



Prise en charge du Carcinome hépatocellulaire en 2010

Rev Med Suisse 2010 ; 6 : 198-202

I. Pache
P. Bize
N. Halkic
M. Montemurro
E. Giostra
P. Majno
D. Moradpour

Management of hepatocellular carcinoma

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most frequent malignant tumors worldwide and its incidence has increased over the last years in most developed countries. The majority of HCCs occur in the context of liver cirrhosis. Therefore, patients with cirrhosis and those with hepatitis B virus infection should enter a surveillance program. Detection of a focal liver lesion by ultrasound should be followed by further investigations to confirm the diagnosis and to permit staging. A number of curative and palliative treatment options are available today. The choice of treatment will depend on the tumor stage, liver function and the presence of portal hypertension as well as the general condition of the patient. A multidisciplinary approach is mandatory to offer to each patient the best treatment.

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est une des tumeurs les plus fréquentes et son incidence est en augmentation au cours des dernières décennies. C'est une des principales causes de morbidité et de mortalité chez les patients cirrhotiques et la troisième cause au niveau mondial de mortalité liée à un problème oncologique. La cirrhose et l'hépatite B chronique augmentent significativement le risque de développer un CHC, raison pour laquelle une surveillance régulière, dans le but de dépistage précoce, doit être proposée à ces patients. Lorsqu'un nodule suspect est mis en évidence à l'ultrason, des investigations complémentaires doivent être menées afin de confirmer le diagnostic et d'effectuer un bilan d'extension. Plusieurs traitements curatifs et palliatifs sont actuellement disponibles. La prise en charge doit donc être multidisciplinaire pour offrir au patient les meilleures chances de survie et diminuer les risques de complications.

INTRODUCTION

Au cours des dernières années, une approche multidisciplinaire (hépatologie, radiologie, chirurgie et oncologie) et une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires de pathogenèse du carcinome hépatocellulaire (CHC) ont permis une prise en charge plus individualisée des patients et une augmentation de la survie. Le but de cet article est de résumer les facteurs de risque, la surveillance et les traitements actuellement disponibles.

ÉPIDÉMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE

Au niveau mondial, le CHC est le cinquième cancer le plus fréquent et la troisième cause de décès lié à un cancer,^{1,2} soit environ 500 000 morts chaque année. Son incidence varie au niveau géographique surtout en relation avec la prévalence des hépatites B et C chroniques. On constate une augmentation constante de l'incidence au cours des dernières décennies, en lien avec la prévalence de l'hépatite C chronique et l'obésité.³ Plus de 90% des CHC surviennent chez des patients ayant une cirrhose. En Europe et en Amérique du Nord, la cirrhose due à l'hépatite C chronique et la cirrhose alcoolique sont les étiologies les plus fréquentes. Parmi les autres causes reconnues, il y a la cirrhose sur hépatites B ou D chroniques, la stéatohépatite non alcoolique, l'hémochromatose, le déficit en α 1-antitrypsine ou, rarement, l'hépatite auto-immune, la cirrhose biliaire primitive ou la maladie de Wilson. Le sexe masculin et la coexistence de plusieurs facteurs (par exemple virus de l'hépatite B (VHB) + aflatoxine B1, VHB + virus de l'hépatite C (VHC), VHB ou VHC et consommation d'alcool, VHC + obésité ou diabète) augmentent le risque. Lors d'une hépatite B chronique, le risque est augmenté même en l'absence de cirrhose, particulièrement en présence d'une charge virale élevée.⁴

En se basant sur le temps nécessaire au doublement de la taille tumorale, la plupart des experts recommande comme dépistage et surveillance un ultrason hépatique et un dosage de l' α -foetoprotéine (AFP) tous les six mois (tableau 1).⁵ Le dosage



Tableau 1. Situations dans lesquelles une surveillance de carcinome hépatocellulaire est recommandée
(D'après réf.³).

- Cirrhose Child-Pugh A ou B
- Infection par le virus de l'hépatite B sans cirrhose
 - homme asiatique ≥ 40 ans, femme asiatique ≥ 50 ans
 - africains > 20 ans
 - anamnèse familiale positive pour un carcinome hépatocellulaire
 - probablement: charge virale (VHB-ADN) > 2000 UI/ml ou activité inflammatoire significative

de l'AFP seul n'est pas suffisant et son utilisation pour le dépistage précoce est discutée. Elle reste par contre un marqueur utile lors du diagnostic et du suivi. L'ultrason hépatique a l'avantage d'être facile d'accès, non irradiant, moins cher que d'autres imageries et de détecter des lésions dès 1 cm. Toutefois, il peut être difficile d'interprétation lorsque le parenchyme hépatique est fortement remanié. L'échographie réalisée avec injection de produit de contraste ultrasonore (*contrast enhanced ultrasonography*, CEUS) peut cependant permettre de caractériser certains de ces nodules. Un CT-scan ou une IRM reste toutefois indiqué pour compléter le bilan.⁵

BILAN INITIAL ET CLASSIFICATION

La séquence des investigations d'un nodule dépend de la fonction hépatique, de la taille et du nombre de nodules, mais aussi de la présence de comorbidités qui pourraient éventuellement contre-indiquer toute forme de traitement.

Les nodules de plus de 2 cm ayant un aspect typique (prise de contraste en phase artérielle et *wash out* précoce au temps portal) sur deux modalités d'imagerie dynamique (CEUS, CT ou IRM) ainsi que tout nodule associé à une valeur d'AFP ≥ 200 ng/ml doivent être considérés comme des CHC.

Des biopsies de la lésion et du foie non tumoral doivent être effectuées pour les nodules ≥ 1 cm n'ayant pas un comportement typique sur deux modalités d'imagerie dynamique lorsque l'AFP est < 200 ng/ml. L'indication à la biopsie doit être discutée avec le centre qui prendra en charge le patient, surtout si une transplantation hépatique (TH) pourrait être envisagée. Avec la découverte de nouveaux marqueurs moléculaires, il est possible que dans l'avenir la réalisation de biopsies soit nécessaire pour individualiser le traitement.⁶⁻⁸ Il n'y a pas d'indication actuellement à effectuer un PET-scan chez les patients ayant un CHC.

Lorsque le diagnostic de CHC est retenu, le bilan initial comprend un bilan de la fonction hépatique (score de Child-Pugh) et des causes de l'hépatopathie sous-jacente. Un bilan radiologique à la recherche d'une lésion métastatique doit également être effectué, comprenant un CT-scan pulmonaire ainsi qu'une scintigraphie osseuse.

Plusieurs systèmes de classification du CHC sont disponibles. Le système du Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) study group est le plus utilisé actuellement dans les études et dans la prise en charge clinique (figure 1).^{5,9} Les principaux facteurs pronostiques de cette classification sont la fonction hépatique, la présence ou l'absence d'une hypertension portale, le nombre et la taille des nodules tumoraux,

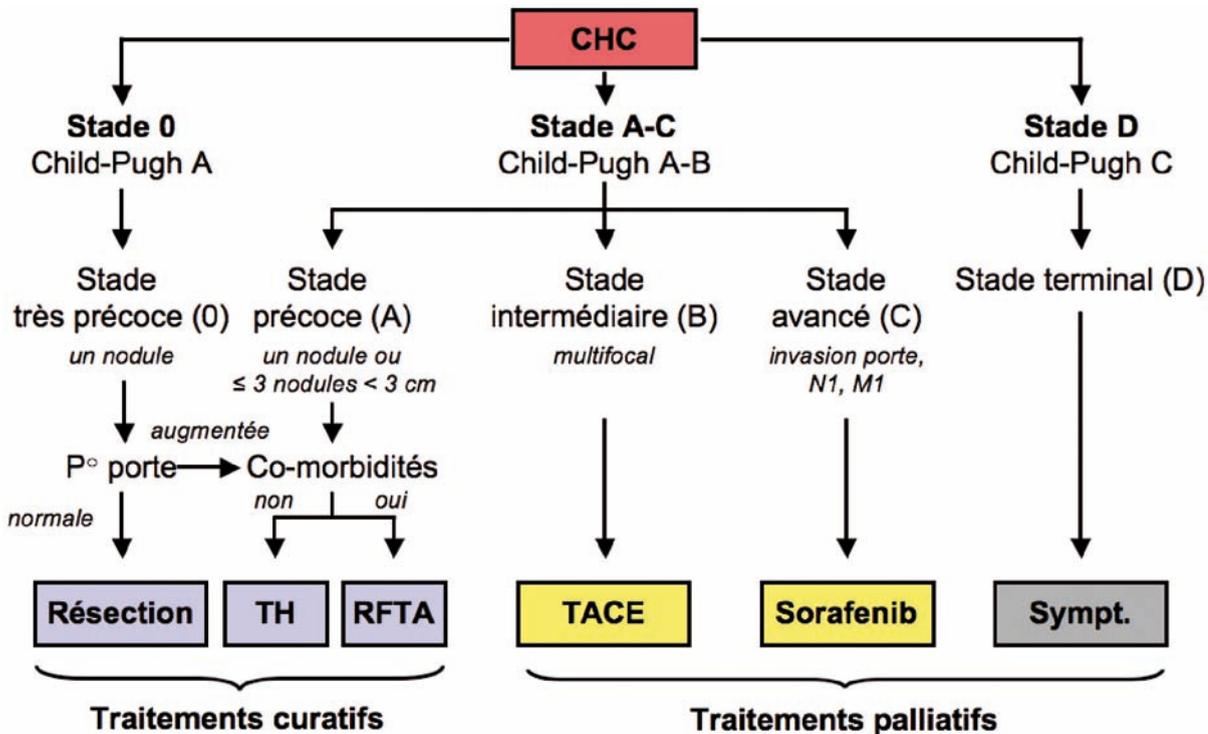


Figure 1. Classification Barcelona Clinic Liver Cancer : stades et traitements

P°: pression; TH: transplantation hépatique; RFTA: ablation par radiofréquence; TACE: chimioembolisation transartérielle.
(Adapté de réf.⁹).

la présence ou non d'une invasion vasculaire ou de métastases extrahépatiques et l'état général du patient.

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES CURATIVES

Résection chirurgicale

La résection chirurgicale est le traitement potentiellement curatif de premier choix, surtout pour le CHC sur foie non cirrhotique. Chez les patients cirrhotiques, le risque de mortalité périopératoire est plus élevé. En plus d'une réserve hépatique insuffisante, la présence de lésions multifocales ou d'une extension extrahépatique représentent également des contre-indications. C'est pourquoi la chirurgie ne peut être proposée qu'à une minorité de patients. Par contre, la résection peut traiter avec succès des tumeurs de grande taille, pour lesquelles de bonnes alternatives thérapeutiques n'existent pas.

Les progrès de la chirurgie hépatique et une meilleure sélection des patients ayant les plus faibles risques opératoires ont permis d'obtenir des taux de survie à cinq ans atteignant 70% dans les meilleures séries. Le bilan opératoire doit inclure une évaluation de la fonction hépatique, une mesure invasive de la pression porte (gradient de pression veineux intrahépatique) ainsi qu'une imagerie permet-

tant d'évaluer avec précision le volume du parenchyme hépatique, la vascularisation et une possible atteinte des voies biliaires. Si le volume du futur foie restant est insuffisant, une embolisation portale préopératoire des territoires à réséquer, entraînant une hyperplasie du futur foie résiduel, doit être discutée. Chez les patients ayant un stade Child-Pugh A, les meilleurs résultats sont obtenus lorsque la bilirubine est normale et le gradient est < 10 mmHg. Dès qu'il existe une hypertension portale significative, la mortalité postopératoire augmente significativement.^{5,10}

Transplantation hépatique

C'est le traitement de choix lors d'un CHC sur foie cirrhotique. Cependant, en raison de la disponibilité restreinte des organes, la sélection des patients doit être stricte afin d'obtenir un bénéfice maximal en termes de survie. Lorsqu'on applique les critères dits de Milan (lésion unique de < 5 cm ou un maximum de 3 lésions de < 3 cm, sans invasion vasculaire ni lésion extrahépatique), la survie à cinq ans est supérieure à 70%.¹¹ Des études récentes montrent que ces critères peuvent être élargis tout en gardant le même taux de survie à cinq ans.¹²

Le délai d'attente sur liste est un problème important, en raison du risque de progression de la maladie tumorale

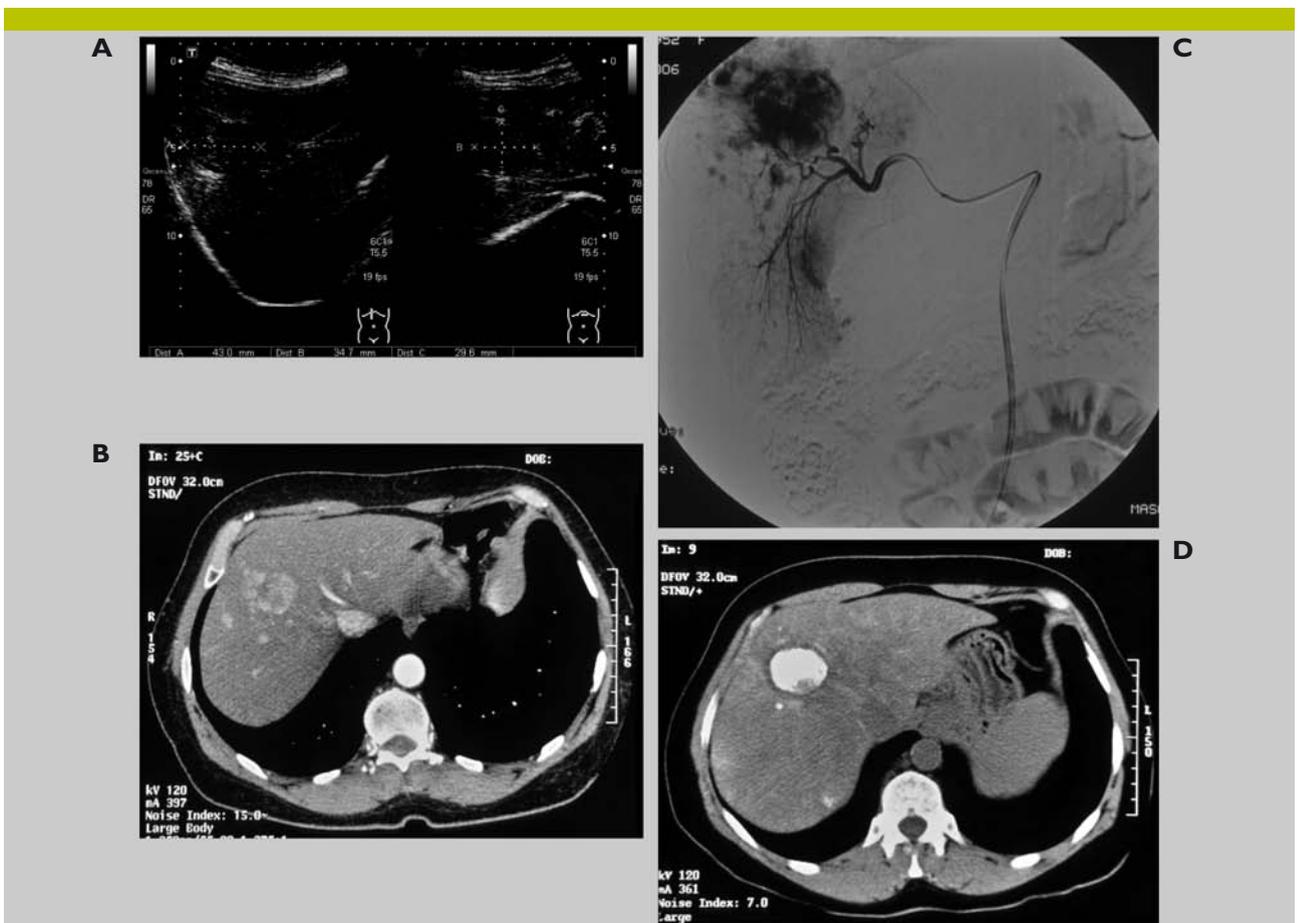


Figure 2. Chimioembolisation transartérielle

Carcinome hépatocellulaire chez une patiente de 54 ans avec cirrhose sur hépatite C chronique. **A.** ultrasonographie. **B.** CT-scan avec injection de produit de contraste; phase artérielle. **C.** Angiographie dans le cadre de chimioembolisation transartérielle. **D.** Captation du lipiodol suite à la chimioembolisation transartérielle.



entraînant le retrait du patient du programme de transplantation. Pour permettre un contrôle tumoral durant cette période d'attente (*bridging*), un traitement néo-adjuvant (ablation par radiofréquence ± chimioembolisation transartérielle) peut être envisagé pour tous les patients ayant une fonction hépatique suffisante.

Techniques ablatives locales: radiofréquence (*radiofrequency thermal ablation, RFTA*) et alcoolisation (*percutaneous ethanol injection, PEI*)

La radiofréquence est une technique d'ablation par thermocoagulation. Elle peut être réalisée par voie percutanée, par laparoscopie ou en peropératoire. Elle est surtout utilisée pour le traitement de lésions de moins de 3 cm. Pour les CHC de ≤ 2 cm, c'est une technique moins invasive, moins coûteuse et moins risquée que la résection chirurgicale, avec une efficacité similaire pour ce qui concerne le contrôle local de la tumeur et la survie du patient.¹³ Pour des lésions de 2 à 3 cm, son bénéfice en termes de survie est significativement plus élevé que celui d'une alcoolisation.

L'injection d'éthanol dans les lésions tumorales par voie percutanée permet une nécrose tumorale dans 90-100% lorsque le nodule mesure < 2 cm. En comparaison à la radiofréquence, c'est une technique moins chère mais qui requiert cependant souvent plusieurs sessions (4-5 vs 1-2 pour la RFTA) et son efficacité est significativement inférieure pour les nodules de plus de 2 cm. Son emploi est donc limité aux petites tumeurs dont la localisation rend une radiofréquence contre-indiquée.¹⁴

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES NON CURATIVES

Chimioembolisation transartérielle (*trans-arterial chemoembolization, TACE*)

La chimioembolisation transartérielle combine l'effet de l'injection sélective à haute dose d'un agent cytostatique (par exemple doxorubicine) dans les vaisseaux nourriciers de la tumeur aux effets de l'ischémie causée par l'embolisation subséquente de ces vaisseaux en fin de procédure (figure 2). Ainsi la chimiothérapie se retrouve piégée dans la tumeur, augmentant son efficacité locale et réduisant au maximum les effets systémiques. Le développement récent de microbilles chargées en doxorubicine (*drug eluting beads*) semble permettre un traitement plus efficace et mieux toléré.¹⁵ Un autre développement prometteur est la radioembolisation par des microsphères chargées en Yttrium-90.¹⁶

Bien qu'une réponse radiologique (nécrose tumorale) et une diminution de l'AFP soient associées à une augmentation de la survie des patients, ce traitement reste palliatif.¹⁷ La chimioembolisation transartérielle n'est donc proposée qu'aux patients qui ne peuvent pas bénéficier d'un traitement potentiellement curatif, sans extension extrahépatique ni anomalie du flux porte (thrombose portale complète, flux hépatofuge, anastomose porto-systémique).

Nouvelles substances ciblées

Pendant longtemps, les traitements systémiques (par exemple chimiothérapie systémique, tamoxifène, octréotide) sont restés inefficaces. Au cours des dernières années,

la meilleure compréhension des mécanismes moléculaires à l'origine de la pathogenèse du CHC a permis le développement de substances ciblées.¹⁸ Parmi elles, le sorafenib, un inhibiteur oral de plusieurs récepteurs tyrosines kinases et kinases intracellulaires (récepteurs du VEGF et du PDGF, Raf) impliqués dans l'angiogenèse, la prolifération des cellules tumorales ainsi que l'apoptose, a été comparé à un placebo dans une étude randomisée en double aveugle de phase 3 chez des patients ayant une fonction hépatique conservée ($\geq 95\%$ Child-Pugh A) et un CHC trop avancé pour recevoir un autre traitement.¹⁹ Les patients ayant reçu du sorafenib ont eu une augmentation significative de leur survie (10,7 vs 7,9 mois) ainsi que de l'intervalle libre avant l'apparition d'une progression radiologique (5,5 vs 2,8 mois). Les effets secondaires étaient majoritairement bien tolérés avec une toxicité de grades 3 ou 4 pour la fatigue, les diarrhées et le syndrome cutané mains-pieds chez 5-10% des patients.

D'autres inhibiteurs de tyrosines kinases (par exemple sunitinib, géfitinib, erlotinib, bévacizumab, cétuximab), du mTOR (*mammalian target of rapamycin*) (sirolimus, évérolimus) et du protéasome (bortézomib) sont actuellement utilisés, seuls ou en combinaison, dans des études de phases 1 et 2. Il est probable que l'utilisation combinée de plusieurs de ces substances ou l'utilisation d'une substance avec un des traitements décrits ci-dessus (résection, TH, RFTA, TACE) permettra d'améliorer davantage le taux de réponse ainsi que la survie des patients ayant un CHC avancé.¹⁸

CONCLUSION

Le CHC est une tumeur fréquente dont l'incidence est en constante augmentation. Son traitement s'est considérablement modifié au cours des dernières années, entraînant une amélioration significative de la survie des patients. La prise en charge nécessite une approche multidisciplinaire dans un centre spécialisé pour permettre d'individualiser le traitement en offrant les meilleures chances de survie et le plus faible taux de complications. ■

Implications pratiques

- La prévention et le traitement des hépatopathies chroniques (par exemple hépatite virale chronique, alcool, hémochromatose) permettent de diminuer le risque de développer une cirrhose et un CHC
- Les traitements curatifs (résection chirurgicale, ablation par radiofréquence, transplantation hépatique) peuvent être proposés lorsque le stade de la tumeur n'est pas trop avancé. Il est donc important d'effectuer une surveillance régulière chez les patients à risque dont l'état permet une prise en charge curative ou palliative
- Des traitements palliatifs (chimioembolisation transartérielle, sorafenib) augmentant la survie des patients peuvent être proposés en présence d'une tumeur avancée si la fonction hépatique et l'état général du malade le permettent
- La situation de chaque patient doit être discutée dans un cadre multidisciplinaire afin de proposer la meilleure option thérapeutique



Adresses

Dr Isabelle Pache
Pr Darius Moradpour
Service de gastro-entérologie et d'hépatologie
Dr Pierre Bize
Service de radiodiagnostic et radiologie interventionnelle
Dr Nermin Halkic
Service de chirurgie viscérale
Dr Michael Montemurro
Centre coordonné d'oncologie ambulatoire
CHUV, 1011 Lausanne
Isabelle.Pache@chuv.ch
Darius.Moradpour@chuv.ch
Pierre.Bize@chuv.ch
Nermin.Halkic@chuv.ch
Michael.Montemurro@chuv.ch

Dr Emiliano Giostra
Service de gastro-entérologie et d'hépatologie
Dr Pietro Majno
Service de chirurgie viscérale
HUG, 1211 Genève 14
Emiliano.Giostra@hcuge.ch
Pietro.Majno@hcuge.ch

Bibliographie

- 1 Bosch FX, Ribes J, Diaz M, et al. Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004;127:S5-S16.
- 2 * El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007;132:2557-76.
- 3 Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-38.
- 4 Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
- 5 * Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-36.
- 6 Thorgeirsson SS, Lee JS, Grisham JW. Functional genomics of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2006;43:S145-50.
- 7 Hoshida Y, Nijman SM, Kobayashi M, et al. Integrative transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2009;69:7385-92.
- 8 Ji J, Shi J, Budhu A, et al. MicroRNA expression, survival, and response to interferon in liver cancer. *N Engl J Med* 2009;361:1437-47.
- 9 Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:698-711.
- 10 Bruix J, Castells A, Bosch J, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: Prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996;111:1018-22.
- 11 Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
- 12 * Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: A retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:35-43.
- 13 Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008;47:82-9.
- 14 * Cho YK, Kim JK, Kim MY, et al. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009;49:453-9.
- 15 Lencioni R, Malagari K, Vogl T, et al. A randomised phase II trial of a drug eluting bead in the treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial chemoembolization. *J Hepatol* 2009;50(Suppl. 1):S41.
- 16 Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: A comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2009, in press.
- 17 Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-42.
- 18 Zhu AX. Development of sorafenib and other molecularly targeted agents in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2008;112:250-9.
- 19 * Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90.

* à lire

** à lire absolument