HCC is increasing due to improved diagnostic techniques and criteria, but also to the persistence of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections in adults. A worldwide increase in the incidence of steatopathy makes it the leading cause of liver disease worldwide, associated with alcohol abuse and/or steatohepatitis associated with metabolic dysfunction (MASH), including type 2 diabetes.

Chronic hepatotropic viral infections, cirrhosis and chemical carcinogens combine to produce an annual incidence of 2-5% of hepatocellular carcinoma arising from cirrhosis. This justifies biannual surveillance of known cirrhosis, without which late diagnosis limits therapeutic options.

Major advances have been made in curative treatment (liver transplantation, surgery, radiodestruction) and palliative treatment (chemo- or radioembolization, sorafenib chemotherapy or immunotherapy), depending on how early HCC is diagnosed (size, number of hepatic or extrahepatic lesions) and the severity of underlying liver disease and associated comorbidities.

Key words: Cirrhosis, Hepatocellular Carcinoma, Hepatitis B Virus, Hepatitis C Virus/MASH

Introduction

Les cancers primitifs du foie sont des tumeurs développées à partir des différentes cellules hépatiques. Le carcinome hépatocellulaire, qui se développe à partir des hépatocytes, représente environ 75 à 85 % des cancers primitifs du foie [43,57,66]. Le cholangio-carcinome intra-hépatique ou extra-hépatique a une incidence croissante et représente environ 15 % des cancers; il est développé à partir des cellules biliaires. Il existe des formes mixtes d'hépatocarcinome. L'hépatoblastome est une tumeur spécifique de l'enfant. L'angiosarcome ou l'hémangio-endothéliome épithélioïde sont rares et se développent à partir de la cellule endothéliale.

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) représente en fréquence la 6^e cause de cancer dans le monde et la 3^e cause de décès par cancer [66]. Son incidence est faible en Europe du Nord, mais fréquente en Afrique subsaharienne ou en Extrême-Orient où non seulement les virus hépatotropes mais aussi les expositions aux mycotoxines sont d'incidence élevée. Il complique une cirrhose dans plus de 90 % des cas, avec une nette prédominance masculine. La prévalence du CHC est en hausse en raison d'une amélioration des techniques et des critères diagnostiques, d'une augmentation de son incidence dans le monde [57], comme conséquence des stéatopathies liées à l'abus d'alcool et/ou métaboliques (MASH pour *metabolic dysfunction associated steato-hepatitis*) incluant le diabète de type 2 [54,64], de la stabilité des infections par le virus de l'hépatite B (VHB) qui augmente cependant chez les adultes malgré la vaccination et des infections par le virus C (VHC). L'incidence du CHC est supposée augmenter au cours des 20 prochaines années, surtout du fait de la MASH, notamment chez les femmes: les MASH sont devenues la première cause d'hépatopathie dans le monde [18,54]. Les infections par les VHB ou VHC qui sont, parmi les rares virus humains avec les papillomavirus (HPV), le virus lymphocytotrope humain (HTLV) et certains virus de la famille herpes, liés à l'oncogenèse chez l'humain. Les mécanismes de l'hépatocarcinogénèse restent imprécis. Un certain nombre de facteurs carcinogènes ont été identifiés, pour lesquels il est difficile de distinguer les facteurs initiateurs des facteurs promoteurs. Les infections virales chroniques hépatotropes, la cirrhose elle-même et les carcinogènes chimiques s'intriquent pour favoriser l'incidence annuelle de 2 à 5 % de carcinomes hépatocellulaires survenant sur cirrhose.

Introduction

Primary liver cancers are tumors that arise from different liver cells. Hepatocellular carcinoma, which develops from hepatocytes, accounts for approximately 75-85% of primary liver cancers [43,57,66]. Intrahepatic or extrahepatic cholangiocarcinoma is increasing in incidence and accounts for about 15% of cancers; it develops from bile cells. There are mixed forms of hepatocarcinoma. Hepatoblastoma is a tumor specific to children. Angiosarcoma or epithelioid hemangioendothelioma are rare and originate from the endothelial cell.

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the 6th most common cause of cancer worldwide and the 3rd most common cause of cancer-related death [66]. Its incidence is low in northern Europe, but high in sub-Saharan Africa and the Far East, where both hepatotropic viruses and exposure to mycotoxins are high. It complicates cirrhosis in over 90% of cases, with a clear male predominance.

The prevalence of HCC is increasing due to improved diagnostic techniques and criteria, an increase in its incidence worldwide [57], as a consequence of alcohol abuse and/or metabolic steatopathies (MASH for metabolic dysfunction associated steatohepatitis) including type 2 diabetes [54,64], the stability of hepatitis B virus (HBV) infections, which are nevertheless increasing in adults despite vaccination, and hepatitis C virus (HCV) infections. The incidence of HCC is expected to increase over the next 20 years, mainly as a result of MASH, especially in women: MASH has become the leading cause of liver disease worldwide [18,54]. Infections with HBV or HCV are among the rare human viruses, along with papillomaviruses (HPV), human lymphocytotropic virus (HTLV) and certain herpes family viruses, that are associated with oncogenesis in humans.

The mechanisms of hepatocarcinogenesis remain unclear. Several carcinogenic factors have been identified, but it is difficult to distinguish between initiating and promoting factors. Chronic hepatotropic viral infections, cirrhosis itself, and chemical carcinogens combine to promote the 2-5% annual incidence of hepatocellular carcinoma arising from cirrhosis.

Épidémiologie

Le cancer du foie est le sixième cancer le plus fréquent, le cinquième chez l'homme et le septième chez la femme dans le monde, représentant environ 7 % du nombre total de diagnostics de cancer (environ 850 000 nouveaux cas chaque année) et cette incidence continue de croître. Il est la troisième cause de décès par cancer (environ 800 000 par an) [54,66]. L'incidence annuelle du cancer du foie est très proche du nombre de décès par an qu'elle génère, ce qui souligne l'agressivité de cette maladie [66]. Le carcinome hépatocellulaire (CHC) représente 75 à 85 % de tous les cancers primitifs du foie. L'incidence de CHC est plus élevée chez l'homme, avec un ratio hommes-femmes de 3 [75]. Dans le monde, la mortalité liée au CHC est en hausse, malgré le caractère évitable de ses facteurs de risque.

L'incidence et la mortalité du CHC devraient augmenter dans les pays africains, contraints par des ressources limitées pour lutter contre les niveaux endémiques d'infection virale et les facteurs de risque environnementaux synergiques [51]. La nature changeante de l'étiologie du CHC est particulièrement illustrée ici par les facteurs de risque traditionnels comme l'hépatite virale coexistant avec une prévalence élevée du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et une urbanisation croissante qui ont favorisé une forte augmentation de facteurs de risque supplémentaires comme la co-infection, le diabète sucré de type 2 et l'obésité [18,57]. Bien qu'il existe certaines différences d'étiologie entre l'Afrique du Nord et l'Afrique subsaharienne, les facteurs de risque comme l'hépatite virale chronique B et C, l'exposition aux aflatoxines et la surcharge en fer prédominent. Les génotypes agressifs de l'hépatite B, associés aux co-infections par le virus de l'hépatite B/virus de l'hépatite C/VIH et à l'exposition aux aflatoxines, favorisent un phénotype moléculaire plus agressif. Parallèlement à une meilleure compréhension de l'étiologie moléculaire du CHC, les initiatives politiques et de planification visant à faire face au fardeau du CHC doivent être ancrées dans la réalité des ressources limitées disponibles. La création et la coordination de registres du cancer à travers l'Afrique sont importantes pour améliorer la qualité des données nécessaires pour galvaniser l'action. Les mesures préventives, notamment les programmes de vaccination contre l'hépatite B [68], les mesures de prévention de la transmission de la mère à l'enfant et de l'enfant à l'enfant, la fourniture de traitements antirétroviraux et

Epidemiology

Liver cancer is the sixth most common cancer worldwide, the fifth most common in men and the seventh most common in women, accounting for approximately 7% of all cancer diagnoses (approximately 850,000 new cases each year), and its incidence is increasing. It is the third leading cause of cancer death (approximately 800,000 per year) [54,66]. The annual incidence of liver cancer is very close to the number of deaths per year, underlining the aggressiveness of this disease [66]. Hepatocellular carcinoma (HCC) accounts for 75-85% of all primary liver cancers. The incidence of HCC is higher in men, with a male-to-female ratio of 3 [75]. Worldwide, mortality from HCC is increasing despite the preventable nature of its risk factors.

HCC incidence and mortality are expected to increase in African countries, which are constrained by limited resources to combat endemic levels of viral infection and synergistic environmental risk factors [51]. The changing nature of HCC etiology is particularly illustrated here by traditional risk factors such as viral hepatitis coexisting with a high prevalence of human immunodeficiency virus (HIV) and increasing urbanization, which have fostered a sharp rise in additional risk factors such as co-infection, type 2 diabetes mellitus and obesity [18,57]. Although there are some differences in etiology between North Africa and Sub-Saharan Africa, risk factors such as chronic viral hepatitis B and C, aflatoxin exposure and iron overload predominate. Aggressive hepatitis B genotypes combined with hepatitis B virus/hepatitis C virus/HIV co-infection and aflatoxin exposure favor a more aggressive molecular phenotype. In addition to a better understanding of the molecular etiology of HCC, policy and planning initiatives to address the burden of HCC must be anchored in the reality of limited available resources. The establishment and coordination of cancer registries across Africa is important to improve the quality of data needed to drive action. Preventive measures, including hepatitis B vaccination programs [68], measures to prevent mother-to-child and child-to-child transmission, the provision of universally accessible antiretroviral and antiviral treatment [11,13], and the reduction of dietary exposure to aflatoxins can make a significant contribution to reducing the incidence of HCC [52]. Finally, the development of biomarkers and new therapeutic interventions will require a better understanding of the unique genetic and epigenetic characteristics of HCC on the African continent.

antiviraux universellement accessibles [11,13] et la réduction de l'exposition alimentaire aux aflatoxines peuvent contribuer de manière significative à réduire l'incidence du CHC [52]. Enfin, le développement de biomarqueurs et de nouvelles interventions thérapeutiques nécessitera une meilleure compréhension des caractéristiques génétiques et épigénétiques uniques du CHC sur le continent africain.

Facteurs de risque

Les facteurs de risque de CHC sont bien connus. Le CHC survient le plus souvent chez des patients ayant une fibrose hépatique avancée ou une cirrhose, facteur de risque principal; elle est due à une maladie chronique du foie, causée principalement par la consommation chronique excessive d'alcool, la stéatohépatite non alcoolique MASH, le virus de l'hépatite B (VHB) ou le virus de l'hépatite C (VHC) [8]. Les taux les plus élevés d'incidence de CHC se trouvent en Asie (Chine, Mongolie) et en Afrique subsaharienne. Dans l'ensemble, 54 % des cas pourraient être attribués à l'infection par le VHB, 31 % à l'infection par le VHC et 15 % à d'autres causes, mais l'épidémiologie du CHC évolue: alcool et MASH restent les causes les plus fréquentes dans les pays du Nord, et les infections virales chroniques B, C ou D dans les pays du Sud [53].

Le CHC est responsable de la majorité des décès des patients cirrhotiques [4]).

La cirrhose résulte de différents mécanismes d'atteinte hépatique qui entraînent une inflammation et une fibrogenèse [67]. Histologiquement, elle est caractérisée par une régénération nodulaire diffuse entourée de septa fibreux avec extinction du parenchyme qui provoque une distorsion de l'architecture vasculaire hépatique. Il en résulte une hypertension portale et une insuffisance hépatique [67].

La cirrhose est le principal facteur de risque pour le développement du CHC et environ 30 à 35 % des patients cirrhotiques développeront un CHC avec un risque annuel d'environ 1 à 8 %, en fonction de l'étiologie de la cirrhose [34]. Le CHC peut se développer à tous les stades de la cirrhose qu'elles qu'en soient leurs causes [24]. La classification de Child-Turcotte-Pugh est largement utilisée pour caractériser le degré d'atteinte hépatique et prédire le pronostic des patients atteints de cirrhose [67]. Les recommandations sont d'effectuer une échographie hépatique semestrielle pour le dépistage

Risk Factors

The risk factors for HCC are well established. HCC occurs most frequently in patients with advanced liver fibrosis or cirrhosis, the main risk factor; it is due to chronic liver disease, mainly caused by chronic excessive alcohol consumption, non-alcoholic steatohepatitis MASH, hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV) [8]. The highest incidence rates of HCC are found in Asia (China, Mongolia) and sub-Saharan Africa. Overall, 54% of cases could be attributed to HBV infection, 31% to HCV infection and 15% to other causes, but the epidemiology of HCC is evolving: alcohol and MASH remain the most common causes in northern countries and chronic viral infections B, C or D in southern countries [53]. HCC is responsible for the majority of deaths in cirrhotic patients [4].

Cirrhosis results from various mechanisms of liver injury leading to inflammation and fibrogenesis [67]. Histologically, it is characterized by diffuse nodular regeneration surrounded by fibrous septa, with obliteration of the parenchyma leading to distortion of the hepatic vascular architecture. It results in portal hypertension and liver failure [67].

Cirrhosis is the major risk factor for the development of HCC, and approximately 30-35% of cirrhotic patients will develop HCC, with an annual risk of approximately 1-8%, depending on the etiology of cirrhosis [34]. HCC can develop at any stage of cirrhosis, regardless of the cause [24]. The Child-Turcotte-Pugh classification is widely used to characterize the degree of liver damage and the prognosis of patients with cirrhosis [67]. Biannual liver ultrasonography is recommended for early detection of HCC, as treatment of the smallest HCCs is most effective [8,24,72]. Metabolic syndrome [47,72] and tobacco use [37] are co-factors in the risk of liver cancer. Male gender, age > 60 or active disease [24] all contribute to the risk of HCC.

précoce du CHC car les traitements des plus petits CHC sont les plus efficaces [8,24,72]. Le syndrome métabolique [47,72] et la consommation de tabac [37] sont des cofacteurs du risque de cancer du foie. Le sexe masculin, l'âge > 60 ans ou une maladie active [24] participent du risque de CHC. Certains facteurs de protection ont été décrits, tels que les médicaments (statines, antidiabétiques comme la metformine, aspirine) ou des facteurs alimentaires (café, vitamine E) [63].

La MASH et l'infection par le VHB sont les deux principales causes de développement d'un CHC sans cirrhose [64,76]. Il est suggéré qu'environ 40 % des patients avec CHC sur MASH pourraient ne pas avoir de cirrhose [47].

Some protective factors have been described, such as drugs (statins, antidiabetics such as metformin, aspirin) or dietary factors (coffee, vitamin E) [63]. MASH and HBV infection are the two main causes for the development of HCC without cirrhosis [64,76]. It has been suggested that approximately 40% of patients with HCC on MASH may not have cirrhosis [47].

Physiopathologie

La cirrhose, facteur de risque principal de CHC

L'histoire naturelle du CHC dans la cirrhose suit une chaîne d'événements, depuis le développement de nodules cirrhotiques précancéreux en nodules de dysplasie de haut grade, pouvant ensuite conduire à l'apparition d'un CHC à un stade précoce (stades 0 et A) puis progresser vers un CHC plus avancé (stades B et C) [43,57]. Le CHC résulte de l'accumulation de mutations somatiques d'oncogènes. Dans les nodules de CHC, une accumulation de mutations dans les régions codantes d'environ 40 gènes fonctionnels somatiques peut être observée, révélant l'importante diversité du CHC [59]. Certains marqueurs discriminants entre la tumeur précancéreuse et le CHC ont été identifiés : activation de la voie WNT- β -caténine, réexpression de gènes fœtaux, dérégulation de mécanismes de repliement des protéines, réponse au stress oxydatif et maintien de la télomérase [38,49]. Les changements génétiques et épigénétiques sous-tendent la transformation oncogénique. Ils peuvent déréguler l'expression d'antigènes onco-fœtaux qui deviennent des antigènes associés aux tumeurs (AAT) capables d'induire des réponses immunitaires [28,55]. Deux d'entre eux sont l' α -foetoprotéine (AFP) et le glypican-3 (GPC3). Le CHC est un cancer associé à l'inflammation avec une association très élevée (90 %) à une hépatite chronique, quelle qu'en soit la cause, notamment une infection virale, une consommation excessive d'alcool ou une MASH, indiquant que le microenvironnement joue un rôle majeur dans la pathogenèse de la maladie [30]. Bien que la présence d'un infiltrat immunitaire soit associée à

Pathophysiology

Cirrhosis, the major risk factor for HCC

The natural history of HCC in cirrhosis follows a chain of events from the development of precancerous cirrhotic nodules to high-grade dysplastic nodules, which may then lead to the development of early stage HCC (stages 0 and A) and progress to more advanced HCC (stages B and C) [43,57]. HCC results from the accumulation of somatic oncogene mutations. An accumulation of mutations in the coding regions of approximately 40 somatic functional genes can be observed in HCC nodules, revealing the significant diversity of HCC [59]. Some discriminating markers between precancerous tumor and HCC have been identified: activation of the WNT- β -catenin pathway, re-expression of fetal genes, deregulation of protein folding mechanisms, response to oxidative stress and maintenance of telomerase [38,49]. Genetic and epigenetic alterations underlie oncogenic transformation. They can deregulate the expression of oncofetal antigens that become tumor-associated antigens (TAAs) capable of inducing immune responses [28,55]. Two of these are α -fetoprotein (AFP) and glypican-3 (GPC3). HCC is an inflammation-associated cancer with a very high association (90%) with chronic hepatitis from any cause, including viral infection, excessive alcohol consumption, or MASH, suggesting that the microenvironment plays an important role in the pathogenesis of the disease [30]. Although the presence of an immune infiltrate is associated with a better prognosis [70], activation of nuclear factor κ B (NF- κ B), epidermal growth factor (EGF) and interleukin-6 (IL-6) in the liver parenchyma and not in tumor is linked to a poor prognosis [31].

un meilleur pronostic [70], l'activation du facteur nucléaire κB (NF- κB), du facteur de croissance épidermique (EGF) et de l'interleukine-6 (IL-6) dans le parenchyme hépatique et non dans les cellules tumorales est liée à un mauvais pronostic [31].

Le cancer est une maladie de l'ADN. La transformation maligne d'une cellule est secondaire à des altérations génétiques et/ou épigénétiques de gènes contrôlant le cycle, la prolifération cellulaire et la survie des cellules. L'apparition de mutations « donnant l'avantage » favorise l'émergence de clones hépatocytaires dont la prolifération accrue favorise les nouvelles mutations.

On peut schématiquement classer les mécanismes de transformation hépatocytaire en deux groupes en fonction de leur émergence sur foie cirrhotique ou non cirrhotique. Le premier groupe, de loin le plus fréquent, survient dans un contexte nécrotico-inflammatoire chronique, de stress génotoxique et de régénération. La réponse normale d'une cellule aux altérations de son ADN est un arrêt du cycle. À l'échelon d'un organe, la conséquence de l'arrêt du cycle des hépatocytes est un défaut de régénération. Parfois, les barrières naturelles sont franchies, favorisant l'émergence de clones hépatocytaires plus ou moins dysplasiques. Les altérations génétiques observées à ce stade sont des pertes ou des gains de chromosomes entraînant des altérations de l'expression de p53, des mutations de bêta-caténine et d'AXIN responsables d'une activation de la voie Wnt/bêta-caténine, des inactivations de pRb1, IGF2R et de p16. L'apparition du CHC chez les patients cirrhotiques dépend de l'activité, de la durée et de l'étiologie de la maladie hépatique initiale et les nodules dysplasiques et macro-nodules de régénération doivent être considérés comme des lésions pré-cancéreuses [8,75] :

1. l'émergence de CHC au sein de nodules cirrhotiques est classique (aspect de « nodule dans le nodule »);
2. 50 à 60 % des macro-nodules cirrhotiques ont une composante monoclonale si l'on étudie le profil de méthylation du chromosome X;
3. des aberrations chromosomiques et des pertes d'allèles sont trouvées dans la moitié des nodules cirrhotiques et dans les nodules dysplasiques.

Cancer is a DNA disease. The malignant transformation of a cell is secondary to genetic and/or epigenetic alterations in genes controlling cell cycle, proliferation and survival. The appearance of "advantage" mutations favors the emergence of hepatocyte clones whose increased proliferation favors new mutations.

Mechanisms of hepatocyte transformation can be broadly classified into two groups, depending on whether they emerge in cirrhotic or non-cirrhotic livers. The first group, by far the most frequent, arises in the context of chronic necrotic-inflammatory, genotoxic stress and regeneration. A cell's normal response to DNA damage is cycle arrest. At organ level, the consequence of hepatocyte cycle arrest is a regeneration defect. Sometimes, the natural barriers are crossed, favoring the emergence of more or less dysplastic hepatocyte clones. Genetic alterations observed at this stage include loss or gain of chromosomes leading to alterations in p53 expression, mutations in beta-catenin and AXIN responsible for activation of the Wnt/beta-catenin pathway, and inactivation of pRb1, IGF2R and p16. The development of HCC in cirrhotic patients depends on the activity, duration and etiology of the initial liver disease, and dysplastic nodules and regenerating macro-nodules should be considered as pre-cancerous lesions [8,75]:

1. the emergence of HCC within cirrhotic nodules is classic ("nodule within a nodule" appearance);
2. 50-60% of cirrhotic macro-nodules have a monoclonal component if the X chromosome methylation profile is studied;
3. chromosomal aberrations and allelic losses are found in half of cirrhotic nodules and in dysplastic nodules.

Les CHC sans cirrhose

Les rares cas de CHC sur foie sain sont spécifiques de certains mécanismes et de certains pathogènes : mutagenèse insertionnelle et VHB, mutation R249S de p53 et exposition à l'aflatoxine B1, mutation kRAS et au chlorure de vinyle, mutation du facteur de transcription HNF1a et adénomes hépatocytaires, mutations germinales du gène APC et hépatoblastomes.

On peut également classer les mécanismes transformants selon la présence ou l'absence d'instabilité chromosomique. Les CHC secondaires au VHB sont souvent peu différenciés et liés à une instabilité chromosomique et à une mutation fréquente de p53. Les CHC non liés au VHB sont souvent bien différenciés, dénués d'instabilité chromosomique, et souvent associés à des mutations de la voie wnt/beta-caténine.

Hépatocarcinogénèse virale

Preuve épidémiologique du lien VHB/CHC

L'association entre les infections par le virus de l'hépatite B (VHB) et le CHC est suggérée par :

1. l'augmentation d'incidence de ce cancer dans les zones d'endémie virale avec un risque relatif de 10 à 100 dans les zones d'endémie [53,73] ;
2. les modèles animaux d'infections par les hepadnavirus (particulièrement le virus de la marmotte) ;
3. le lien entre charge virale initiale et CHC [32] et la diminution significative de l'incidence de la maladie virale B par les politiques de vaccination systématique des nouveau-nés et des adolescents [5]. La vaccination des nouveau-nés de mères infectées puis des adolescents puis la vaccination universelle ont permis une réduction de 85 % du portage chronique chez les nouveau-nés de mères infectées et de 50 % de la prévalence du portage chronique de l'antigène HBs en Europe et aux États-Unis, de la morbidité et de la mortalité rapportées à l'infection. Parallèlement, ces dix dernières années, la fréquence du CHC dans les zones de haute endémie (Hong Kong, Singapour, Taiwan) ont chuté d'environ 50% grâce à ces politiques de vaccination [5]. Ceci est la première démonstration d'une prévention du cancer par un vaccin. Parallèlement, le lien causal entre niveau de multiplication virale et CHC a été clairement établi par l'étude taïwanaise « Reveal » [13] et par l'efficacité de la virosuppression par les analogues

HCC without cirrhosis

The rare cases of HCC in healthy livers are specific to certain mechanisms and pathogens: insertional mutagenesis and HBV, R249S mutation of p53 and exposure to aflatoxin B1, kRAS mutation and vinyl chloride, mutation of the transcription factor HNF1a and hepatocytic adenomas, germline mutations of the APC gene and hepatoblastomas. Transformation mechanisms can also be classified according to the presence or absence of chromosomal instability. HBV-associated HCCs are often poorly differentiated and associated with chromosomal instability and frequent mutation of p53. Non-HBV HCCs are often well differentiated, without chromosomal instability, and often associated with mutations in the wnt/beta-catenin pathway.

Viral hepatocarcinogenesis

Epidemiologic Evidence of the HBV/CHC Association

The association between hepatitis B virus (HBV) infection and HCC is suggested by:

1. the increased incidence of this cancer in virally endemic areas, with a relative risk of 10 to 100 in endemic areas [53,73];
2. animal models of hepadnavirus infection (particularly groundhog virus);
3. the link between initial viral load and HCC [32] and the significant reduction in the incidence of B viral disease due to systematic vaccination policies for newborns and adolescents [5]. Vaccination of newborns of infected mothers, then of adolescents, followed by universal vaccination, has led to an 85% reduction in chronic carriage among newborns of infected mothers and a 50% reduction in the prevalence of chronic HBs antigen carriage in Europe and the United States, as well as in morbidity and mortality related to infection. At the same time, over the last ten years, the incidence of HCC in highly endemic areas (Hong Kong, Singapore, Taiwan) has fallen by around 50% thanks to these vaccination policies [5]. This is the first demonstration of cancer prevention by a vaccine. At the same time, the causal link between the level of viral multiplication and HCC has been clearly established by the Taiwanese "Reveal" study [13] and by the efficacy of viro-suppression with nucleoside analogues in reducing the incidence of HCC [2,65,68,73].

nucléosidiques par la réduction de l'incidence du CHC d'autre part [2,65,68,73].

Mécanismes de l'hépatocarcinogénèse virale B

Les mécanismes de l'hépatocarcinogénèse virale B sont complexes [5]. Ils associent, du fait de l'intégration du génome viral (autorisée par une étape de reverse transcription dans la multiplication du VHB), des réarrangements chromosomiques, des mécanismes de cis-activation d'une part et de trans-activation d'autre part. La variabilité du VHB a aussi été mise en cause (génotype A, délétion dans le domaine pré S2 entre les nucléotides 38-55 du VHB [19]).

Les mécanismes de cis-activation sont représentés par la mutagenèse insertionnelle (cis-activation d'un proto-oncogène cellulaire) décrite pour l'insertion dans le gène de la Cycline A, le gène du récepteur de l'acide rétinoïque et le gène codant pour la mévalonate kinase humaine. Des phénomènes de trans-activation sont probables : ainsi, la protéine X du VHB pourrait jouer un rôle de transactivation sur de nombreux promoteurs hétérologues ou homologues.

Bien que les mécanismes d'hépatocarcinogénèse virale B soient acquis, il est probable qu'ils interagissent avec d'autres facteurs étiologiques : l'alcool, l'aflatoxine B1, le virus de l'hépatite C ou l'hépatite chronique et la cirrhose elle-même, comme dans les autres hépatopathies en particulier l'hépatite C.

Hépatocarcinogénèse virale C

Certains CHC ont été observés chez des patients n'ayant pas d'antigène HBs (Ag HBs) détectable, suggérant l'intervention d'autres virus que le VHB, même si la mise en évidence de séquences intégrées du VHB dans un nombre non négligeable de cas souligne l'origine virale B possible de certains CHC survenant en l'absence d'Ag HBs. Différents arguments, principalement épidémiologiques, suggèrent que le virus de l'hépatite C (VHC) pourrait favoriser l'émergence de CHC par des mécanismes différents du VHB du fait de l'absence d'intégration dans le génome de l'hôte. La plus grande fréquence des anticorps dirigés contre le VHC chez les patients ayant un carcinome hépatocellulaire (30 à 70 %) que dans la population générale (1 %), en l'absence d'Ag HBs détectable, est un argument épidémiologique. Les mécanismes de l'hépatocarcinogénèse virale C restent inconnus et sont probablement multifactoriels : l'inflammation chronique associée à l'infection virale, la fibrose hépatique qui en est la conséquence et dont le stade final est la

Mechanisms of viral B hepatocarcinogenesis

The mechanisms of viral B hepatocarcinogenesis are complex [5]. They combine viral genome integration (enabled by a reverse transcription step in HBV replication), chromosomal rearrangements, cis-activation and trans-activation mechanisms. HBV variability has also been implicated (genotype A, deletion in the pre-S2 domain between HBV nucleotides 38-55 [19]).

Cis-activation mechanisms are represented by insertional mutagenesis (cis-activation of a cellular proto-oncogene) described for insertion into the cyclin A gene, the retinoic acid receptor β gene, and the gene encoding human mevalonate kinase. Trans-activation phenomena are likely: for example, HBV protein X could play a trans-activating role on numerous heterologous or homologous promoters.

Although the mechanisms of viral B hepatocarcinogenesis are well understood, they are likely to interact with other etiologic factors: alcohol, aflatoxin B1, hepatitis C virus or chronic hepatitis, and cirrhosis itself, as in other hepatopathies, particularly hepatitis C.

Viral C hepatocarcinogenesis

Some HCCs have been observed in patients with no detectable HBs antigen (HBsAg), suggesting the involvement of viruses other than HBV, although the identification of integrated HBV sequences in a significant number of cases underscores the possible B viral origin of some HCCs occurring in the absence of HBsAg. Several arguments, mainly epidemiological, suggest that hepatitis C virus (HCV) may promote the emergence of HCC by mechanisms different from those of HBV, due to the absence of integration into the host genome. The greater frequency of antibodies directed against HCV in patients with hepatocellular carcinoma (30-70%) than in the general population (1%), in the absence of detectable HBsAg, is an epidemiological argument. The mechanisms of viral C hepatocellular carcinogenesis remain unknown and are probably multifactorial: the chronic inflammation associated with viral infection and the consequent hepatic fibrosis, the final stage of which is cirrhosis, play an important role. The importance of these factors

cirrhose, jouent un rôle majeur. L'importance de ces facteurs est illustrée par le développement dans environ 90 % des cas du CHC sur des lésions d'hépatite chronique et de cirrhose.

Cependant, un rôle direct du VHC est suggéré par la détection *in vivo* de séquences d'ARN VHC (brins positifs et négatifs) dans les cellules tumorales, ou par le développement d'un CHC associé à l'expression de la capsid dans le foie de souris transgéniques. *In vitro*, l'expression stable de la protéine non-structurale NS3 transforme des cellules NIH 3T3, et l'expression de la capsid VHC, associée à l'oncogène Ha-ras, pourrait transformer des fibroblastes embryonnaires de rat. Plusieurs protéines virales du VHC, notamment la protéine Core du virus, NS3 et NS5A ont été directement incriminées dans la transformation et le développement du CHC [69].

Le stress cellulaire associé à l'infection virale C chronique active des voies de signalisation cellulaire comme les voies MAPK qui facilitent la prolifération cellulaire et favorisent la transformation ; il conduit à une accumulation intra- et extra-cellulaire d'éléments mutagènes pouvant induire des lésions de l'ADN de la cellule hôte.

Hépatocarcinogénèse virale D

Le virus de l'hépatite D (VHD) est un petit virus à ARN défectueux qui dépend du virus de l'hépatite B (VHB) pour l'assemblage et la transmission du virion. Il se réplique dans le noyau des hépatocytes et interagit avec plusieurs protéines cellulaires [12]. L'hépatite D chronique est une maladie grave et progressive, conduisant à une cirrhose dans 80 % des cas, responsable de la mortalité par décompensation hépatique ou carcinome hépatocellulaire [1,26]. Savoir si le VHD est un virus oncogène reste débattu. Des études menées au cours de la dernière décennie ont montré que le VHD est associé à un risque significativement plus élevé de développer un CHC par rapport à la mono-infection par le VHB [1,12,26,62]. Cependant, les mécanismes par lesquels le VHD favorise le cancer du foie restent incertains en dehors du fait que la prévalence de la cirrhose est plus élevée. Des données récentes montrent que le profil moléculaire du CHC associé à l'infection VHD est unique et distinct de celui du CHC associé à l'infection VHB, avec un enrichissement des gènes impliqués dans la réplication du cycle cellulaire et la réplication de l'ADN et dans les dommages et la réparation de l'ADN, ce qui indique que l'instabilité du génome est un mécanisme important de l'hépatocarcinogénèse au VHD [25]. Ces données suggèrent que

is illustrated by the fact that in approximately 90% of cases, HCC develops in lesions of chronic hepatitis and cirrhosis.

However, a direct role for HCV is suggested by the *in vivo* detection of HCV RNA sequences (positive and negative strands) in tumor cells or by the development of HCC associated with capsid expression in the liver of transgenic mice. *In vitro*, the stable expression of the NS3 non-structural protein transforms NIH 3T3 cells, and expression of the HCV capsid associated with the Ha-ras oncogene could transform rat embryonic fibroblasts. Several HCV viral proteins, including the viral core protein, NS3 and NS5A, have been directly implicated in the transformation and development of HCC [69].

The cellular stress associated with chronic C virus infection activates cellular signaling pathways, such as MAPKs, that facilitate cell proliferation and promote transformation; it leads to the intracellular and extracellular accumulation of mutagenic elements that can induce host cell DNA damage.

Viral hepatocarcinogenesis D

Hepatitis D virus (HDV) is a small, defective RNA virus that depends on hepatitis B virus (HBV) for virion assembly and transmission. It replicates in the nucleus of hepatocytes and interacts with several cellular proteins [12]. Chronic hepatitis D is a serious and progressive disease, leading to cirrhosis in 80% of cases and mortality from hepatic decompensation or hepatocellular carcinoma [1,26]. Whether HDV is an oncogenic virus remains controversial. Studies conducted over the past decade have shown that HDV is associated with a significantly higher risk of developing HCC than HBV monoinfection [1,12,26,62]. However, the mechanisms by which HDV promotes liver cancer, other than the higher prevalence of cirrhosis, remain unclear. Recent data show that the molecular profile of HCC associated with HDV infection is unique and distinct from that of HCC associated with HBV infection, with enrichment of genes involved in cell cycle and DNA replication, and DNA damage and repair, suggesting that genome instability is an important mechanism of hepatocarcinogenesis in HDV [25]. These data suggest that HBV and HDV promote carcinogenesis by different molecular mechanisms, despite the obligatory dependence of HDV on HBV.

le VHB et le VHD favorisent la carcinogénèse par des mécanismes moléculaires distincts malgré la dépendance obligatoire du VHD au VHB.

Autres carcinogènes

Des carcinogènes favorisent la maladie hépatique, c'est-à-dire la fibrogenèse et le risque de CHC (ou de cholangiocarcinome ou d'hépto-cholangiocarcinome).

L'alcool en est le principal [60] : la cirrhose alcoolique est associée à un risque de l'ordre de 10 % de développement de cancer primitif du foie. Le risque relatif chez les buveurs excessifs est de l'ordre de 1,2 à 4,2. Comme co-carcinogène, du fait de la dénutrition, de la fréquente exposition aux virus hépatotropes liée à l'alcoolisation chronique, la consommation excessive d'alcool expose à un risque accru de carcinome hépatocellulaire. La MASH par le biais de l'activité nécrotico-inflammation et de la fibrose en est un autre, particulièrement lorsqu'un diabète de type 2 est présent [64,72].

Le facteur de transcription ChREBP apparaît comme un oncogène hépatique. C'est un coordinateur métabolique central, et notamment un régulateur majeur dans le contrôle transcriptionnel du flux de glucose par la lipogenèse de novo dans le foie et le tissu adipeux blanc. La dérégulation des fonctions de ce modulateur clé de la communication inter-organes [56] est associée au développement de maladies métaboliques telles que le diabète de type 2 et la MASH [3]. Sa surexpression dans les modèles murins comme chez l'homme participe des mécanismes d'initiation et de développement du CHC et son invalidation réduit la croissance tumorale. Il pourrait être un nouveau biomarqueur moléculaire capable de prédire la résistance aux traitements systémiques utilisant des inhibiteurs de multikinases.

Des carcinogènes chimiques ont été identifiés comme favorisant la survenue de la tumeur primitive du foie. La mycotoxine aflatoxine B1 est la plus fréquemment décrite; les zones à haute exposition aux aflatoxines sont superposées à celles de haute endémie pour le VHB. Il existe une probable interaction entre les carcinogènes chimiques et les virus hépatotropes. Ainsi, chez les sujets Ag HBs positifs, exposés à l'aflatoxine, il a été montré que l'aflatoxine B1 pouvait provoquer l'apparition d'une mutation ponctuelle au niveau d'un gène suppresseur de tumeurs ou «anti-oncogène» : la P 53 [5,74].

D'autres carcinogènes chimiques tels que les nitrosamines (dans les modèles animaux), le chlorure de vinyl (angiosarcomes) ou les agents

Other carcinogens

Some carcinogens promote liver disease, i.e. fibrogenesis and the risk of HCC (or cholangiocarcinoma or hepato-cholangiocarcinoma).

Alcohol is the major contributor [60]: alcoholic cirrhosis is associated with a 10% risk of developing primary liver cancer. The relative risk among heavy drinkers ranges from 1.2 to 4.2. As a co-carcinogen, excessive alcohol consumption increases the risk of hepatocellular carcinoma due to malnutrition and frequent exposure to hepatotropic viruses associated with chronic alcoholism.

MASH through necrotic-inflammatory activity and fibrosis is another, particularly in the presence of type 2 diabetes [64,72].

The transcription factor ChREBP appears to be a hepatic oncogene. It is a central metabolic coordinator and, in particular, a key regulator in the transcriptional control of glucose flux through de novo lipogenesis in the liver and white adipose tissue. Deregulation of the functions of this key modulator of inter-organ communication [56] is associated with the development of metabolic diseases such as type 2 diabetes and MASH [3]. Its overexpression in both mouse and human models is involved in the initiation and development of HCC, and its knockdown reduces tumor growth. It may be a new molecular biomarker capable of predicting resistance to systemic treatment with multikinase inhibitors.

Chemical carcinogens have been identified as promoting the development of primary liver tumors. The mycotoxin aflatoxin B1 is the most commonly described; areas of high aflatoxin exposure overlap with areas of high HBV endemicity. There is a probable interaction between chemical carcinogens and hepatotropic viruses. For example, in HBsAg-positive individuals exposed to aflatoxin, aflatoxin B1 has been shown to induce a point mutation in a tumor suppressor or "anti-oncogene" gene: P53 [5,74].

Other chemical carcinogens such as nitrosamines (in animal models), vinyl chloride (angiosarcoma), or peroxisome proliferators (in animal models) may promote the development of primary liver tumors.

In conclusion, all etiologies of chronic liver disease promote extensive fibrosis and cirrhosis, the major cause of HCC, and HBV (and probably HCV) infection is directly involved in liver carcinogenesis.

permettant la prolifération des peroxysomes (dans les modèles animaux) peuvent favoriser l'apparition de tumeurs primitives du foie.

En résumé, toutes les étiologies des maladies hépatiques chroniques favorisent la fibrose extensive et la cirrhose, cause principale du CHC, et les infections par le VHB (et probablement par le VHC) sont directement impliquées dans la carcinogénèse hépatique. En ce qui concerne les hépatites auto-immunes qui peuvent également évoluer vers la cirrhose, il a été récemment montré que le risque de CHC dans cette population était faible [20].

Plusieurs mécanismes, qui ne sont pas exclusifs, sont probablement intriqués chez un même malade : la cirrhose, secondaire à une hépatite chronique active ou à une intoxication alcoolique chronique, est un facteur de risque majeur, associé dans plus de 90 % des cas à la tumeur. Le virus de l'hépatite B peut avoir un effet direct du fait de l'intégration avec réarrangement chromosomique ou mutagenèse insertionnelle, ou par la transactivation de protéines virales générées à partir d'ADN du virus de l'hépatite B en cours de multiplication ou intégré dans l'ADN cellulaire. Le VHD, satellite de l'infection par le VHB, augmente d'un facteur 2 à 3 le risque de cirrhose et par là-même le risque de CHC. Le VHC peut aussi directement intervenir par le biais de protéines virales transformantes.

La transformation maligne des hépatocytes survient en général dans un contexte de lyse et de régénération hépatique chronique et le plus souvent sur foie cirrhotique. La prolifération cellulaire, l'inflammation et le stress génotoxique facilitent l'accumulation d'anomalies génétiques et épigénétiques pouvant :

1. « allumer » des oncogènes ou « éteindre » des anti-oncogènes ;
2. modifier l'expression de protéines régulatrices du cycle cellulaire ;
3. réactiver la télomérase dans des hépatocytes sénescents.

In autoimmune hepatitis, which can also progress to cirrhosis, the risk of HCC in this population has recently been shown to be low [20].

Several mechanisms, which are not exclusive, are probably interrelated in the same patient: cirrhosis secondary to chronic active hepatitis or chronic alcohol intoxication is a major risk factor, associated with the tumor in more than 90% of cases. Hepatitis B virus can exert a direct effect by integration with chromosomal rearrangement or insertional mutagenesis, or by transactivation of viral proteins generated from nuclear replicating hepatitis B virus DNA or integrated into cellular DNA. HDV, a satellite of HBV infection, increases the risk of cirrhosis by a factor of 2 to 3 and thus the risk of HCC. HCV can also act directly via viral transforming proteins.

Malignant transformation of hepatocytes generally occurs in the context of chronic liver lysis and regeneration, most commonly in cirrhotic livers. Cell proliferation, inflammation, and genotoxic stress facilitate the accumulation of genetic and epigenetic abnormalities that can:

1. "turn on" oncogenes or "turn off" anti-oncogenes;
2. alter the expression of cell cycle regulatory proteins; 3
3. reactivate telomerase in senescent hepatocytes.

Diagnostic

Diagnostic morphologique

Le CHC est au mieux diagnostiqué dans le suivi semestriel échographique d'un patient à risque car ayant une fibrose extensive ou une cirrhose précédemment diagnostiquée [24,67,72]. Ce dépistage échographique précoce du CHC, recommandé unanimement par les sociétés savantes, autorise d'espérer un traitement curatif du CHC dans plus de 70 % des cas. En l'absence d'hépatopathie connue, le diagnostic peut être fortuit ou effectué du fait d'une altération de l'état général qui révèle et la maladie hépatique fibrosante (dysmorphie, voire hypertension portale (HTP) et/ou ascite) et le cancer (nodule hypoéchogène dont la taille et le nombre sont précisés, de même que la perméabilité des axes vasculaires, notamment du tronc porte). Le pronostic est alors plus sombre et la curabilité de la tumeur incertaine (amélioration de 37 % de survie à 4 ans chez les patients dépistés par rapport aux non dépistés [77,78]).

Le diagnostic de CHC peut être posé par des méthodes non invasives (radiologie) et/ou invasives (biopsie).

Le diagnostic radiologique est acquis avec un degré de confiance élevé si la lésion survient chez un patient suivi pour une cirrhose. L'échographie va conduire à une imagerie dynamique de contraste (en utilisant une imagerie dynamique, échographie avec injection de produit de contraste, tomodensitométrie (TDM) ou imagerie par résonance magnétique (IRM)) : la lésion doit répondre aux critères radiologiques du CHC, c'est-à-dire une hypervascularité en phase artérielle (*wash-in*) et une diminution de signal par rapport au reste du parenchyme hépatique en phase tardive (lavage ou *wash-out*) [46]. Lorsque ces caractéristiques typiques sont présentes, une confirmation diagnostique par une biopsie n'est généralement pas nécessaire [8,72], d'autant plus si l'alpha-foetoprotéine (AFP) est > 250 U/ml. Néanmoins, l'évolution dans la compréhension de la biologie moléculaire des tumeurs pourrait la rendre indispensable à l'avenir pour des classifications pronostiques et des thérapies ciblées [50]. La biopsie est indispensable chez les patients ne présentant aucun risque particulier de CHC, c'est-à-dire les patients sans cirrhose en foie tumoral et non tumoral.

L'algorithme recommandé pour l'investigation de lésions hépatiques chez les patients à risque est : pour les nodules < 1 cm, un suivi par échographie à 3 mois ; pour les lésions > 1 cm, les signes radiologiques du CHC définissent le diagnostic ; si

Diagnosis

Morphologic diagnosis

HCC is best diagnosed by biannual ultrasonography in patients at risk for extensive fibrosis or previously diagnosed cirrhosis [24,67,72]. This early ultrasound detection of HCC, unanimously recommended by professional societies, offers the hope of curative treatment in over 70% of cases. In the absence of known liver disease, the diagnosis may be made by chance or when the patient's general condition deteriorates, revealing both fibrosing liver disease (dysmorphia, even portal hypertension (PH) and/or ascites) and cancer (hypoechoic nodules of specific size and number, as well as permeability of vascular axes, especially the portal trunk). In these cases, the prognosis is worse, and the curability of the tumor is uncertain (37% improvement in 4-year survival in screened patients compared to those not screened [77,78]).

HCC can be diagnosed by non-invasive (radiology) and/or invasive (biopsy) methods.

Radiologic diagnosis is obtained with a high degree of confidence when the lesion occurs in a patient with cirrhosis. Ultrasound leads to dynamic contrast imaging (using dynamic imaging, ultrasound with contrast injection, computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI)): the lesion must meet the radiological criteria for HCC, i.e. hypervascularity in the arterial phase (*wash-in*) and a decrease in signal relative to the rest of the liver parenchyma in the late phase (*wash-out*) [46]. When these typical features are present, diagnostic confirmation by biopsy is generally not required [8,72], especially when alpha-fetoprotein (AFP) is > 250 U/mL. However, advances in our understanding of the molecular biology of tumors may make it essential for prognostic classification and targeted therapies in the future [50]. Biopsy is essential in patients who are not at particular risk of HCC, i.e. patients without cirrhosis in both tumoral and non-tumoral livers.

The recommended algorithm for the evaluation of liver lesions in patients at risk is as follows: for nodules < 1 cm, ultrasound follow-up at 3 months; for lesions > 1 cm, radiological signs of HCC define the diagnosis; if the radiology is atypical on at least one of the two imaging modalities (CT and MRI), radiologically guided biopsy of the tumor and non-tumor liver (mostly echo-guided for echogenic lesions) is recommended [24,72] (Fig. 1). The difficulties associated with the diagnosis and management of HCC in resource-limited

la radiologie n'est pas typique dans au moins une des deux techniques d'imagerie (scanner et IRM), une biopsie du foie tumoral et non tumoral sous contrôle radiologique (majoritairement écho-guidée pour les lésions échogènes) est recommandée [24,72] (Fig. 1).

Les difficultés diagnostiques du CHC et de sa prise en charge dans les pays à ressources limitées doivent être rappelées. C'est d'autant plus regrettable que, pour des raisons épidémiologiques (VHB notamment), la prévalence du CHC est au moins 10 fois plus fréquente que dans les pays du Nord [51]. Une évolution de l'épidémiologie du CHC est observée en Afrique. L'analyse de 863 patients ivoiriens ayant un CHC diagnostiqué entre 2007 et 2014 a montré des variations de présentation par rapport à la période 1970-1980 [22]. L'âge de présentation est retardé ($49,4 \pm 14,1$ ans) et le sex-ratio a diminué (M:F=2,6). Les patients séropositifs pour l'antigène de surface de l'hépatite B et anti-VHC représentaient 65 % et 25 % des cas tandis que la consommation d'alcool était rapportée dans 36 % des cas. Le taux d'AFP était supérieur à 400 ng/ml dans 36 % des cas et les tumeurs étaient déjà multinodulaires et/ou métastatiques au diagnostic chez 77 % et 26 % des patients. Des variations géographiques et

countries must be taken into account. This is all the more unfortunate as the prevalence of HCC is at least 10 times higher than in northern countries for epidemiological reasons (especially HBV) [51]. An evolution in the epidemiology of HCC has been observed in Africa. An analysis of 863 Ivorian patients with HCC diagnosed between 2007 and 2014 showed changes in presentation compared to the period 1970-1980 [22]. The age of presentation is delayed (49.4 ± 14.1 years) and the sex ratio has decreased (M:F=2.6). Hepatitis B surface antigen-positive and anti-HCV-positive patients accounted for 65% and 25% of cases, respectively, while alcohol consumption was reported in 36% of cases. AFP levels were greater than 400 ng/mL in 36% of cases, and tumors were multinodular and/or metastatic at diagnosis in 77% and 26% of patients, respectively. Geographical and anthropological differences were observed, with an excess of female cases in certain regions (Lagunes) or linguistic groups (Kru). Nord Mandé speakers were more often identified as nonB-nonC than others. The epidemiological evolution of HCC in Côte d'Ivoire in recent decades is probably due to the spread of HCV (older, more feminized patient population), which may limit the expected benefits of hepatitis

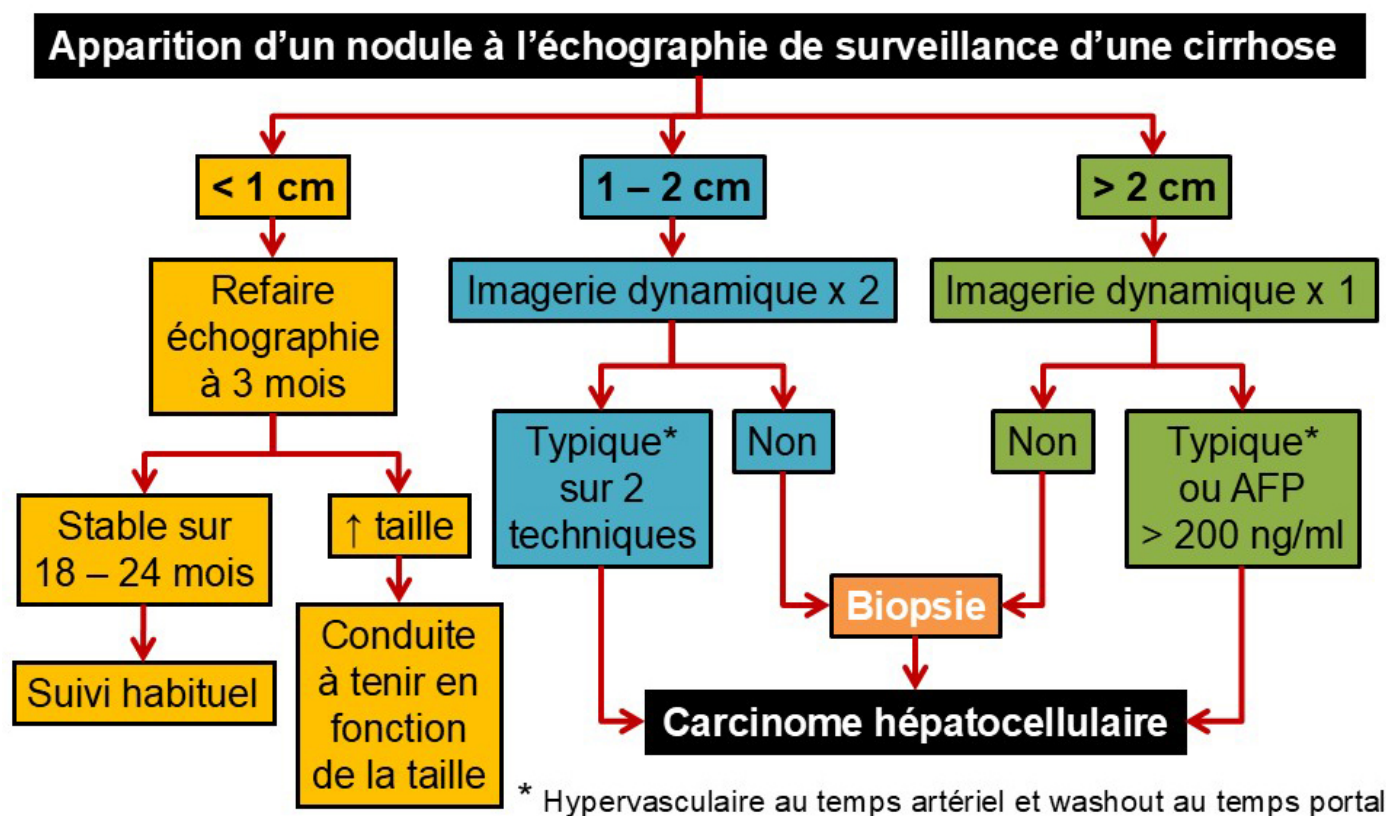


Figure 1 : Démarche diagnostique du carcinome hépatocellulaire en cas d'apparition d'un nodule hépatique à l'échographie semestrielle de dépistage

Figure 1: Diagnostic approach to hepatocellular carcinoma in the event of the appearance of a liver nodule at the biannual screening ultrasound scan

anthropologiques ont été observées avec des excès de cas féminins affectant les régions (Lagunes) ou les groupes linguistiques (Kru). Les locuteurs du Nord Mandé étaient plus souvent identifiés comme nonB-nonC que les autres. L'évolution épidémiologie ivoirienne du carcinome hépatocellulaire ces dernières décennies est probablement due à la propagation du VHC (population de patients plus âgée et féminisée), ce qui risque de limiter les bénéfices attendus de la vaccination anti-hépatite B et justifierait des mesures appropriées pour prévenir de nouvelles transmissions du VHC.

Les retards au diagnostic et au traitement expliquent les différences considérables de pronostic du CHC entre les pays du Sud et les pays du Nord. L'absence de dépistage large des infections virales hépatiques explique dans ces situations la sous-estimation des diagnostics d'infection virale chronique, d'hépatopathie et de cancer. Il y a un accès limité aux tests diagnostiques sérologiques et génomiques, peu de «*reflex testing*», c'est-à-dire qu'une sérologie positive - AgHBs, anti-VHD ou VHC - va conduire à une recherche des anti-VHD et à la quantification de l'ADN VHB, de l'ARN VHD ou VHC. L'évaluation de la fibrose hépatique par des tests non invasifs de fibrose (Fibrotest, Fibroscan) est rarement disponible, même si des tests simples et peu coûteux, comme le FIB4, devraient permettre l'évaluation de la fibrose significative en population générale et donc identifier le risque de cirrhose et de CHC. Enfin, l'accès à une imagerie diagnostique simple et efficace comme l'échographie n'est pas toujours possible. Ceci explique que le diagnostic soit souvent fait à un stade avancé [22], dépassant toute possibilité thérapeutique curative. Les coûts des tests virologiques ou de biologie simple (alpha-fétoprotéine) et ceux d'une imagerie, de qualité variable, limitent significativement l'optimisation de la cascade de soins du dépistage au traitement.

Stadification

Les principaux facteurs pronostiques de la survie chez les patients atteints de CHC sont la fonction hépatique, les caractéristiques de la tumeur (taille et nombre de nodules de CHC, invasion vasculaire), le taux sérique d'AFP et l'état général OMS [24,72]. Le système de stadification le plus répandu et accepté en oncologie est la classification des tumeurs malignes (TNM). Le problème de ce système est qu'il ne prend pas en compte la réserve de fonction hépatique, ce qui est essentiel dans le CHC. L'association européenne pour l'étude du foie (EASL) et l'association américaine pour

B vaccination and would justify appropriate measures to prevent new HCV transmissions.

Delays in diagnosis and treatment explain the considerable differences in the prognosis of HCC between southern and northern countries. The lack of widespread screening for viral liver infections explains the underdiagnosis of chronic viral infections, liver disease and cancer in these settings. There is limited access to serological and genomic diagnostic tests, and few "reflex tests", i.e. a positive serology - AgHBs, anti-HDV or HCV - leads to a search for anti-HDV and quantification of HBV DNA, HDV or HCV RNA. Assessment of liver fibrosis by non-invasive fibrosis tests (Fibrotest, Fibroscan) is rarely available, although simple, inexpensive tests such as FIB4 should allow assessment of significant fibrosis in the general population and thus identify the risk of cirrhosis and HCC. Finally, access to simple, effective imaging modalities such as ultrasound is not always available. This explains why diagnosis is often made at an advanced stage [22], beyond the possibility of curative treatment. The cost of virological tests or simple biology (alpha-fetoprotein) and the cost of imaging, which is of variable quality, significantly limit the optimization of the care cascade from screening to treatment.

Staging

The main prognostic factors for survival in patients with HCC are liver function, tumor characteristics (size and number of HCC nodules, vascular invasion), serum AFP level and general WHO status [24,72]. The most widely used and accepted staging system in oncology is the staging of malignant tumors (TNM). The problem with this system is that it does not take into account liver function reserve, which is essential in HCC. The European Association for the Study of the Liver (EASL) and the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) [24,72]

l'étude des maladies du foie (AASLD) [24,72] approuvent la classification de Barcelone (BCLC) et recommandent l'utilisation de ce système de stadification pour évaluer le pronostic des patients et leur allouer le traitement adapté [39]. La classification BCLC divise les patients en cinq stades (0, A, B, C, D) (Fig. 2) en fonction de variables pronostiques préétablies liées :

1. à la tumeur : taille et nombre de nodules de CHC, invasion vasculaire ou ganglionnaire, extension extra-hépatique appréciées par l'imagerie (scanner thoracique, IRM, plus que TEP-scanner au FDG18 ou à la choline dont l'acuité diagnostique est <50 %) ;
2. au patient : état général, grade OMS et comorbidités ;
3. à la sévérité de la maladie hépatique biologique (TP, albumine, bilirubine pour la mesure de la fonction hépatique, créatininémie et stade de Child-Pugh ou Meld si une transplantation hépatique est envisagée), avec ou sans hypertension portale (HTP) : plaquettes, fibroscan voire endoscopie oeso-gastrique à la recherche de varices oesophagiennes ou cardio-tubérositaires selon les critères de Baveno.

La synthèse de l'évaluation de la sévérité du CHC (hépatique seulement ou plus étendu en hépatique et extra-hépatique), de l'état général du patient et de la sévérité de son hépatopathie vont conduire à la décision de traitement en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

support the Barcelona Classification (BCLC) and recommend the use of this staging system to assess patient prognosis and assign appropriate treatment [39]. The BCLC classification divides patients into five stages (0, A, B, C, D) (Fig. 2) according to predetermined prognostic variables related to

1. the tumor: size and number of HCC nodules, vascular or lymph node invasion, extrahepatic extension as assessed by imaging (chest CT, MRI, more than FDG18 or choline PET scans whose diagnostic acuity is <50%);
2. the patient: general condition, WHO grade and comorbidities;
3. the severity of the biological liver disease (PT, albumin, bilirubin to measure liver function, creatinine edema and Child-Pugh or Meld stage if liver transplantation is contemplated), with or without portal hypertension (PH): platelets, fibroscan or even esogastric endoscopy to look for esophageal or cardio-tuberosal varices according to Baveno criteria.

Assessment of the severity of the HCC (hepatic only or more extensive, both hepatic and extra-hepatic), the patient's general condition and the severity of his or her liver disease will lead to a treatment decision in a multidisciplinary consultation meeting (MCM).

Traitements du CHC

Les traitements sont en progrès constants et décidés de façon collégiale en RCP. Selon la sévérité des patients, des traitements curatifs ou palliatifs peuvent être disponibles (Fig. 3).

Traitements curatifs

Ce sont la radio-destruction tumorale transcutanée, la chirurgie de résection ou la transplantation hépatique. Pour la maladie à un stade précoce (BCLC 0 et A), la résection chirurgicale est l'option de première intention en cas de nodule solitaire et confère 70 % de survie à 5 ans [6,24,72]. Complications (mortalité post-opératoire < 5 %) et récurrence ont été réduites avec une sélection restrictive des candidats : nodule unique, absence d'hypertension portale et fonction hépatique préservée [24,54,72]. Une récurrence de CHC et/ou l'apparition de métastases surviennent dans 70 % des cas 5 ans après la résection, et aucun traitement adjuvant ne peut pour l'instant l'empêcher [33].

HCC Treatments

Treatments are constantly evolving and are collectively decided at the MCM. Depending on the severity of the patient's disease, curative or palliative treatments may be available (Fig. 3).

Curative treatments

These include transcutaneous radioactive destruction of the tumor, resection surgery or liver transplantation. In early-stage disease (BCLC 0 and A), surgical resection is the first-line option for solitary nodules and confers a 70% survival rate at 5 years [6,24,72]. Complications (postoperative mortality < 5%) and recurrence have been reduced with restrictive selection of candidates: single nodule, absence of portal hypertension and preserved liver function [24,54,72]. HCC recurrence and/or metastases occur in 70% of cases 5 years after resection and currently no adjuvant therapy can prevent this [33].

Stade		Performance status	Stade tumoral	Fonction hépatique
Précoce	A1	0	1 nodule < 5 cm	HTP = 0 & bilirubine N
	A2	0	1 nodule < 5 cm	HTP + & bilirubine N
	A3	0	1 nodule < 5 cm	HTP + & ↑ bilirubine
	A4	0	3 nodules < 3 cm	Child-Pugh A – B
Intermédiaire	B	0	Multi-nodulaire	Child-Pugh A – B
Avancé	C	1 – 2*	Invasion vasculaire ou extra-hépatique	Child-Pugh A – B
Terminal	D	3 – 4*	Indifférent	Child-Pugh C*

Stades A ou B : tous les critères doivent être remplis

Stades C ou D : 1 seul des critères * suffit

Figure 2 : Système de stadification de Barcelone BCLC et stratégie thérapeutique. La classification comprend cinq étapes pour sélectionner les meilleurs candidats pour les meilleures thérapies actuellement disponibles. Les patients atteints de tumeurs précoces asymptomatiques (stades 0 – A) sont candidats à un traitement radical (résection, transplantation hépatique ou ablation locale). Les patients asymptomatiques avec CHC multinodulaire (stade B) requièrent un traitement par chimio-embolisation transartérielle (TACE), alors que les patients présentant une tumeur symptomatique avancée et invasive (stade C) sont des candidats pour recevoir une immunothérapie plus que le sorafenib. Pour les patients au stade terminal (stade D), seuls les soins palliatifs leur sont proposés.

Figure 2: Barcelona staging system (BCLC) and treatment strategy. The classification comprises five stages to select the best candidates for the best therapies currently available. Patients with asymptomatic early tumours (stages 0 - A) are candidates for radical treatment (resection, liver transplantation or local ablation). Asymptomatic patients with multinodular HCC (stage B) require treatment with transarterial chemoembolisation (TACE), while patients with advanced symptomatic and invasive tumours (stage C) are candidates for immunotherapy more than sorafenib. For terminal patients (stage D), only palliative care is offered.

Pour les patients BCLC A avec les critères de Milan (nodule unique de taille ≤ 5 cm ou jusqu'à 3 nodules d'une taille inférieure ou égale à 3 cm, sans invasion vasculaire) avec un score AFP (taille, nombre de nodules, valeur d'AFP) ≤ 2 [21] et récusés pour la résection chirurgicale (hépatopathie trop sévère), la transplantation hépatique (TH) est le meilleur traitement de première intention [42] avec un taux de survie respectif à 5 et 10 ans de 70 % et supérieur à 50 %, et avec un taux de récurrence d'environ 10 % [17,24,42,45,72]. En réalité, 10 % des CHC sont discutés pour la transplantation et moins de 5 % des CHC sont transplantés [45]. Le CHC est l'indication du tiers des 1 300 TH effectuées en France chaque année [45]. On réalise le plus souvent la TH après une première récurrence du CHC traitée par radio-ablation ou chimio-embolisation intra-hépatique (CEAH) lorsque le patient a été inscrit sur la liste de TH. Enfin, pour les patients atteints de CHC à un

For BCLC A patients with Milan criteria (single nodule size ≤ 5 cm or up to three nodules up to 3 cm in size, without vascular invasion) and AFP score (size, number of nodules, AFP value) < 2 [21] who are ineligible for surgical resection (liver disease too severe), liver transplantation (HT) is the best first-line treatment [42], with 5- and 10-year survival rates of 70% and over 50%, respectively, and a recurrence rate of about 10% [17,24,42,45,72]. In reality, 10% of HCCs are eligible for transplantation and less than 5% are transplanted [45]. HCC accounts for one third of the 1,300 THs performed in France each year [45]. TH is most performed after a first recurrence of HCC treated with radioablation or intrahepatic chemoembolization (IHEC), if the patient is on the TH list.

Finally, for patients with early-stage HCC who are ineligible for surgery or transplantation, local ablation by radiodestruction is the standard of

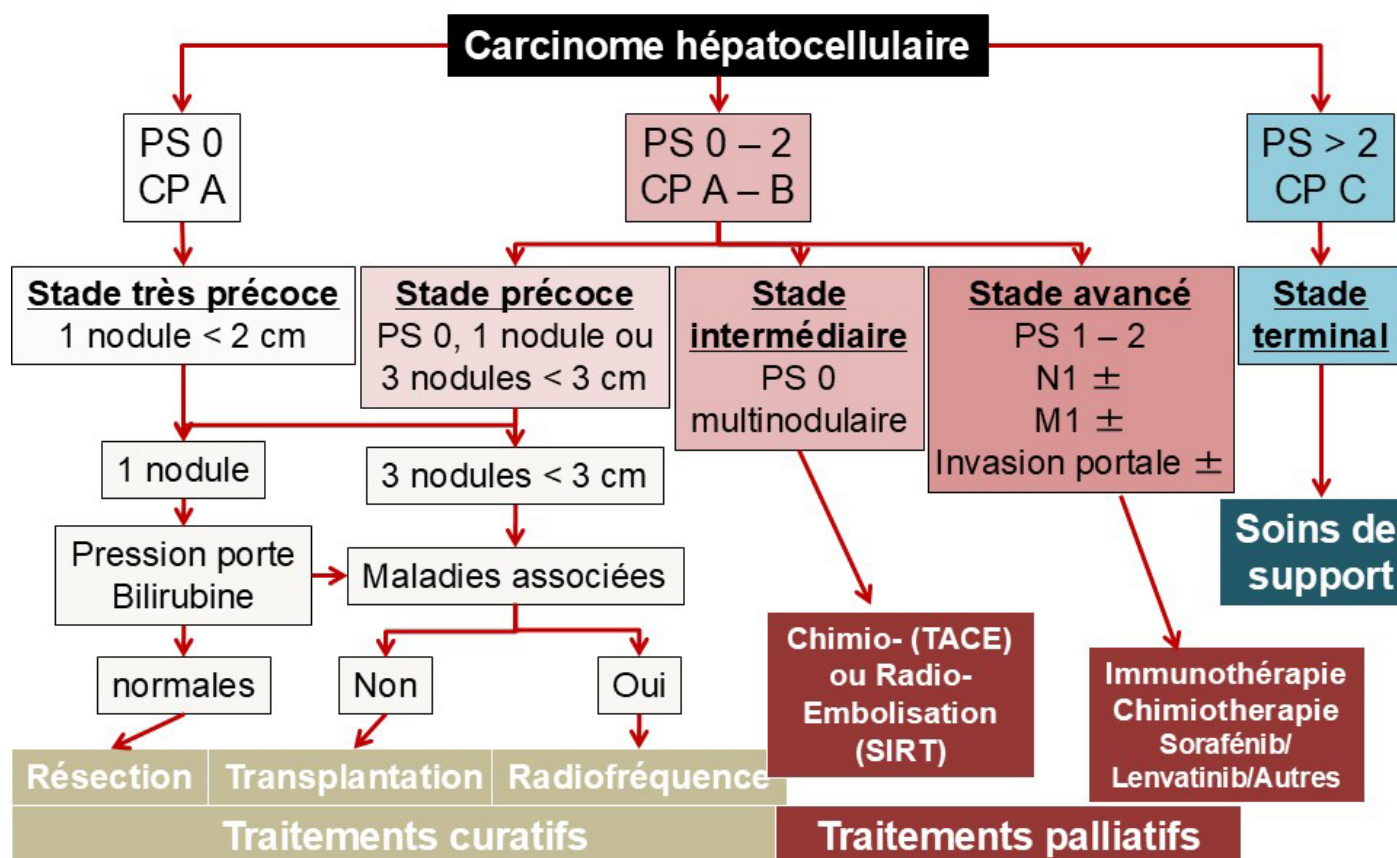


Figure 3 : Choix thérapeutiques selon le stade BCLC du carcinome hépatocellulaire

Figure 3: Treatment options according to the BCLC stage of hepatocellular carcinoma

stade précoce et ne pouvant être ni opérés ni transplantés, l'ablation locale par radio-destruction est le traitement standard avec des taux de survie à 5 ans compris entre 50 et 70 % [24,72]. Dans la vraie vie, la radio-destruction percutanée est devenue la technique principale du traitement curatif du CHC car les résultats sont comparables à ceux obtenus avec la chirurgie de résection, la technique est moins invasive (2 vs 8 jours d'hospitalisation dans notre expérience), et surtout les patients ne doivent pas être nécessairement Child-Pugh A. On peut effectuer une thermoablation par radiofréquence unipolaire ou multipolaire, par micro-ondes, cryothérapie, alcoolisation ou électroporation. Ces techniques sont choisies par les radiologues en RCP, en fonction de la taille de la tumeur et de sa localisation [15,17]. Ces méthodes sont principalement réservées à des tumeurs de ≤ 3 cm.

Traitements palliatifs

Les patients atteints de CHC de stade intermédiaire (BCLC B) sont caractérisés par une maladie multinodulaire avec préservation de la fonction hépatique et absence de symptômes liés à la tumeur, d'invasion vasculaire et de maladie extra-hépatique. La chimio-embolisation transartérielle

care, with 5-year survival rates ranging from 50 to 70% [24,72]. In the real world, percutaneous radiodestruction has become the main technique for curative treatment of HCC because the results are comparable to those obtained with resection surgery, the technique is less invasive (2 vs. 8 days of hospitalization in our experience), and most importantly, patients do not necessarily have to be Child-Pugh A. Thermoablation can be performed by unipolar or multipolar radiofrequency, microwave, cryotherapy, alcoholization, or electroporation. These techniques are selected by radiologists in RCP depending on tumor size and location [15,17]. These methods are mainly reserved for tumors < 3 cm in size.

Palliative treatments

Patients with intermediate stage HCC (BCLC B) are characterized by multinodular disease with preserved liver function and absence of tumor-related symptoms, vascular invasion and extrahepatic disease. Transarterial chemoembolization (CEAH or TACE) is recommended [10,45]. This

(CEAH ou TACE) est recommandée [10,45]. C'est une technique qui combine la délivrance locale de microbilles (émulsion de lipiodol avec une chimiothérapie, doxorubicine ou cis-platine principalement) embolisant la vascularisation de la tumeur avec l'administration locale de chimiothérapie. La médiane de survie actuelle est de 26 à 40 mois [40,61].

La radio-embolisation (radiothérapie interne sélective ou SIRT) consiste en l'injection intra-artérielle hépatique de microsphères d'yttrium-90 sans effet réel d'embolisation. Elle a été comparée au sorafenib avant que la dosimétrie de la radioactivité délivrée ne soit effectuée [36] : elle n'a pas montré de supériorité mais ses indications sont surtout liées à la possibilité de l'effectuer en cas de thrombose portale et d'adapter la dose radioactive beta à une évaluation initiale (*work up 1*) optimisant l'efficacité de la radiothérapie interne [10,16,35].

Chez les patients atteints d'un CHC à un stade avancé (BCLC C), le sorafenib - un inhibiteur de tyrosine kinase - [9] a permis d'augmenter la survie de 7,9 mois à 10,7 mois dans un essai clinique randomisé SHARP [41]. Sur la base de ces données, le sorafenib est devenu le traitement de référence pour ces patients à partir de 2008. Le sorafenib est réservé aux patients non éligibles à un traitement curatif, non répondeurs à deux cures successives de CEAH, OMS 0-2 et Child-Pugh A. Les effets secondaires sont dominés par la diarrhée (39 %), le syndrome palmo-plantaire (21 %) et l'asthénie (22 %) dans l'essai SHARP.

L'absence de meilleur traitement peut s'expliquer par la toxicité de certains agents en raison de la cirrhose sous-jacente, l'absence de stratification des patients en fonction de biomarqueurs potentiels et une résistance à la chimiothérapie conventionnelle. Néanmoins, plusieurs médicaments sont actuellement testés dans des essais cliniques de phase III, en association au traitement par sorafenib ou en seconde ligne après progression, tels que des agents anti-angiogéniques (lenvatinib, non remboursé), des inhibiteurs du cycle cellulaire, des inhibiteurs de récepteur de tyrosine kinases. Le régorafénib, inhibiteur de multikinase, s'est avéré être le premier traitement offrant un bénéfice en termes de survie chez les patients atteints de CHC intolérants ou non répondeurs au sorafenib [7]. Aucun inhibiteur de facteur de croissance épidermique (anti-EGFR, erlotinib) [80], ni inhibiteur de phosphatidylinositol 3-kinase / Akt / cible de la rapamycine (mTOR) (évérolimus) [78], ni inhibiteur de MET (tivantinib) [58], n'a

technique combines local administration of microbeads (lipiodol emulsion with chemotherapy, mainly doxorubicin or cis-platinum) embolizing the tumor vasculature with local administration of chemotherapy. Current median survival is 26 to 40 months [40,61].

Radioembolization (selective internal radiotherapy or SIRT) involves intra-arterial injection of yttrium-90 microspheres into the liver, with no real embolizing effect. It has been compared with sorafenib before dosimetry of the radioactivity delivered [36]: it did not show superiority, but its indications are mainly related to the possibility of performing it in the case of portal vein thrombosis and to the adaptation of the beta-radioactive dose to an initial assessment (work-up 1) that optimizes the efficacy of internal radiotherapy [10,16,35].

In patients with advanced HCC (BCLC C), sorafenib - a tyrosine kinase inhibitor [9] - prolonged survival from 7.9 months to 10.7 months in the randomized SHARP clinical trial [41]. Based on these data, sorafenib became the reference treatment for these patients in 2008. Sorafenib is reserved for patients who are ineligible for curative treatment and have failed two consecutive lines of CEAH, WHO 0-2 and Child-Pugh A. Side effects were dominated by diarrhea (39%), palmoplantar syndrome (21%) and asthenia (22%) in the SHARP trial.

The lack of better treatment may be explained by the toxicity of certain agents due to underlying cirrhosis, the lack of stratification of patients according to potential biomarkers, and resistance to conventional chemotherapy. Nevertheless, several agents are currently being tested in phase III clinical trials in combination with sorafenib or as second-line therapy after disease progression, including anti-angiogenic agents (lenvatinib, not reimbursed), cell cycle inhibitors and tyrosine kinase receptor inhibitors.

The multikinase inhibitor regorafenib has been shown to be the first treatment to provide a survival benefit in HCC patients intolerant or unresponsive to sorafenib [7].

No epidermal growth factor inhibitor (anti-EGFR, erlotinib) [80], phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/rapamycin pathway (mTOR) inhibitor (everolimus) [78] or MET inhibitor (tivantinib) [58] has shown better efficacy than the reference treatment. Finally, the most promising treatments today appear to be immunotherapies that inhibit the immune system's checkpoints between programmed cell death protein 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1), which show a survival benefit in

montré de meilleure efficacité que le traitement de référence.

Enfin, les traitements les plus prometteurs aujourd'hui semblent être les immunothérapies qui inhibent les points de contrôle du système immunitaire entre la protéine de mort cellulaire programmée 1 (PD1) et son ligand (PD-L1), et qui montrent un bénéfice en termes de survie chez les patients atteints de nombreux carcinomes métastatiques [48,71]. Chez les patients atteints de CHC, le taux élevé de PD-L1 sérique était un facteur pronostique péjoratif [27]. Les essais de phase I/II ont montré une utilisation potentiellement bénéfique du nivolumab dans le CHC avancé, avec un taux de réponse objective de 20 % en phase II [23]. Les résultats encourageants du nivolumab n'ont pas été confirmés par l'essai de phase III Checkmate 459 comparant le nivolumab au sorafenib. Au contraire, la supériorité de la combinaison atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib dans l'essai IMBrave150 a été établie (survie globale et survie sans progression, retard de la dégradation de la qualité de vie) en fait aujourd'hui le traitement de référence [14]. Il est réservé aux patients Child-Pugh A ayant une maladie diffuse hépatique ne relevant pas de traitements palliatifs comme la radio- ou chimio-embolisation ou à ceux ayant une diffusion extra-hépatique.

La radiothérapie externe stéréotaxique et la radiothérapie conformationnelle focalisée à haute dose ont aujourd'hui des indications limitées mais peuvent donner de bons résultats.

Les patients en phase terminale (BCLC D) doivent bénéficier de soins de confort.

L'association française pour l'étude du foie (AFEF) s'est réunie en juin 2023 pour actualiser les recommandations nationales de 2020 sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome hépatocellulaire [45 et en ligne <http://www.tncd.org>]. Les protocoles thérapeutiques curatifs ou palliatifs y sont détaillés en fonction des critères liés à la tumeur, à la sévérité de la maladie hépatique sous-jacente et à l'état général du patient. Les progrès, notamment pour les chimiothérapies et leur combinaison éventuelle avec radio-ablation, radio- ou chimio-embolisation, sont tels qu'on ne peut les résumer dans un simple article.

Dans les pays aux ressources limitées pour lesquels nous avons évoqué les limites au dépistage des hépatopathies et du CHC et à leur prise en charge diagnostique (cf. *supra*), les accès aux traitements sont très limités en dehors de la chirurgie de résection dont seule une minorité (< 10 %)

patients with many metastatic cancers [48,71]. In patients with HCC, elevated serum PD-L1 was a poor prognostic factor [27]. Phase I/II studies have demonstrated the potentially beneficial use of nivolumab in advanced HCC, with an objective response rate of 20% in phase II [23]. The encouraging results of nivolumab were not confirmed in the phase III Checkmate 459 trial comparing nivolumab with sorafenib. On the contrary, the superiority of the combination of atezolizumab + bevacizumab over sorafenib was demonstrated in the IMBrave150 trial (overall and progression-free survival, delayed deterioration of quality of life), making it the reference treatment today [14]. It is reserved for Child-Pugh A patients with diffuse liver disease not amenable to palliative treatments such as radio- or chemo-embolization, or those with extrahepatic spread.

Stereotactic external beam radiotherapy and high-dose focused conformal radiotherapy currently have limited indications, but can provide good results.

Patients with end-stage disease (BCLC D) should benefit from comfort care.

The French Association for the Study of the Liver (AFEF) met in June 2023 to update the 2020 national recommendations for the diagnostic and therapeutic management of HCC [45 and online <http://www.tncd.org>]. Curative and palliative treatment protocols are detailed, based on criteria related to the tumor, the severity of underlying liver disease, and the patient's general condition. Progress, particularly in chemotherapy and its possible combination with radioablation, radio- or chemoembolization, is too great to be summarized in a single article.

In countries with limited resources, for which we have already mentioned the limitations of screening for hepatopathy and HCC and their diagnostic management (see above), access to treatment is very limited, except for resection surgery, from which only a minority (<10%) can benefit due to late diagnosis [29]. Access to other curative (radiodestruction, transplantation) or palliative (radio- or chemoembolization) treatments is often not possible, and for chemotherapy, only sorafenib is available in some countries.

peut bénéficier du fait des diagnostics tardifs [29]. Les accès aux autres traitements curatifs (radio-destruction, transplantation) ou palliatifs (radio- ou chimio-embolisation) ne sont souvent pas possibles et pour les chimiothérapies, seul le sorafenib est disponible dans certains pays.

Traitements spécifiques de l'étiologie de la maladie hépatique

Parallèlement au traitement du CHC, le traitement spécifique de la ou des causes de la maladie chronique du foie sous-jacente doit être associé, afin de réduire le niveau de fibrose et d'améliorer la fonction hépatique. Il est clairement montré que la virosuppression virale B [2,5,65,73], la guérison virale C [11], l'inactivation de l'activité par l'arrêt de l'alcool, le traitement du syndrome métabolique, l'immunosuppression d'une maladie auto-immune ou la chélation martiale des hémochromatoses, réduit le risque de progression de la maladie hépatique et de survenue du CHC [11]. Le remodelage de la fibrose et la réversibilité de la cirrhose rendent compte, avec l'amélioration de la fonction hépatique et la réduction de l'HTP et donc des complications non carcinomateuses de la cirrhose, de la diminution progressive du risque de CHC voire de son annulation, selon l'existence ou non de comorbidités hépatiques [44].

En résumé, le fardeau mondial du CHC augmente et il reste de nombreux défis à relever pour améliorer le dépistage et l'accès aux traitements, notamment dans les pays à faibles revenus, et particulièrement en Afrique ou dans certains pays d'Asie.

La prévention reste un élément clé avec la nécessité de développer des actions d'information-éducation-communication sur la prévention des risques de transmission de VHB, VHC et VHD en particulier nosocomiaux et transfusionnels. La vaccination contre le VHB (et par là-même contre le VHD) reste insuffisante alors que son efficacité pour la réduction du risque d'infection et donc d'hépatopathie fibrosante et de cancers est bien établie [68]. Les traitements des infections chroniques à VHB et VHC réduisent significativement l'incidence du CHC [5,65,66] mais leur coût reste prohibitif pour les pays à ressources limitées, même si les génériques sont disponibles à faible prix. Des mesures sanitaires sont nécessaires pour réduire l'exposition aux aflatoxines cocarcinogènes. Au-delà de la prévention, l'amélioration du dépistage est cruciale pour permettre une cascade de soins efficace.

Treatments Specific to the Cause of the Liver Disease

Along with treatment of HCC, specific treatment of the cause(s) of the underlying chronic liver disease must be combined to reduce the degree of fibrosis and improve liver function. B-virus virosuppression [2,5,65,73], C-virus cure [11], inactivation of activity by alcohol cessation, treatment of metabolic syndrome, immunosuppression for autoimmune disease, or martial chelation for hemochromatosis, have clearly been shown to reduce the risk of liver disease progression and HCC occurrence [11]. The remodeling of fibrosis and the reversibility of cirrhosis, together with the improvement of liver function and the reduction of PH and thus of the non-carcinomatous complications of cirrhosis, account for the progressive reduction or even elimination of the risk of HCC, depending on the presence or absence of hepatic comorbidities [44].

In conclusion, the global burden of HCC is increasing, and many challenges remain to improve screening and access to treatment, particularly in low-income countries, especially in Africa and some Asian countries.

Prevention remains a key element, with the need to develop information-education-communication initiatives to prevent the risks of HBV, HCV and HDV transmission, particularly nosocomial and transfusion-related. Vaccination against HBV (and consequently against HDV) remains inadequate, although its efficacy in reducing the risk of infection and thus of fibrosing liver disease and cancer is well established [68]. Treatments for chronic HBV and HCV infection significantly reduce the incidence of HCC [5,65,66], but their cost remains prohibitive for resource-limited countries, even when generic versions are available at low prices. Public health interventions are needed to reduce exposure to cocarcinogenic aflatoxins. In addition to prevention, improved screening is essential to enable an effective cascade of care.

A better understanding of this complex disease, including the integration of molecular subclasses of HCC into the clinical staging system, should enable the best treatment to be offered to each patient. The development of new drugs for advanced

Une meilleure compréhension de cette maladie complexe, notamment l'intégration de sous-classes moléculaires de CHC dans le système de stadification clinique, devrait permettre d'offrir le meilleur traitement à chaque patient. Le développement de nouveaux médicaments pour le CHC avancé doit devenir une priorité, avec de nouvelles cibles ou l'amélioration de l'immunité contre les tumeurs : l'identification d'autres biomarqueurs pouvant prédire la réponse aux traitements devrait optimiser l'espérance de vie des patients et réduire le risque de récurrence/progression.

HCC must become a priority, with new targets or improved tumor immunity: the identification of other biomarkers that can predict response to treatment should optimize patient life expectancy and reduce the risk of recurrence/progression.

Financement

Ce travail n'a bénéficié d'aucune source de financement.

Funding

No funding was provided for this work.

Lien d'intérêt

Orateur ou membre de board pour Gilead, Abbvie, Pfizer, Vivv, LFB.

Links of interest

Speaker or board member for Gilead, Abbvie, Pfizer, Vivv, LFB.

Auteur / Author

Stanislas POL

AP-HP. Centre Université Paris Centre, Groupe hospitalier Cochin Port Royal, Département médical universitaire de Cancérologie et spécialités médico-chirurgicales, Service des maladies du foie, Paris, France ; Université Paris Cité, F-75006, Paris, France

stanislas.pol@aphp.fr

Références / References

1. Abbas Z, Abbas M, Abbas, Shazi L. Hepatitis D and hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol.* 2015 ;7, 777-786. doi: 10.4254/wjh.v7.i5.777.
2. Ahn J, Lim JK, Lee HM, Lok AS, Nguyen M, Pan CQ, Mannalithara A, Te H, Reddy KR, Trinh H, Chu D, Tran T, Lau D, Leduc TS, Min A, Trong Le L, Bae H, Van Tran S, Do S, Hann HW, Wong C, Han S, Pillai A, Park JS, Tong M, Scaglione S, Woog J, Kim WR. Lower Observed Hepatocellular Carcinoma Incidence in Chronic Hepatitis B Patients Treated With Entecavir: Results of the ENUMERATE Study. *Am J Gastroenterol.* 2016 Sep;111(9):1297-304. doi: 10.1038/ajg.2016.257.
3. Benichou E, Seffou B, Topçu S, Renoult O, Lenoir V, Planchais J, Bonner C, Postic C, Prip-Buus C, Pecqueur C, Guilmeau S, Alves-Guerra MC, Dentin R. The transcription factor ChREBP Orchestrates liver carcinogenesis by coordinating the PI3K/AKT signaling and cancer metabolism. *Nat Commun.* 2024 Feb 29;15(1):1879. doi: 10.1038/s41467-024-45548-w.
4. Benvegnù L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut.* 2004 May;53(5):744-9. doi: 10.1136/gut.2003.020263.
5. Brechot C, Kremsdorf D, Soussan P, Pineau P, Dejean A, Paterlini-Brechot P, Tiollais P. Hepatitis B virus (HBV)-related hepatocellular carcinoma (HCC): molecular mechanisms and novel paradigms. *Pathol Biol (Paris).* 2010 Aug;58(4):278-87. doi: 10.1016/j.patbio.2010.05.001.
6. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, Visa J, Bru C, Rodés J. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology.* 1996 Oct;111(4):1018-22. doi: 10.1016/s0016-5085(96)70070-7.

7. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, Yokosuka O, Rosmorduc O, Breder V, Gerolami R, Masi G, Ross PJ, Song T, Bronowicki JP, Ollivier-Hourmand I, Kudo M, Cheng AL, Llovet JM, Finn RS, LeBerre MA, Baumhauer A, Meinhardt G, Han G; RESORCE Investigators. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Jan 7;389(10064):56-66. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9. Erratum in: *Lancet.* 2017 Jan 7;389(10064):36. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32615-0.
8. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology.* 2011 Mar;53(3):1020-2. doi: 10.1002/hep.24199.
9. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M, Cai J, Poon RT, Han KH, Tak WY, Lee HC, Song T, Roayaie S, Bolondi L, Lee KS, Makuuchi M, Souza F, Berre MA, Meinhardt G, Llovet JM; STORM investigators. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015 Oct;16(13):1344-54. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00198-9.
10. Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, de Lope CR, Tremosini S, Ayuso C, Llovet JM, Real MI, Bruix J. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol.* 2012 Jun;56(6):1330-5. doi: 10.1016/j.jhep.2012.01.008.
11. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diallo A, Hezode C, De Ledinghen V, Larrey D, Haour G, Bronowicki JP, Zoulim F, Asselah T, Marcellin P, Thabut D, Leroy V, Tran A, Habersetzer F, Samuel D, Guyader D, Chazouilleres O, Mathurin P, Metivier S, Alric L, Riachi G, Gournay J, Abergel A, Cales P, Ganne N, Loustaud-Ratti V, D'Alteroché L, Causse X, Geist C, Minello A, Rosa I, Gelu-Simeon M, Portal I, Raffi F, Bourliere M, Pol S; French ANRS CO22 Hepather cohort. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet.* 2019 Apr 6;393(10179):1453-1464. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32111-1.
12. Caviglia GP, Ciancio A, Rizzetto M. A Review of HDV Infection. *Viruses.* 2022 Aug 10;14(8):1749. doi: 10.3390/v14081749.

13. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH; REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006 Jan 4;295(1):65-73. doi: 10.1001/jama.295.1.65.
14. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Lim HY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb AO, Li D, Verret W, Ma N, Nicholas A, Wang Y, Li L, Zhu AX, Finn RS. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2022 Apr;76(4):862-873. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.030.
15. Chevallier P, Baudin G, Anty R, Guibal A, Chassang M, Avril L, Tran A. Treatment of hepato-cellular carcinomas by thermal ablation and hepatic transarterial chemoembolization. *Diagn Interv Imaging*. 2015 Jun;96(6):637-46. doi: 10.1016/j.diii.2015.04.006.
16. Choi JW, Kim HC. Radioembolization for hepatocellular carcinoma: what clinicians need to know. *J Liver Cancer*. 2022 Mar;22(1):4-13. doi: 10.17998/jlc.2022.01.16.
17. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A; OLT for HCC Consensus Group. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):e11-22. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70175-9.
18. Clinton SK, Giovannucci EL, Hursting SD. The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: Impact and Future Directions. *J Nutr*. 2020 Apr 1;150(4):663-671. doi: 10.1093/jn/nxz268.
19. Cohen D, Ghosh S, Shimakawa Y, Ramou N, Garcia PS, Dubois A, Guillot C, Kakwata-Nkor De-luce N, Tilloy V, Durand G, Voegele C, Ndow G, d'Alessandro U, Brochier-Armanet C, Alain S, Le Calvez-Kelm F, Hall J, Zoulim F, Mendy M, Thursz M, Lemoine M, Chemin I. Hepatitis B virus preS2Δ38-55 variants: A newly identified risk factor for hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep*. 2020 Jul 11;2(5):100144. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100144.
20. Colapietro F, Maisonneuve P, Lytvyak E, Beuers U, Verdonk RC, van der Meer AJ, van Hoek B, Kuiken SD, Brouwer JT, Muratori P, Aghemo A, Carella F, van den Berg AP, Zachou K, Dalekos GN, Di Zeo-Sánchez DE, Robles M, Andrade RJ, Montano-Loza AJ, van den Brand FF, Slooter CD, Macedo G, Liberal R, de Boer YS, Lleo A; Dutch AIH Study Group; International Autoimmune Hepatitis Group. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2024 Jan;80(1):53-61. doi: 10.1016/j.jhep.2023.09.010.
21. Costentin C, Piñero F, Degroote H, Notarpaolo A, Boin IF, Boudjema K, Baccaro C, Podestà LG, Bachellier P, Ettorre GM, Ponichik I, Muscari F, Dibenedetto F, Duque SH, Salame E, Cillo U, Marciano S, Vanlemmens C, Fagiuoli S, Burra P, Van Vlierberghe H, Cherqui D, Lai Q, Silva M, Rubinstein F, Duvoux C; French-Italian-Belgium and Latin American collaborative group for HCC and liver transplantation. R3-AFP score is a new composite tool to refine prediction of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *JHEP Rep*. 2022 Feb 2;4(5):100445. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100445.
22. Didi-Kouko Coulibaly J, Yeboua M, Kouassi Mbengue A, Kouadio EA, Anzouan-Kacou Kissi H, Binan AY, Lohoues Kouacou MJ, Attia A, Yao DNA, Toutou T, Adoubi I, Pineau P. Evolution of hepatocellular carcinoma epidemiology in Côte d'Ivoire. *Bull Cancer*. 2017 Nov;104(11):937-945. doi: 10.1016/j.bulcan.2017.09.010. Erratum in: *Bull Cancer*. 2018 Mar;105(3):329. doi: 10.1016/j.bulcan.2018.01.005.
23. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, Kim TY, Choo SP, Trojan J, Welling TH Rd, Meyer T, Kang YK, Yeo W, Chopra A, Anderson J, Dela Cruz C, Lang L, Neely J, Tang H, Dastani HB, Melero I. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. 2017 Jun 24;389(10088):2492-2502. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2.
24. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012 Apr;56(4):908-43. doi: 10.1016/j.jhep.2011.12.001. Erratum in: *J Hepatol*. 2012 Jun;56(6):1430.
25. Farci P, Niro GA, Zamboni F, Diaz G. Hepatitis D Virus and Hepatocellular Carcinoma. *Viruses*. 2021 May 4;13(5):830. doi: 10.3390/v13050830.
26. Fattovich G, Boscaro S, Noventa F, Ponnaro E, Stenico D, Alberti A, Ruol A, Real di G. Influence of hepatitis delta virus infection on progression to cirrhosis in chronic hepatitis type B. *J Infect Dis*. 1987 May;155(5):931-5. doi: 10.1093/infdis/155.5.931.
27. Finkelmeier F, Canli Ö, Tal A, Pleli T, Trojan J, Schmidt M, Kronenberger B, Zeuzem S, Piiper A, Gretten FR, Waidmann O. High levels of the soluble programmed death-ligand (SPD-L1) identify hepatocellular carcinoma patients with a poor prognosis. *Eur J Cancer*. 2016 May;59:152-159. doi: 10.1016/j.ejca.2016.03.002.
28. Flecken T, Schmidt N, Hild S, Gostick E, Drogitz O, Zeiser R, Schemmer P, Bruns H, Eiermann T, Price DA, Blum HE, Neumann-Haefelin C, Thimme R. Immunodominance and functional alterations of tumor-associated antigen-specific CD8+ T-cell responses in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2014 Apr;59(4):1415-26. doi: 10.1002/hep.26731.
29. Gnangnon FHR, Kpessou AR, N'Tcha K, Amidou SA, Zossou V, TOUME C, Allodji R, Houinato DS, Gbessi DG, SEHONOU J. Survie et facteurs pronostiques du cancer primitif du foie à Cotonou (République du Bénin) de 2014 à 2020. *Med Trop Sante Int*. 2024 Jul 18;4(3) doi: 10.48327/mtsi.v4i3.2024.418.
30. Hernandez-Gea V, Toffanin S, Friedman SL, Llovet JM. Role of the microenvironment in the pathogenesis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2013 Mar;144(3):512-27. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.002.
31. Hoshida Y, Villanueva A, Kobayashi M, Peix J, Chiang DY, Camargo A, Gupta S, Moore J, Wrobel MJ, Lerner J, Reich M, Chan JA, Glickman JN, Ikeda K, Hashimoto M, Watanabe G, Daidone MG, Roayaie S, Schwartz M, Thung S, Salvesen HB, Gabriel S, Mazzaferro V, Bruix J, Friedman SL, Kumada H, Llovet JM, Golub TR. Gene expression in fixed tissues and outcome in hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 Nov 6;359(19):1995-2004. doi: 10.1056/NEJMoa0804525.
32. Iloeje UH, Yang HI, Jen CL, Su J, Wang LY, You SL, Chen CJ; Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-Hepatitis B Virus Study Group. Risk and predictors of mortality associated with chronic hepatitis B infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Aug;5(8):921-31. doi: 10.1016/j.cgh.2007.06.015.
33. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, Sugawara Y, Minagawa M, Takayama T, Kawasaki S, Makuuchi M. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol*. 2003 Feb;38(2):200-7. doi: 10.1016/s0168-8278(02)00360-4.
34. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Aug;5(8):938-45. doi: 10.1016/j.cgh.2007.02.039.
35. Knight GM, Gordon AC, Gates V, Talwar A, Riaz A, Salem R, Lewandowski R. Evolution of Personalized Dosimetry for Radioembolization of Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2023 Jul;34(7):1214-1225. doi: 10.1016/j.jvir.2023.03.011.
36. Kudo M, Han G, Finn RS, Poon RT, Blanc JF, Yan L, Yang J, Lu L, Tak WY, Yu X, Lee JH, Lin SM, Wu C, Tanwandee T, Shao G, Walters IB, Dela Cruz C, Poullart V, Wang JH. Brivanib as adjuvant therapy to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial. *Hepatology*. 2014 Nov;60(5):1697-707. doi: 10.1002/hep.27290.
37. Kuper H, Tzonou A, Kaklamani E, Hsieh CC, Lagiou P, Adami HO, Trichopoulos D, Stuver SO. Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 2000 Feb 15;85(4):498-502.
38. Llovet JM, Chen Y, Wurmbach E, Roayaie S, Fiel MI, Schwartz M, Thung SN, Khitrov G, Zhang W, Villanueva A, Battiston C, Mazzaferro V, Bruix J, Waxman S, Friedman SL. A molecular signature to discriminate dysplastic nodules from early hepatocellular carcinoma in HCV cirrhosis. *Gastroenterology*. 2006 Dec;131(6):1758-67. doi: 10.1053/j.gastro.2006.09.014.
39. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2002 Jan;49(43):7-11.
40. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, Sala M, Muchart J, Solà R, Rodés J, Bruix J; Barcelona Liver Cancer Group. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 May 18;359(9319):1734-9. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08649-X.

41. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24;359(4):378-90. doi: 10.1056/NEJMoa0708857.
42. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2005;25(2):181-200. doi: 10.1055/s-2005-871198.
43. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Schwartz M, Sherman M, Gores G. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Apr 14;2:16018. doi: 10.1038/nrdp.2016.18.
44. Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, Verkarre V, Vallet-Pichard A, Fontaine F, Pol S. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 2008;149(6):399-403. Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, Verkarre V, Vallet-Pichard A, Fontaine H, Pol S. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med*. 2008 Sep 16;149(6):399-403. doi: 10.7326/0003-4819-149-6-200809160-00006.
45. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996 Mar 14;334(11):693-9. doi: 10.1056/NEJM199603143341104.
46. Mitchell DG, Bruix J, Sherman M, Sirlin CB. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System): summary, discussion, and consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions. *Hepatology*. 2015 Mar;61(3):1056-65. doi: 10.1002/hep.27304.
47. Mittal S, Sada YH, El-Serag HB, Kanwal F, Duan Z, Temple S, May SB, Kramer JR, Richardson PA, Davila JA. Temporal trends of nonalcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma in the veteran affairs population. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Mar;13(3):594-601.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2014.08.013.
48. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, Wagstaff J, Gaurer TC, Ueda T, Tomita Y, Schutz FA, Kollmannsberger C, Larkin J, Ravaud A, Simon JS, Xu LA, Waxman IM, Sharma P; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5;373(19):1803-13. doi: 10.1056/NEJMoa1510665.
49. Nault JC, Calderaro J, Di Tommaso L, Balabaud C, Zafrani ES, Bioulac-Sage P, Roncalli M, Zucman-Rossi J. Telomerase reverse transcriptase promoter mutation is an early somatic genetic alteration in the transformation of premalignant nodules in hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Hepatology*. 2014 Dec;60(6):1983-92. doi: 10.1002/hep.27372.
50. Nault JC, Martin Y, Caruso S, Hirsch TZ, Bayard Q, Calderaro J, Charpy C, Copie-Bergman C, Ziol M, Bioulac-Sage P, Couchy G, Blanc JF, Nahon P, Amaddeo G, Ganne-Carrie N, Morcrette G, Chiche L, Duvoux C, Faivre S, Laurent A, Imbeaud S, Rebouissou S, Llovet JM, Seror O, Letouze E, Zucman-Rossi J. Clinical Impact of Genomic Diversity From Early to Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2020 Jan;71(1):164-182. doi: 10.1002/hep.30811.
51. Okeke E, Davwar PM, Roberts L, Sartorius K, Spearman W, Malu A, Duguru M. Epidemiology of Liver Cancer in Africa: Current and Future Trends. *Semin Liver Dis*. 2020 May;40(2):111-123. doi: 10.1055/s-0039-3399566.
52. OMS. Global Hepatitis Report 2017. Geneva. 83 p.
53. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005 Mar-Apr;55(2):74-108. doi: 10.3322/canjclin.55.2.74.
54. Pascual S, Herrera I, Irurzun J. New advances in hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2016 Mar 28;8(9):421-38. doi: 10.4254/wjh.v8.i9.421.
55. Prieto J, Melero I, Sangro B. Immunological landscape and immunotherapy of hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Dec;12(12):681-700. doi: 10.1038/nrgastro.2015.173.
56. Régnier M, Carbinatti T, Parlatti L, Benhamed F, Postic C. The role of ChREBP in carbohydrate sensing and NAFLD development. *Nat Rev Endocrinol*. 2023 Jun;19(6):336-349. doi: 10.1038/s41574-023-00809-4.
57. Rumgay H, Ferlay J, de Martel C, Georges D, Ibrahim AS, Zheng R, Wei W, Lemmens VEP, Soerjomataram I. Global, regional and national burden of primary liver cancer by subtype. *Eur J Cancer*. 2022 Jan;161:108-118. doi: 10.1016/j.ejca.2021.11.023.
58. Santoro A, Rimassa L, Borbath I, Daniele B, Salvagni S, Van Laethem JL, Van Vlierberghe H, Trojan J, Kolligs FT, Weiss A, Miles S, Gasbarrini A, Lencioni M, Cicalese L, Sherman M, Gridelli C, Buggisch P, Gerken G, Schmid RM, Boni C, Personeni N, Hassoun Z, Abbadessa G, Schwartz B, Von Roemeling R, Lamar ME, Chen Y, Porta C. Tivantinib for secondline treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013 Jan;14(1):55-63. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70490-4.
59. Schulze K, Imbeaud S, Letouze E, Alexandrov LB, Calderaro J, Rebouissou S, Couchy G, Meiller C, Shinde J, Soysouvanh F, Calatayud AL, Pinyol R, Pelletier L, Balabaud C, Laurent A, Blanc JF, Mazzaferro V, Calvo F, Villanueva A, Nault JC, Bioulac-Sage P, Stratton MR, Llovet JM, Zucman-Rossi J. Exome sequencing of hepatocellular carcinomas identifies new mutational signatures and potential therapeutic targets. *Nat Genet*. 2015 May;47(5):505-511. doi: 10.1038/ng.3252.
60. Schwarzwinger M, Baillot S, Yazdanpanah Y, Rehm J, Mallet V. Contribution of alcohol use disorders on the burden of chronic hepatitis C in France, 2008-2013: A nationwide retrospective cohort study. *J Hepatol*. 2017 Sep;67(3):454-461. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.031.
61. Seror O. No touch radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a conceptual approach rather than an iron law. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2022 Feb;11(1):132-135. doi: 10.21037/hbsn-21-512.
62. Shirvani-Dastgerdi E, Schwartz RE, Ploss A. Hepatocarcinogenesis associated with hepatitis B, delta and C viruses. *Curr Opin Virol*. 2016 Oct;20:1-10. doi: 10.1016/j.coviro.2016.07.009.
63. Singh S, Singh PP, Roberts LR, Sanchez W. Chemopreventive strategies in hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jan;11(1):45-54. doi: 10.1038/nrgastro.2013.143.
64. Stine JG, Wentworth BJ, Zimmet A, Rinella ME, Loomba R, Caldwell SH, Argo CK. Systematic review with meta-analysis: risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Oct;48(7):696-703. doi: 10.1111/apt.14937.
65. Su TH, Hu TH, Chen CY, Huang YH, Chuang WL, Lin CC, Wang CC, Su WW, Chen MY, Peng CY, Chien RN, Huang YW, Wang HY, Lin CL, Yang SS, Chen TM, Mo LR, Hsu SJ, Tseng KC, Hsieh TY, Suk FM, Hu CT, Bair MJ, Liang CC, Lei YC, Tseng TC, Chen CL, Kao JH; C-TEAM study group and the Taiwan Liver Diseases Consortium. Four-year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients. *Liver Int*. 2016 Dec;36(12):1755-1764. doi: 10.1111/liv.13253.
66. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
67. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014 May 17;383(9930):1749-61. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60121-5.
68. Vallet-Pichard A, Pol S. Review article: immunisation against hepatitis B virus infection and the prevention of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Jun;53(11):1166-1182. doi: 10.1111/apt.16356.
69. Virzi A, Roca Suarez AA, Baumert TF, Lupberger J. Oncogenic Signaling Induced by HCV Infection. *Viruses*. 2018 Oct 2;10(10):538. doi: 10.3390/v10100538.
70. Wada Y, Nakashima O, Kutami R, Yamamoto O, Kojiro M. Clinicopathological study on hepatocellular carcinoma with lymphocytic infiltration. *Hepatology*. 1998 Feb;27(2):407-14. doi: 10.1002/hep.510270214.
71. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, Hoeller C, Khushalani NI, Miller WH Jr, Lao CD, Linette GP, Thomas L, Lorigan P, Grossmann KF, Hassel JC, Maio M, Sznol M, Ascierto PA, Mohr P, Chmielowski B, Bryce A, Svane IM, Grob JJ, Krackhardt AM, Horak K, Lambert A, Yang AS, Larkin J. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Apr;16(4):375-84. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70076-8.

72. Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, El-Serag HB, Davila JA, McGlynn KA. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology*. 2011 Aug;54(2):463-71. doi: 10.1002/hep.24397.
73. Wong GL, Chan HL, Mak CW, Lee SK, Ip ZM, Lam AT, Iu HW, Leung JM, Lai JW, Lo AO, Chan HY, Wong VW. Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis. *Hepatology*. 2013 Nov;58(5):1537-47. doi: 10.1002/hep.26301.
74. Wu H, Chen X, Chen J, Luo Y, Jiang X, Wei X, Tang W, Liu Y, Liang Y, Liu W, Guo Y. Correlations between P53 Mutation Status and Texture Features of CT Images for Hepatocellular Carcinoma. *Methods Inf Med*. 2019 Jun;58(1):42-49. doi: 10.1055/s-0039-1688758.
75. Yang D, Hanna DL, Usher J, LoCoco J, Chaudhari P, Lenz HJ, Setiawan VW, El-Khoueiry A. Impact of sex on the survival of patients with hepatocellular carcinoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis. *Cancer*. 2014 Dec 1;120(23):3707-16. doi: 10.1002/cncr.28912.
76. Yang JD, Kim WR, Coelho R, Mettler TA, Benson JT, Sanderson SO, Therneau TM, Kim B, Roberts LR. Cirrhosis is present in most patients with hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jan;9(1):64-70. doi: 10.1016/j.cgh.2010.08.019.
77. Yuen MF, Cheng CC, Laufer IJ, Lam SK, Ooi CG, Lai CL. Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment: Hong Kong experience. *Hepatology*. 2000 Feb;31(2):330-5. doi: 10.1002/hep.510310211.
78. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004 Jul;130(7):417-22. doi: 10.1007/s00432-004-0552-0.
79. Zhu AX, Kudo M, Assenat E, Cattani S, Kang YK, Lim HY, Poon RT, Blanc JF, Vogel A, Chen CL, Dorval E, Peck-Radosavljevic M, Santoro A, Daniele B, Furuse J, Jappe A, Perraud K, Anak O, Selami DB, Chen LT. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Jul 2;312(1):57-67. doi: 10.1001/jama.2014.7189.
80. Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR, Ross PJ, Santoro A, Carrilho FJ, Bruix J, Qin S, Thuluvath PJ, Llovet JM, Leberre MA, Jensen M, Meinhardt G, Kang YK. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20;33(6):559-66. doi: 10.1200/JCO.2013.53.7746.