

Aspects clinique et diagnostique du carcinome hépatocellulaire en Côte d'Ivoire. *Clinical and diagnosis aspects of hepatocellular carcinoma in Côte d'Ivoire*

KISSI ANZOUAN-KACOU HY¹, KOUAMÉ DH¹, FANOU DC¹, DOFFOU SA¹, NDRI-YOMAN TA¹.

¹Service de Médecine et Hépatogastroentérologie, CHU de Yopougon, Abidjan

Adresses : Kissi Anzouan-Kacou HY ; *kissihy@yahoo.fr* ; *hatry333@gmail.com*, Fanou DC : *fanoudeniscoffi@gmail.com* , Doffou SA Département de médecine et spécialités médicales, UFR Sciences Médicales, Université Félix Houphouët-Boigny de Cocody-Abidjan (BP V 166 Abidjan-Côte d'Ivoire) , Ndri-Yoman TA : *yoman-therese.ndri@pacci.ci* .

Correspondant : Dr Kissi Anzouan-Kacou Henriette Ya,
22 BP 1717 Abidjan 22 Côte d'Ivoire. *kissihy@yahoo.fr*

RESUME

Contexte. En Afrique subsaharienne, le carcinome hépatocellulaire est diagnostiqué à un stade avancé où les options de traitement sont palliatives. Objectifs : préciser la présentation clinique du carcinome hépatocellulaire et les aspects diagnostics dans un Centre Hospitalier Universitaire en Côte d'Ivoire.

Méthode. Etude rétrospective monocentrique descriptive, des patients ayant un carcinome hépatocellulaire hospitalisés au service d'hépatogastroentérologie du CHU de Yopougon du 01 janvier 2012 au 31 décembre 2016. Le diagnostic se faisait sur la présence de nodules hépatiques sur foie de cirrhose à l'échographie ou au scanner abdominal. Un taux d'alpha foetoprotéine ≥ 200 ng/ml était considéré comme significatif. Le diagnostic histologique se faisait par la microbiopsie des nodules hépatiques.

Résultats. Deux cent trente-sept patients ont été hospitalisés durant la période d'étude avec un âge moyen de 48,15 ans. Le sex-ratio homme-femme était de 2,78. Le motif d'hospitalisation était l'altération de l'état général (92,8%), la douleur au niveau de l'hypochondre droit (85,6%), la distension abdominale (54,8%), l'ictère (45,1%), l'hémorragie digestive (8%). L'hépatomégalie prédominait (85,9%), suivie de l'ascite (61,2%), l'ictère (59,8%), l'anémie (57,5%), la splénomégalie (22,4%), l'encéphalopathie (17,7%). L'alpha foetoprotéine était supérieure à 200 ng/ml dans 61,6% des cas. L'antigène HBs était positif dans 64% des cas, les anticorps anti HBc totaux dans 91,2% des cas, l'anticorps anti VHC dans 10,9% des cas. L'échographie (98,1%) et la tomographie abdominale (61%) avaient montré plus de 3 nodules dans 65% des cas. La microbiopsie des nodules hépatiques a été réalisée dans 0,8% des cas.

Conclusion. La présentation clinique du carcinome hépatocellulaire n'a pas évolué, elle est toujours tardive au stade symptomatique avancé. L'histologie qui est la référence diagnostique est peu réalisée.

Mots-clés. Carcinome hépatocellulaire, Hépatites virales, Afrique.

ABSTRACT

Background. In sub-Saharan Africa, hepatocellular carcinoma is still diagnosed at a late stage where the treatment options are palliative. Objectives: specify the clinical presentation and the diagnosis aspects of the hepatocellular carcinoma in a Teaching Hospital in Côte d'Ivoire.

Methods. Retrospective descriptive study in a centre, concerning the patients having hepatocellular carcinoma, hospitalized in the Teaching Hospital of Yopougon hepatogastroenterology unit from January 01st, 2012 until December 31st, 2016. The diagnosis was made by clinical data's and the presence of hepatic nodules on liver cirrhosis in the abdominal ultrasound or computer tomography. A rate of α -Fetoprotein ≥ 200 ng/ml was considered as significant. The histological diagnosis was made by the hepatic nodules micro biopsy.

Results. Two hundred and thirty seven patients were hospitalized during the period of study with an average age of 48.15 years. The sex-ratio man-woman was 2.78. The causes of hospitalization were altered performance status (92.8%), pain of the right hypochondria (85.6%), abdominal distension (54.8%), jaundice (45.1%) and digestive bleeding (8%). The hepatomegaly was predominant (85.9%), followed by ascite (61.2%), jaundice (59.8%), anaemia (57.5%), enlarged spleen (22.4%), encephalopathy (17.7%). The α -Fetoprotein was ≥ 200 ng/ml in 61.6% of the cases. The HBs antigen was positive in 64% of the cases, the total anti-antibody HBc in 91.2% of the cases, the anti-antibody VHC in 10.9% of the cases. The ultrasound (98.1%) and the abdominal CT (61%) showed more than 3 nodules in 65% of the cases. The hepatic nodules microbiopsy was realized in 0.8% of the cases. Conclusion. The clinical presentation of hepatocellular carcinoma did not change and is always at the advanced symptomatic stage. The histology which is the reference for the diagnostic is not practically realized.

Keywords. Hepatocellular carcinoma, Viral hepatitis, Africa.

INTRODUCTION

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la plus fréquente des tumeurs malignes du foie. Le CHC survient principalement et avec une fréquence croissante dans les pays en développement, où il présente également un grave pronostic¹. En Côte d'Ivoire, selon Globocan 2012, le cancer du foie a une incidence de 22,6/100 000 habitants chez les hommes et 10,4/100 000 habitants chez les femmes avec une mortalité de 21,4/100 000 habitants et 10,2/100 000 habitants respectivement². En Afrique subsaharienne où les moyens diagnostiques sont limités, le diagnostic du CHC dans la pratique quotidienne est entravé par le manque de moyens diagnostiques³⁻⁵. Alors que le scanner abdominal est l'examen radiologique du diagnostic du CHC et l'histologie l'examen de référence, le diagnostic du CHC en Afrique se fait toujours par l'échographie abdominale associée à l'alpha foetoprotéine. Le CHC a encore de nos jours une présentation clinique diagnostiquée à un stade avancé de la maladie où les options de traitement sont palliatives. Cette étude s'est donné pour objectifs de préciser la présentation clinique du CHC et les aspects diagnostics actuels dans un centre Hospitalier et Universitaire (CHU) en Côte d'Ivoire.

METHODES

Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive réalisée à partir de données collectées dans le registre d'hospitalisation du service d'hépto-gastroentérologie du CHU de Yopougon.

Critères d'inclusion

Les patients hospitalisés consécutivement durant la période du 01 janvier 2012 au 31 décembre 2016 pour CHC ont été inclus. Les arguments cliniques étaient : des douleurs au niveau de l'hypochondre droit, un gros foie dur douloureux évoquant un foie tumoral, un foie à bord inférieur tranchant évoquant un foie de cirrhose. Le diagnostic radiologique se faisait sur la présence de nodules hépatiques à l'échographie abdominale ou au scanner abdominal (image de wash-out) avec la présence ou non d'une thrombose portale. Le dosage de l'alpha foetoprotéine était réalisé par diagnostic automation selon la méthode immunoenzymatique, AxSYM (Abbott). La valeur normale chez l'adulte était inférieure à 20 ng/ml Un taux d'alpha foetoprotéine \geq 200 ng/ml était considéré comme significatif mais un taux $<$ 200 ng/ml n'éliminait pas le diagnostic. La microbiopsie des nodules hépatiques permettait le diagnostic histologique du CHC et la cytoponction des nodules hépatiques permettait le diagnostic

cytologique par la présence de cellules hépatiques malignes.

Critères de non inclusion

Les patients ayant une tumeur hépatique bénigne ou maligne secondaire n'ont pas été inclus. Les dossiers de CHC incomplets sans examen radiologique (échographie abdominale ou scanner abdominal) n'ont pas été retenus. Les dossiers incomplets n'ont pas été inclus de l'étude.

Paramètres étudiés

Les données épidémiologiques (la fréquence, l'âge, le sexe), cliniques (l'état général du patient selon la classification OMS ou ECOG score⁶, la présence de douleurs de l'hypochondre droit, d'un ictère, d'un foie de cirrhose ou tumoral, d'une ascite) ont été recueillies. La biologie incluait la numération formule sanguine, les transaminases, le taux de prothrombine (TP), l'albumine, la bilirubine, l'alpha foetoprotéine, les marqueurs viraux de l'hépatite B et C. Les examens radiologiques (échographie abdominale, tomographie abdominale) précisaient les caractéristiques de la tumeur (le nombre, la taille et le siège des nodules). Le scanner hélicoïdal était réalisé avec triple acquisition artérielle, parenchymateuse et portale : le signe le plus évocateur de CHC était l'existence d'un nodule hyper vascularisé au temps artériel précoce avec lavage (wash-out : hypodensité) à la phase portale ou à la phase tardive par rapport au parenchyme non-tumoral. Le diagnostic du CHC principalement non histologique, s'est fait sur la base d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques (nodules $>$ 2 cm donnant une image de « wash-out » à la tomographie) sur un foie de cirrhose. La confirmation histologique par une microbiopsie hépatique et cytologique se faisait par une cytoponction des nodules hépatiques échoguidées. Le diagnostic de la cirrhose se faisait sur des critères cliniques (bord inférieur tranchant du foie), biologiques (taux de prothrombine bas, diminution des plaquettes, hypo albuminémie, Fibrotest-Actitest, fibroscan), morphologiques (dysmorphie hépatique et signes d'hypertension portale à l'échographie ou au scanner) et endoscopiques (varices oesophagiennes, varices cardio tubérositaires ou gastropathie d'hypertension portale).

La recherche a été faite selon les principes de la déclaration d'Helsinki.

Analyses statistiques

Les données ont été saisies puis analysées à l'aide de Microsoft Excel 2010 software (Microsoft, seattle, WA, USA). La description de l'échantillon a consisté en des calculs de proportions pour les variables qualitatives et de moyennes avec leur écart type pour les variables quantitatives.

RESULTATS

Durant la période d'étude réalisée du premier janvier 2012 au 31 décembre 2016, 1871 patients ont été hospitalisés dans le service d'hépatogastroentérologie du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Yopougon, dont 272 cas de CHC. Trente cinq dossiers ont été exclus ce qui nous faisait 237 cas de CHC. La durée moyenne d'hospitalisation était de 8,57 jours avec des extrêmes de 1 à 37 jours. La fréquence moyenne de CHC dans notre unité était de 12,66%.

Nos patients avaient un âge moyen de 48,15 ans \pm 13,48 avec des extrêmes de 24 à 86 ans. Le sex-ratio homme-femme était de 2,78.

La date de début des symptômes était en moyenne de 2,39 mois et variait de 1 à 3 mois pour 82,6% des patients tandis que 17,4% des patients consultaient après plus de 3 mois d'évolution de la maladie. Les différents motifs d'hospitalisation sont résumés dans le tableau I.

Tableau I : Motif d'hospitalisation/ *Reasons for hospital admissions*

Motifs d'hospitalisation	n	%
Altération de l'état général	220	92,8
Douleurs abdominales	203	85,6
Distension abdominale	130	54,8
Ictère	107	45,1
Hémorragie digestive	19	8

Les signes cliniques et biologiques étaient représentés dans les tableaux II et III. La classification de Child-Pugh⁷ était A dans 8,5%, B dans 67% et C dans 24,5%. L'échographie était réalisée dans 98,1% des cas. Le foie était augmenté de taille avec une taille moyenne de 170 mm. Il y avait 1 nodule dans 25% des cas [13,5-129 mm], 2 nodules dans 6,9% des cas [12-144 mm], 3 nodules dans 2,6% des cas [6,1-129 mm] et plus de 3 nodules dans 65% des cas [9,4-144 mm]. La taille des nodules variait de 6,1 mm minimum à 144 mm maximum. On notait une ascite dans 65,1% des cas, une splénomégalie dans 26% des cas, une thrombose porte dans 18,4% des cas. Les données échographiques étaient résumées dans le tableau IV.

Tableau II : Signes cliniques/ *Clinical signs*

Signes physiques	n	%
OMS 0	0	0
OMS1	18	7,5
OMS 2	115	48,5
OMS 3	99	41,7
OMS 4	5	2,3
Hépatomégalie	203	85,9
Ascite	145	61,2
Ictère	142	59,8
Anémie	136	57,5
Circulation veineuse collatérale	81	34,2
Splénomégalie	53	22,4
Encéphalopathie hépatique	42	17,7

Tableau III : Signes biologiques/ *Biologicals signs*

Signes biologiques	n	%
ASAT>1,5N	140/172	81,4
ALAT>1,5N	97/172	56,4
TP<65%	81/164	49,4
Bilirubine Totale>30 mg/l	68/103	66
Albumine <35 g/l	57/82	69,5
Hb<12 g/l	141/182	77,4
AFP> 200 ng/ml	100/163	61,3
Ag HBs positif	73/114	64
Ac anti HBc totaux positif	104/114	91,2
Ac anti VHC positif	10/91	10,9

Tableau IV : Données échographiques/ *Ultrasound data*

Aspects échographiques	n	%
Hépatomégalie	190/232	81,9
1 nodule	58/232	25
2 nodules	16/232	6,9
3 nodules	6/232	2,6
>3 nodules	151/232	65
Contours irréguliers	160/232	68,9
Ascite	151/232	65
Splénomégalie	60/232	25,8
Thrombose porte	43/232	18,5

La tomographie abdominale réalisée dans 61% des cas a montré une hépatomégalie dans 76,9% des cas, une ascite dans 72,6% des cas, une thrombose porte dans 40% des cas. Pour le diagnostic histologique du CHC, la microbiopsie a été réalisée dans 2 cas (0,8%) qui ont ramené du tissu hépatique fibreux dans 1 cas et non interprétable dans le second cas ; il y a eu 1 cas (0,4%) de cytoponction des nodules hépatiques qui était en faveur du CHC. La radio pulmonaire

à la recherche d'une localisation secondaire a montré une pleurésie dans 17,2% des cas et des nodules dans 14,1% des cas.

DISCUSSION

Notre étude s'était donné pour objectifs d'évaluer la présentation clinique actuelle du CHC et ses aspects diagnostics. Les limites de notre étude étaient dues à son caractère rétrospectif et aux données manquantes. Certaines informations n'avaient pu être obtenues telles que la charge virale B et C, la coinfection VIH et l'exposition à l'aflatoxine qui est un facteur de risque important en Afrique noire. Sur une période de 5 ans, 237 patients avaient été hospitalisés pour CHC dans notre service ce qui faisait une fréquence de 12,66% en augmentation par rapport à l'étude de Mahassadi⁸ qui avait trouvé 2,51% de patients hospitalisés précédemment de 1991 à 1996. La prédominance masculine et l'âge jeune de nos patients étaient retrouvés dans les autres études ivoiriennes⁸ et africaines^{3,9-12}. L'évaluation clinique est un composant essentiel du diagnostic de cancer en Afrique subsaharienne, du fait de la rare disponibilité d'un équipement de pointe dans nos hôpitaux¹³.

Nos patients consultaient tardivement car le début des symptômes se situait entre 1 et 3 mois pour la majorité (82,6%). Ce retard à la consultation était décrit dans la littérature africaine^{3,9,12-13}. La présentation tardive est fréquente dans la plupart des pays de la région¹³, ce qui explique que les patients soient pour la plupart symptomatiques et qu'il y ait très peu de découverte fortuite dans nos pays. La présence d'un symptôme est un facteur de gravité. Quand il est symptomatique, le CHC est généralement révélé par des complications de la cirrhose ou des signes tumoraux¹⁴. Dans notre série, la principale cause d'hospitalisation était l'altération de l'état général suivie de la douleur abdominale comme retrouvé précédemment par Mahassadi⁸ dans notre pays. Pour Nikiéma⁹ au Burkina Faso, les douleurs abdominales (83,8%), l'altération de l'état général (79,7%), l'augmentation du volume de l'abdomen (74,3%) et la perception d'une masse abdominale (67,1%) étaient les principaux motifs de consultation. Dans notre série 92,5% des patients étaient à un stade OMS \geq 2, signe d'un stade avancé de la maladie. L'hépatomégalie était le principal signe physique retrouvé chez 85,6% des patients suivi de l'ascite (61,2%). Les autres signes étaient surtout l'ictère (59,8%), l'anémie (57,5%), la splénomégalie (22,5%) et l'encéphalopathie

hépatique (17,7%). Ce qui n'est pas différent de Mahassadi⁸ qui avait retrouvé précédemment l'hépatomégalie nodulaire dans 88,8%, l'ictère dans 62,9% et l'ascite dans 59,6% d'aspect hémorragique dans 39,6% et citrin dans 60,3%. Pour Nikiéma⁹, l'hépatomégalie était le principal signe retrouvé chez 86,5% des malades suivie de l'ascite (51,4%) qui était hémorragique dans 34% des cas et d'aspect citrin dans 66% des cas. Les autres signes étaient surtout l'ictère (35,1%) et les œdèmes des membres inférieurs (28,8%). Pour Diarra au Mali¹¹, c'était l'amaigrissement (98,7%), l'anémie (98,7%), l'hépatomégalie (92,5%), l'ictère (62,9%), la splénomégalie (51,8%), l'ascite (48,1%), l'encéphalopathie hépatique (16%). Au Togo les principaux signes cliniques étaient dominés par l'altération de l'état général (80,7%), l'hépatomégalie (77,3%), la douleur abdominale (62%), l'ascite (52,6%), l'ictère (36%), la splénomégalie (15,3%) [3]. La présentation clinique de nos patients reste donc la même qu'il y a 25 ans dans notre pays et aussi dans les autres pays africains. Avec l'incidence élevée du CHC dans la population africaine noire, l'AFP demeure un marqueur sérique encore utile pour le diagnostic du CHC dans cette population même si le test est surtout accessible en milieu urbain. Ceci justifie l'utilisation d'AFP comme un marqueur diagnostic pour le CHC chez les Africains Noirs subsahariens¹⁵. La valeur diagnostique de l'alpha foetoprotéine (AFP) varie selon les centres : supérieur à 500 ng/mL, supérieur à 400 ng/mL ou supérieur à 200 ng/mL. De plus, un taux sérique progressivement croissant d'AFP, même s'il est inférieur au seuil diagnostic, suggère fortement la présence de CHC¹⁵. Notre taux d'AFP était \geq 200 ng/mL dans 61,6% des cas. Les avancées techniques dans l'imagerie ont permis le diagnostic non invasif du CHC¹⁶. L'imagerie a un rôle central dans le diagnostic du CHC. Le scanner multi détecteur ou l'imagerie par résonance magnétique avec injection de produit de contraste doivent être réalisés devant toute anomalie à l'échographie abdominale. Une option, en cas de nodule chez un cirrhotique, est l'utilisation de critères non invasifs (scanner ou IRM)¹⁷. Au cours de la dernière décennie, le scanner est devenu disponible dans quelques villes majeures en Afrique subsaharienne, qui est une grande avancée pour la stadification précise des cancers. Malheureusement, cette imagerie est assez chère, la maintenance des machines est difficile^{14,15,18}. L'échographie abdominale était l'examen radiologique réalisé en première intention pour le diagnostic du CHC dans notre

série associée (98,1%) à l'alpha foetoprotéine. Suivait le scanner abdominal (61%) pour ceux qui pouvaient payer. Notre étude retrouvait surtout des hépatomégalies multinodulaires (>3 nodules dans 62,5% des cas), une ascite dans 65,1% des cas, une splénomégalie dans 26% des cas, une thrombose porte dans 18,4% des cas à l'échographie. Du fait de l'absence de suivi évolutif et la découverte tardive de la maladie, la majorité des CHC sont de grosses tumeurs hyperéchogènes et constituent une particularité du sujet noir africain^{8-9,12}. La plupart des patients ne sont vus qu'à un stade tardif avec souvent des métastases ou un envahissement du tronc porte. Le diagnostic histologique du cancer est important pour l'initiation des soins mais est assez complexe en Afrique¹³. La biopsie du foie est une procédure invasive et coûteuse qui est rarement pratiquée dans nos pays. Elle exige des hépatologues bien formés, des anatomopathologistes et des techniciens de laboratoire expérimentés¹⁸. La plupart des pays africains ont peu de pathologistes, d'où les longs retards pour la réalisation et l'obtention des résultats sont longs¹³. Dans notre cas, seuls 2 patients avaient réalisé une microbiopsie qui n'a pas été contributive dans les 2 cas et 1 cytoponction qui était en faveur du CHC. L'hépatopathie sous-jacente est à un stade sévère chez nos patients avec une classification de Child-Pugh était A dans 8,5%, B dans 67% et C dans 24,5%. Cette sévérité est aussi retrouvée dans l'étude multi centrique africaine¹² où les patients étaient classés Child-Pugh A dans 7% des cas, B dans 66% des cas et C dans 27% des cas.

CONCLUSION

Le CHC demeure toujours un motif fréquent d'hospitalisation dans notre service. Sa présentation clinique n'a pas évolué depuis 25 ans elle est toujours tardive au stade symptomatique. Même s'il y a une légère amélioration dans les moyens diagnostiques où le scanner est de plus en plus réalisé, l'histologie qui est la référence diagnostique n'est pratiquement pas réalisée. Très peu de cas sont diagnostiqués de manière fortuite au cours de la surveillance de la cirrhose, permettant un traitement curatif.

Contribution des auteurs :

Dr Kissi Anzouan-Kacou Henriette Ya a écrit l'article
 Dr Kouamé Harthrydt Dimitri a rempli la base de données
 Dr Fanou Denis Coffi a rempli la base de données
 Dr Doffou SA fait la révision critique de l'article
 Pr Ndri-Yoman Thérèse Aya a motivé l'étude

Aucun conflit d'intérêt

REFERENCES

- 1- **Kew MC.** Hepatocellular carcinoma in developing countries: Prevention, diagnosis and treatment. *World J Hepatol* 2012; 4(3): 99-104
- 2- **Globocan 2012.** World Health Organization.
- 3- **Bouglouga O, Bagny A, Lawson-Ananissoh LM, DjibrilMA, Redah D, Agbetra A.** La prise en charge du carcinome hépatocellulaire progresse-t-elle en Afrique noire ? *Rev Méd Madagascar* 2012 ; 2(3): 176-179
- 4- **Kew MC.** Whither hepatocellular carcinoma in sub-Saharan Africa? *J Afr Cancer* 2011; 3:153-154
- 5- **Bossali F, Koumou Okandze L, Katende S, Thouassa A.** Séroprévalence de l'hépatite B chez les malades atteints de cirrhose et des malades porteurs du carcinome hépatocellulaire à Pointe-Noire de 2005 à 2008. *J Afr Hépatol Gastroentérol* 2011 ; 5:2-5
- 6- **Oken M, Creech R, Tormey D, et al.** Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982; 5:649-655.
- 7- **Child CG, Turcotte JG.** «Surgery and portal hypertension». In Child CG. *The liver and portal hypertension.* Philadelphia: Saunders. (1964): 50-64.
- 8- **Mahassadi KA, Attia KA, Bathaix YF, Kissi HY, Asohoun KT, Ndri-Yoman T.** Manifestations et facteurs cliniques prédictifs du carcinome hépatocellulaire à Abidjan (Côte d'Ivoire). Etude rétrospective de 89 cas. *Méd Afr Noire* 2005 ; 52 (11) : 601-608
- 9- **Nikiéma Z, Sawadogo A, Kyelem CG, Cissé R.** Carcinomes hépatocellulaires en milieu africain burkinabè: contribution de l'échographie à propos de 58 cas. *Pan African Med Journal* 2010;7:10- ISSN 1937-8688
- 10- **Kirk GD, Lesi OA, Mendy M, Akano AO, Sam O, GoedertJJ, Hainaut P, Hall AJ, Whittle H, Montesano R.** The Gambia Liver Cancer Study: Infection with Hepatitis B and C and the Risk of Hepatocellular Carcinoma in West Africa. *Hepatology* 2004; 39 (1): 211-219
- 11- **Diarra M, Konaté A, Dembélé M, Koné B, Wandji MJ, Maiga MY, Traoré HA.** Carcinome hépatocellulaire : Aspects épidémiologiques, clinique et évolutifs. *Méd Afr Noire* 2006 ; 53(1) :23-28
- 12- **Dong Yang Y, Mohamed AE, Ashraf AAO, et al.** Characteristics, management, and outcomes of patients with hepatocellular carcinoma in Africa: a multi country observational study from the Africa Liver Cancer Consortium. *Lancet Gastroenterol-Hepatol* 2016; [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30161-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30161-3)
- 13- **KinghamTP, Alatise OI, Vanderpuye V, Casper C, Abantanga FA, Kamara TB, Olopade OI, Habeebu M, Abdulkareem FB, Denny L.** Treatment of cancer in sub-Saharan Africa. *Lancet Oncol* 2013; 14:158-67

- 14- Haute Autorité de Santé (HAS), Institut National du Cancer (INCa).** Cancer primitif du foie. Guide-Affection de longue durée ALD n°30. 2010; www.has-sante.fr, www.e-cancer.fr
- 15- Kew MC.** α -Fetoprotein may be “dead-and-buried” as a marker of hepatocellular carcinoma in resource-rich countries, but it is still “alive-and-well” and needed in Sub-Saharan Africa. *J. Afr. Cancer* (2013) 5:1-3
- 16- Flores A, Marrero JA.** Emerging Trends in Hepatocellular Carcinoma: Focus on Diagnosis and Therapeutics. *Clinical Medicine Insights: Oncology* 2014;8: 71-76
- 17- El-Serag HB.** Current Concepts Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2011; 365:1118-27
- 18- Mittal S, El-Serag HB.** Epidemiology of HCC: Consider the Population. *J Clin Gastroenterol.* 2013; 47(0): 2-6