

Carcinome hépatocellulaire : diagnostic, traitement et nouveautés

Jean-Luc RAOUL*

Résumé

Au niveau mondial, le carcinome hépatocellulaire est un problème majeur de santé publique par sa fréquence et sa sévérité. Il se développe usuellement sur une cirrhose liée à une infection virale chronique B ou C, à l'alcoolisme ou à la stéatose hépatique non-alcoolique. Son dépistage repose sur une échographie semestrielle chez les patients à risque. La mise en évidence d'une image doit déclencher une démarche diagnostique précise. Les indications thérapeutiques dépendent non seulement de l'extension de la maladie mais aussi de l'état général du patient et de la sévérité de la cirrhose (classification de Child-Pugh). D'importants progrès ont été faits dernièrement et vont améliorer le pronostic des stades avancés. La prévention (vaccination, lutte contre l'alcoolisme et l'obésité) et le dépistage sont fondamentaux.

Mots clés : Carcinome hépatocellulaire ; hépatites virales chroniques ; prévention ; traitement

Hepatocellular carcinoma : diagnosis, treatment and recent data

Abstract

Globally hepatocellular carcinoma is a major problem due to its incidence and severity. It usually complicates an underlying cirrhosis due to a chronic B or C viral hepatitis, to alcoholism or to obesity. Screening is based on US exam in at-risk patients. In front of a mass on this US exam a diagnosis algorithm and a recall policy must be followed. Treatment will be based on disease extension, performance status and severity of the cirrhosis. Major progresses have recently been done in medical treatments and will improve the prognosis of advanced cases. But prevention (vaccination, fight against C virus infection, alcoholism and obesity) and screening are key.

Key words: Hepatocellular carcinoma; chronic viral hepatitis; prevention; treatment

Introduction

Les cancers du foie sont au niveau mondial le 5^{ème} cancer en fréquence (1 cancer sur 14 est un cancer du foie) et la seconde cause de décès par cancer. Le carcinome hépatocellulaire (CHC) représente la grande majorité des cancers du foie ; il complique usuellement une cirrhose sous-jacente et est associé à un très mauvais pronostic lié au cancer lui-même et à la cirrhose. Le CHC représente un problème mondial de santé publique du fait de cette fréquence, de son pronostic très sombre et car son incidence semble se majorer, notamment dans les pays développés. Si les progrès sont évidents dans sa prise en charge, le principal combat en est la prévention et le dépistage, tous deux possibles car ses facteurs favorisants sont bien connus [1].

Etiologie, facteurs favorisants et possibilités de prévention et de dépistage

Dans plus de 90 % des cas, l'étiologie de ce cancer est connue. Il est usuellement associé à une maladie hépatique chronique. Les principales étiologies en sont les hépatites virales chroniques (hépatites B et C), une intoxication alcoolique chronique, une exposition à l'aflatoxine (mycotoxines produites par des champignons contaminants des récoltes de graines notamment en atmosphère chaude et humide) directement et en tant que co-facteur de risque d'une infection virale B. Plus récemment la stéato-hépatite non alcoolique (NASH), associée au syndrome métabolique, au diabète et à l'obésité a été reconnue comme facteur émergent mais de plus en plus fréquent au développement des CHC, ce d'autant qu'il existe une synergie additive avec les infections virales chroniques. Les CHC compliquant une NASH peuvent survenir avant l'apparition d'une cirrhose. D'autres facteurs favorisants sont moins fréquents, l'hémochromatose génétique (surcharge hépatique en fer d'origine génétique), la maladie de

Wilson, le déficit génétique en alpha-1-antitrypsine. En Afrique du Nord et au Moyen Orient les, principaux facteurs de risque sont les hépatites virales chroniques C (représentant 44 % des cas), ou B (27 % des cas) ; l'alcoolisme représentant environ 13 % des cas et les autres étiologies 16 % [2].

La connaissance des facteurs favorisants permet de tenter de prévenir ce cancer en agissant sur ces facteurs, mais également de proposer des programmes de surveillance aux patients à haut risque de façon à diagnostiquer la maladie à un stade potentiellement curable. Ces mesures de politique de santé publique sont fondamentales. La vaccination contre l'hépatite B est recommandée pour tous les nouveau-nés (le plus tôt possible), les adolescents et les groupes à risque (personnels de santé, utilisateurs de drogues, ...). Les énormes progrès du traitement des hépatites C permettant de guérir la majorité de ces patients sont fondamentaux et doivent être largement diffusés. Inutile de rappeler les bénéfices de la lutte contre l'alcoolisme, enfin la prévention de l'obésité devient pour de multiples raisons une priorité de santé publique dans de nombreux pays. Au Maroc, des données récentes de l'organisation mondiale de la santé estimaient qu'environ 850.000 personnes étaient infectées par le virus de l'hépatite B et 400.000 par celui de l'hépatite C. La prévalence de la NASH est inconnue, mais la prévalence de l'obésité tant chez l'homme (10 à 15 %) que chez la femme (20 à 25 %) sont parmi les plus faibles du pourtour méditerranéen [3]. Une série de 76 CHC du CHU de Marrakech notait que 72 % des patients avaient une cirrhose (post-virale C dans 18,2 %, post virale B dans 12,7 %, éthylique dans 10,9 % des cas, avec 1 cas de NASH) ; plus de 25 % avaient un foie sain [4].

Le dépistage du CHC est actuellement recommandé dans les populations à haut risque : cirrhoses connues et non décompensées, infections virales chroniques B voire C à risque. Le dépistage est basé sur une échographie effectuée par un médecin expérimenté tous les 6 mois. La conduite à tenir devant l'apparition d'une image nodulaire lors de cette échographie de suivi d'une cirrhose doit suivre

des règles précises : si cette image est > 1 cm de diamètre, on proposera la réalisation d'un scanner ou d'une IRM avec injection de produit de contraste. Si l'aspect est typique avec prise de contraste précoce à la phase artérielle (*wash-in*) et hypo-vascularisation à la phase portale (*wash-out*) (Figures 1, 2 et 3) le diagnostic de CHC sera porté ; sinon on proposera l'utilisation de l'autre technique d'imagerie et/ou la réalisation d'une biopsie. Au contraire si l'image détectée en échographie mesure moins de 10 mm, l'examen échographique sera répété tous les 4 mois. Si la taille se majore, les examens de contraste précédents seront proposés. Si l'image reste stable 1 an, il sera proposé de repasser à une surveillance semestrielle.

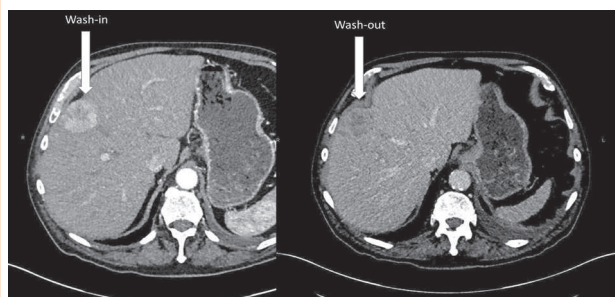


Figure 1 : Scanner avec injection de produit de contraste à la phase artérielle (gauche) puis portale (droite) avec mise en évidence des critères non invasifs de diagnostic de CHC, *wash-in* puis *wash-out* (Dr J Edeline, Rennes)

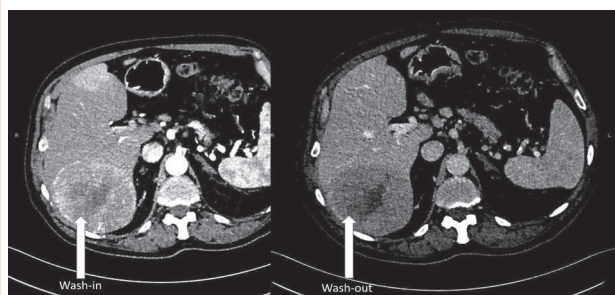


Figure 2 : Autre image scanner avec volumineuse tumeur de la partie postérieure du foie droit (et nécrose centrale) (Dr J Edeline, Rennes)

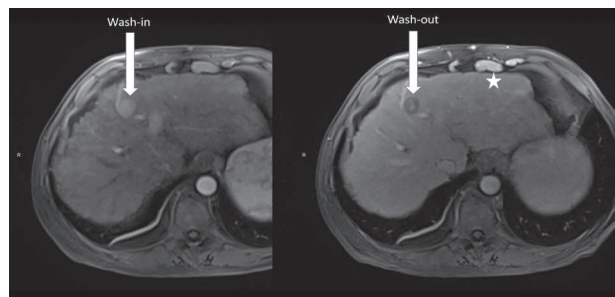


Figure 3 : Imagerie IRM d'une petite tumeur de moins de 20 mm (Dr J Edeline, Rennes)

* : Repermeabilisation de la veine ombilicale

Diagnostic du carcinome hépatocellulaire

L'existence de signes cliniques traduit usuellement une maladie très évoluée. Il peut s'agir de douleurs de l'hypochondre droit irradiant à l'épaule, de l'apparition d'une masse, de fièvre oscillante, d'un ictère compressif, d'un saignement tumoral intra-péritonéal ou plus souvent de la décompensation d'une maladie de foie chronique ou d'une hémorragie par rupture de varices amenant à réaliser une imagerie. La découverte devant des métastases est moins fréquente (os, poumons, surrénales). Biologiquement outre l'apparition ou la majoration d'anomalies de la biologie hépatique, une polyglobulie n'est pas rare. Idéalement, la pathologie est découverte plus précocement par exemple lors de la surveillance échographique semestrielle recommandée pour les cirrhoses connues. La mise en évidence d'un ou de nodules > 1 cm va alors amener à réaliser un scanner quadriphasique (avant injection de produit de contraste, phase artérielle, phase portale puis phase tardive). Typiquement les critères non invasifs (*wash-in* et *wash-out*) sont suffisants en cas de cirrhose connue ou fortement suspectée pour affirmer le diagnostic du CHC. Si la cirrhose n'est pas connue, on pourra discuter d'une biopsie soit de la tumeur soit de la tumeur et du foie sain de façon à préciser au mieux les indications thérapeutiques. Ce scanner servira à

faire un bon bilan d'extension de la maladie : nombre, taille et localisation des nodules, signes d'invasion vasculaire (thrombose du tronc porte ou d'une de ses branches, plus rarement d'une veine hépatique pouvant remonter jusqu'à dans l'oreillette droite), recherche de métastases extra-hépatiques (poumons, os, surrénales, péritoine). Les critères diagnostiques sont les mêmes en cas de réalisation d'un examen IRM. Les PET scanners n'ont pas d'intérêt.

Histologiquement, les CHC sont des adénocarcinomes ; trois immunomarquages (HSP70, glypican 3 et glutamine synthétase) sont très sensibles et spécifiques de CHC.

Le bilan comportera essentiellement une biologie simple : numération formule sanguine (NFS) pour apprécier la sévérité de l'hypertension porte avec diminution des 3 lignées et notamment thrombopénie, ionogramme sanguin, un bilan hépatique (coagulation, albumine, transaminases, phosphatases alcalines, bilirubine), si l'étiologie de la maladie n'est pas connue, des sérologies virales et un dosage d'alpha-foéto-protéine (son taux n'est plus considéré comme de valeur diagnostique par contre une valeur pronostique péjorative si > 400 ng/ml).

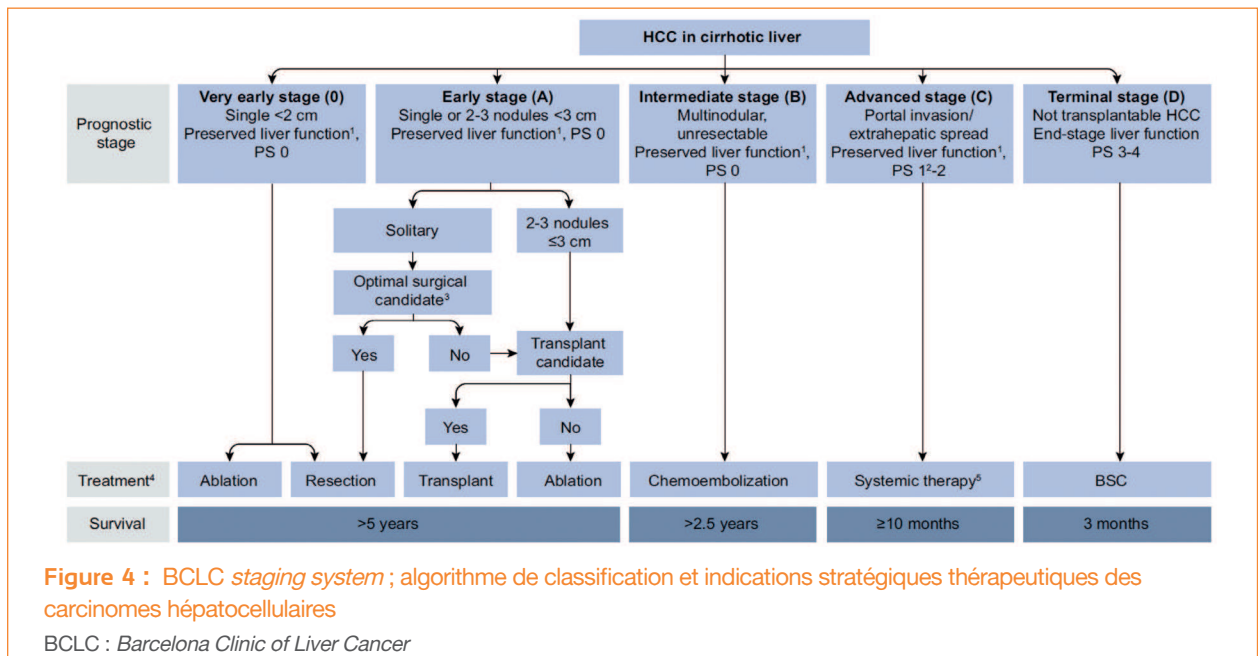
Les données cliniques et biologiques vont permettre de calculer le score de Child-Pugh correspondant à la sévérité de la maladie de foie (Tableau I).

Tableau I : Score de Child-Pugh

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie	Absente	Modérée	Sévère
Ascite	Absente	Modérée	Importante
Bilirubine totale (mg/l)	< 20	20 à 30	> 30
Albumine (g/l)	> 35	28 à 35	< 28
INR (coagulation)	< 1,7	1,7 à 2,3	> 2,3

La gravité est croissante avec la valeur du score : entre 5 et 6 points : classe A ; entre 7 et 9 points : classe B ; entre 10 et 15 points : classe C

La classification de Barcelone (BCLC *staging system*) [5] est la plus utilisée pour l'aide au choix thérapeutique devant un CHC (Figure 4). Cette classification est reproductible, validée, acceptée par les grandes sociétés internationales occidentales d'hépatologie (EASL, AASLD). Elle prend en compte 3 grands paramètres : l'état général (évalué selon la performance status), la fonction hépatique (évaluée selon la classe de Child-Pugh) et les données en imagerie d'extension tumorale (taille, nombre des tumeurs, extension vasculaire surtout veineuse porte et métastases extra-hépatiques).



Traitements envisageables

Traitements ablatifs percutanés

La radiofréquence est le traitement percutané le plus souvent proposé. Pour les lésions entre 2 et 3 cm de diamètre, la radiofréquence, usuellement en une séance, est une alternative à la résection notamment pour les tumeurs de localisation centrale, chez les patients ayant une fonction hépatique limite ou d'autres pathologies à risque. La proximité d'un gros vaisseau en limite l'efficacité. L'ablation par micro-ondes est une technique donnant des résultats proches. Enfin l'injection intra-tumorale d'alcool (justifiant plusieurs séances) sous repérage échographique peut-être proposée, notamment pour des tumeurs de moins de 2 cm pour lesquelles la radiofréquence est techniquement problématique (les deux techniques ont la même efficacité sur ces petites lésions). L'irradiation externe n'a pas été suffisamment évaluée mais semble donner de bons résultats.

Chimio-embolisation (CE)

La CE est le traitement le plus utilisé au niveau mondial et probablement dans la majorité des cas à tort. En effet, seuls deux essais randomisés (sur près d'une dizaine) de petit effectif ont montré que la CE était supérieure aux simples soins de confort ; la puissance de cette hypothèse d'efficacité est faible, reposant sur une méta-analyse. Les deux études positives ont été très sélectives dans leurs indications. Le bénéfice était limité aux patients en bon état général, ayant une cirrhose bien compensée et des tumeurs "pas trop volumineuses" et sans thrombose veineuse. Enfin, les progrès des traitements systémiques font que la CE ne doit être utilisée que si son bénéfice est supérieur à celui des traitements médicaux et être stoppée suffisamment précocement pour permettre d'employer ces nouvelles thérapies en seconde ligne. Une étude mondiale de suivi de 1650 patients (étude OPTIMIS) pour lesquels une CE était proposée en réunion multidisciplinaire a montré que 39 % de ces patients inclus n'étaient en fait pas éligibles selon les règles

internationales et que chez ces patients inéligibles traités par CE, celle-ci avait une faible efficacité (taux de réponse tumorale plus faible), plus de toxicités aiguës et chroniques et une survie médiocre (40 mois pour les patients traités selon les règles contre 16 mois pour les inéligibles), survie comparable avec celle qu'ils auraient obtenue avec simplement un traitement médical. Enfin, une étude de cas tend à montrer que le lenvatinib (efficacité équivalente à celle du sorafenib) est aussi efficace que la CE chez des patients ayant des tumeurs volumineuses ou nombreuses. Notons que des progrès techniques concernant le matériel d'embolisation (billes chargées) ne se sont pas traduits par un bénéfice clinique.

Chirurgie

Deux options sont envisageables, la résection, complexe du fait du socle habituel de cirrhose, et la transplantation plus rarement proposée.

En cas d'absence de cirrhose, la chirurgie sera privilégiée si elle est techniquement réalisable.

En cas de cirrhose, les indications sont plus complexes, reposant sur l'expertise de l'équipe chirurgicale, l'état général du patient et l'existence d'éventuelles comorbidités, la fonction hépatique, l'existence et la sévérité d'une hypertension portale (varices œsophagiennes en endoscopie, dérivations veineuses au scanner, thrombopénie), la localisation tumorale et donc l'étendue de parenchyme à réséquer c'est à dire le volume du futur foie restant sera-t-il suffisant ? Aucun traitement adjuvant ou néoadjuvant n'est recommandé ; l'intérêt d'une embolisation portale préopératoire pour majorer le volume du foie qui ne sera pas réséqué reste très discutable. Un algorithme basé sur l'étendue de l'hépatectomie, l'existence ou non d'une hypertension portale et le score de MELD permet d'évaluer le risque de complications post-opératoires graves [1]. Malgré un fort risque de récurrence tumorale (de l'ordre de 70 % à 5 ans) aucun traitement adjuvant post-opératoire n'a fait preuve de son intérêt.

La transplantation traitant à la fois la tumeur et la cirrhose est une réelle opportunité de guérison. Cependant, du fait d'un faible nombre de greffons

disponibles et d'autres indications majeures de transplantation, ses indications sont très strictes. Il s'agit usuellement des critères dits de Milan (une tumeur au plus 5 cm de diamètre ou au plus 3 tumeurs d'au plus 3 cm de diamètre). D'autres critères sont utilisés, comme le modèle AFP, modèle de référence en France prenant en compte 3 paramètres (le nombre de nodules, le plus grand diamètre et le taux d'alpha-foeto-protéine). L'état général du patient doit être parfait, sa maladie de foie causale idéalement éteinte. Le principal problème est alors celui de la période d'attente entre l'inscription sur la liste et la greffe, période qui en cas de cancer sur cirrhose compensée peut dépasser 12 mois. Des traitements pendant cette période sont souvent nécessaires et le risque d'évolution contre-indiquant la transplantation est important.

Traitements médicaux

Il a fallu attendre 2008 pour avoir la première démonstration d'efficacité d'un traitement systémique, le Sorafenib. Dans l'étude occidentale (étude SHARP) [6] le Sorafenib faisait passer la survie médiane de 7,9 à 10,7 mois au prix de toxicités cutanées (syndrome main-pied), digestives (diarrhées) et générales (asthénie, anorexie). Depuis, les traitements préventifs de ces complications notamment cutanées (pommades à l'urée) et les oscillations de doses pour faire face à ces toxicités ont permis d'en améliorer la tolérance et l'efficacité [7]. Actuellement avec de bonnes indications et un bon suivi la survie médiane est probablement supérieure à 14 mois. En seconde ligne, 3 drogues ont fait preuve d'efficacité, le Regorafenib [8] (uniquement chez les patients ayant bien toléré le Sorafenib), le Ramucirumab [9] (uniquement chez les patients ayant un taux d'alpha-foetoprotéine > 400 ng/ml) et le Cabozantinib [10] (sans limite d'indication). Jusqu'à très récemment, les immunothérapies en monothérapie n'avaient pas fait preuve d'efficacité en terme de survie. Par contre les résultats récents de l'association de bevacizumab et d'une immunothérapie, l'atezolizumab, en première ligne contre le Sorafenib sont impressionnants et vont très certainement rebattre les cartes des traitements

palliatifs! La problématique principale actuelle est bien évidemment celle des coûts.

Les indications thérapeutiques

Elles découlent de la classification de Barcelone (BCLC *staging system*) (Figure 4) [5], qui combine classification pronostique et propositions thérapeutiques. Cette classification est en 5 stades. Le stade D, appelé stade terminal comprend les patients en mauvais état général (PS 3-4) ou ayant une cirrhose décompensée. Seuls des soins de confort sont alors proposés en dehors des très rares cas pour lesquels une transplantation est envisageable. A l'inverse le stade très précoce, stade 0 défini par une tumeur unique de moins de 2 cm, chez un patient à l'état général parfait et ayant une cirrhose bien compensée, sera traité par voie transpariétale (radiofréquence ?) ou par résection chirurgicale. Pour les stades précoces (stades A), définis par la présence d'un nodule solitaire (même de grande taille) ou 2-3 nodules de moins de 3 cm chez des patients en parfait état général ayant une cirrhose bien compensée, des traitements à visée curative sont envisageables : résection, transplantation ou destruction percutanée. Le standard de traitement des stades intermédiaires (ou stades B), définis, toujours chez un patient en parfait état général ayant une fonction hépatique parfaite, par une maladie multinodulaire non résécable, est la chimio-embolisation avec laquelle on peut espérer une médiane de survie supérieure à 2,5 ans. Les patients avec métastases, thromboses porte, état général altéré (PS 1-2) ou les atteintes multinodulaires avec des nodules nombreux, touchant les deux foies mais gardant une bonne fonction hépatique, correspondent aux stades avancés (stades C) pour lesquels les traitements systémiques sont la référence. Pour les patients n'ayant pas de cirrhose, les possibilités chirurgicales sont plus larges et sont proches de celles des métastases hépatiques puisque le chirurgien sera moins gêné par la problématique de la réserve fonctionnelle hépatique. En cas de cirrhose, la résection doit être réalisée par des équipes entraînées. Aucun traitement adjuvant

post-opératoire n'est reconnu malgré un très fort risque de récurrence (supérieur à 70 % à 5 ans).

Conclusion

Le CHC est un réel problème de santé publique dans de nombreux pays et également au Maroc par sa fréquence et sa sévérité. Si beaucoup de progrès thérapeutiques ont été effectués ces dernières années, il est fondamental d'insister sur les mesures préventives du développement de la maladie de foie qui fera le lit du CHC et du dépistage du CHC chez les patients à risque. Les progrès thérapeutiques permettent de mieux préciser les indications thérapeutiques, notamment la place des traitements médicaux par rapport à la chimio-embolisation, ce d'autant que le prix du sorafenib devrait considérablement diminuer dans les prochains temps.

Points essentiels

- Le carcinome hépato-cellulaire est un cancer fréquent compliquant une hépatite chronique ou une cirrhose.
- Les causes sont connues dans la majorité des cas permettant donc des actions de prévention (vaccination, traitement des hépatites C, ...) et de dépistage qui sont fondamentales et sont la principale arme contre ce cancer.
- La démarche devant un nodule dépisté en imagerie doit être respectée.
- Le diagnostic et la démarche thérapeutique seront basés en partie sur l'imagerie avec contraste, préférentiellement le scanner.
- L'état général du patient et la sévérité de la cirrhose sont des éléments fondamentaux.
- La démarche thérapeutique est actuellement bien codifiée et les traitements médicaux s'améliorent mais restent encore très onéreux.

Conflit d'intérêt

L'auteur déclare avoir un conflit d'intérêt avec Bayer SP (conseils) et IPSEN (conseils).

Références

1. European association for the study of the liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182-236.
2. Global burden of disease cancer collaboration et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):524-48.
3. Global burden of disease liver cancer collaboration et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the global burden of disease study 2015. *JAMA Oncol.* 2017;3(12):1683-91.
4. Pratic F et al. Le carcinome hépatocellulaire: profil épidémiologique, clinique et thérapeutique au CHU de Marrakch (à propos de 76 cas). *Hegel.* 2017;7(3):195-200.
5. Forner A et al. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11(9):525-35.
6. Liovet JM et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378-90.
7. Raoul JL et al. Sorafenib: experience and better management of side effects improve overall survival in hepatocellular carcinoma patients: a real-life retrospective analysis. *Liver Cancer.* 2019;8(6):457-67.
8. Bruix J et al. Regorafenib as second-line therapy for intermediate or advanced hepatocellular carcinoma: multicentre, open-label, phase II safety study. *Eur J Cancer.* 2013;49(16):3412-9.
9. Zhu AX et al. REACH-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma and elevated baseline alpha-fetoprotein following first-line sorafenib. *Journal of clinical oncology.* 2019;20(2):282-96.
10. Abou-Alfa GK et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379:54-63.