

Diagnostic du carcinome hépatocellulaire et orientations thérapeutiques

Jérôme Gournay, Unité d'Hépatologie, CHU de Nantes

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) survient dans environ 9 cas sur 10 chez des patients atteints de cirrhose constituée ou en voie de constitution.

Les circonstances du diagnostic de CHC.

Elles peuvent être regroupées en 3 catégories :

1. La lésion tumorale a été découverte au cours d'un examen d'imagerie (échographie le plus souvent) réalisé dans le cadre d'un programme de dépistage. C'est le cas le plus favorable où l'on observe souvent des petites lésions qui peuvent poser des problèmes diagnostiques.
2. La lésion tumorale a été découverte fortuitement au cours d'un examen d'imagerie réalisé pour des manifestations non liées à la tumeur elle-même : complication d'une maladie du foie sous-jacente ou de toute autre maladie qui a conduit à réaliser une exploration morphologique du foie.
3. La lésion tumorale a été découverte au cours d'investigations réalisées pour des manifestations liées à la tumeur elle-même : c'est la situation la plus péjorative où l'on observe souvent des grosses lésions qui ne posent pas de problème diagnostique mais des problèmes de prise en charge. Cette situation est beaucoup plus fréquente chez les patients atteints de CHC sans cirrhose associée.

Investigation et confirmation du diagnostic.

La stratégie proposée lors de la conférence de consensus organisée par l'EASL en 2001 est présentée dans la figure 1.

Imagerie. La tomodensitométrie (TDM) avec injection de contraste et acquisition hélicoïdale et l'IRM avec injection de produit de contraste sont les techniques d'imagerie les plus utilisées. Ces deux examens permettent de rechercher un aspect très spécifique du CHC : la vascularisation artérielle. Elle se caractérise par une hyperdensité (TDM) ou une hyperintensité (IRM) à la phase artérielle, c'est à dire 25 secondes en moyenne après l'injection intraveineuse périphérique du produit de contraste. Ce signe a une valeur diagnostique élevée. La TDM et l'IRM permettent également de faire un bilan d'extension précis : taille et localisation des lésions, envahissement vasculaire.

Marqueurs tumoraux. L'alpha-fétoprotéine (AFP) est le plus utilisé. Ce marqueur a une faible sensibilité, surtout si la lésion est petite. Ainsi dans une série de 105 patients atteints de CHC unique de moins de 5 cm, l'AFP était supérieure à 400 ng/mL dans 9% des cas. La spécificité de l'AFP est moins bonne chez les patients atteints d'hépatite chronique virale. Dans cette situation, on peut observer des élévations marquées de l'AFP au-delà de 400 ng/mL, liée aux seuls phénomènes de nécrose-régénération. Enfin l'AFP a une valeur pronostique qui justifie sa mesure systématique. Plus récemment d'autres marqueurs ont été développés comme le glipican 3 : ce marqueur sérique, combiné à l'AFP permet de confirmer le diagnostic chez 82% des patients atteints de CHC.

Prélèvement tumoral. Des prélèvements écho-guidées cytologique (cytoponction) ou histologique (micro-biopsie à l'aiguille) peuvent être utiles. Il y a cependant des limitations : la première est une sensibilité moyenne qui peut être liée à l'accessibilité de la lésion (réduite au niveau du dôme du foie) ou aux difficultés d'interprétation (cytoponction). La deuxième est le risque d'essaimage sur le trajet de ponction qui est faible mais qui doit être pris en compte, surtout si une transplantation hépatique est envisagée. La troisième est le risque de complication hémorragique lié au prélèvement lui-même.

Evaluation de la fonction hépatique et de l'hypertension portale

L'appréciation du retentissement de la lésion tumorale et surtout de la maladie du foie sous-jacente sur la fonction hépatique ou l'hypertension portale est une étape essentielle lors de la prise en charge du CHC. La fonction hépatique doit être au minimum appréciée par le score de Child-Pugh. La présence d'une ascite de faible abondance détectable à l'échographie doit être prise en compte. L'hypertension portale doit être évaluée par la réalisation d'une fibroscopie et d'une

échographie avec doppler pour apprécier le sens du flux portal qui conditionne la faisabilité d'une chimio-embolisation artérielle lipiodolée (CEL). Enfin certaines équipes réalisent systématiquement une ponction biopsie hépatique du foie non nodulaire qui permet d'une part d'apprécier le stade exact de la fibrose et d'autre part recherche de signe d'activité susceptible de s'améliorer (stéatose, hépatite alcoolique).

Orientations thérapeutiques

Il n'y a pas de donnée dans la littérature pour proposer un algorithme unique de prise en charge. Elle peut être déterminée en répondant dans l'ordre aux questions suivantes.

Le patient peut-il bénéficier d'une transplantation hépatique ?

Les critères habituellement retenus sont ceux de Milan : CHC unique mesurant moins de 5 cm de plus grand axe ou présence de 2 ou 3 nodules faisant tous moins de 3 cm. Certaines équipes tentent d'élargir les indications en utilisant des traitements qui permettent de réduire le volume tumoral comme la CEL ou le lipiodol radioactif. D'autres critères doivent être vérifiés : absence d'envahissement vasculaire (veine porte) ou d'atteinte extra-hépatique, âge inférieur à 65 ans, arrêt de toute consommation d'alcool ou de stupéfiant depuis au moins 6 mois. Finalement il y a moins de 5% des patients qui bénéficient d'une transplantation hépatique.

Le patient peut-il bénéficier d'une résection chirurgicale de la tumeur ?

Elle est envisageable si la lésion est unique et si elle peut être réséquée sans réduire de plus de 20% le volume de foie non tumoral en cas de cirrhose. La fonction hépatique doit donc être conservée (Child-Pugh est ≤ 7). Ce traitement s'applique bien dans certaines situations : tumeur sous capsulaire, localisation au niveau du lobe gauche ou de la pointe du foie droit. En l'absence de cirrhose, des hépatectomies majeures peuvent être envisagées.

Le patient peut-il bénéficier d'une destruction percutanée de la tumeur ?

L'alcoolisation a longtemps été la méthode de référence mais aujourd'hui la radiofréquence est de plus en plus utilisée. Le diamètre de la lésion principale ne doit pas dépasser 3 cm (jusqu'à 5 cm pour certains auteurs avec la radiofréquence) et il ne doit pas y avoir plus de 3 lésions. L'alcoolisation a une efficacité comparable en terme de survie à celle de la résection chirurgicale pour les tumeurs uniques de moins de 3 cm avec un coût de traitement très inférieur. Les destructions percutanées peuvent être réalisées chez des patients qui ont une fonction hépatique un peu altérée : il ne doit cependant pas y avoir d'ascites et le TP doit être supérieur à 50%. Cette approche thérapeutique est à privilégier dans les tumeurs de petites tailles profondes, centro-hépatiques.

Si aucun traitement curateur n'est possible, Le patient peut-il bénéficier d'un traitement par voie artérielle ?

Le plus utilisé est la CEL qui associe une embolisation artérielle intrahépatique à une chimiothérapie intra artérielle. Ce traitement a bénéficié d'un regain d'intérêt avec la publication d'une étude réalisée à Barcelone suivie d'une méta-analyse qui ont montré un bénéfice en terme de survie chez des patients sélectionnés atteints de CHC. Ce traitement n'est envisageable que si d'une part, la fonction hépatique est préservée (score de Child-Pugh A ou B, absence d'ascites) et si, d'autre part, la vascularisation portale est conservée (absence de thrombose et flux hépatopète).

L'injection intra artérielle de lipiodol radio actif pose des problèmes logistiques car elle nécessite une hospitalisation pendant 5 jours dans une chambre plombée. L'absence d'embolisation permet d'élargir les indications à des patients qui ont une thrombose portale. La complication la plus redoutée est la survenue d'un pneumo-lipiocis (5 à 10%) dont l'évolution est fréquemment mortelle.

Si aucun traitement n'est possible, il convient de réaliser une nouvelle évaluation après 3 mois de recul : les contre-indications liées à l'altération de la fonction hépatiques peuvent disparaître, notamment en cas de cirrhose alcoolique.

Références

1. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical Management of hepatocellular carcinoma. Conclusion of the Barcelona-200 EASL conference. *J Hepatol* 2001;35:421-430.
2. Capurro M, Wanless IR, Scherman M. Glypican-3: a novel serum marker and histochemical marker for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2003;125:89-97.
3. Gournay J, Buecher B, Monat S. Staging and imaging of liver tumours. In: Arnold R, Galmiche JP eds. *Barrett's esophagus, colon cancer and tumor imaging*. Paris, John Libbey Eurotext, 2000: 93-117.
4. Gournay J, Joubert M, Richou C, et al. Carcinome hépatocellulaire sur foie non cirrhotique. *Hépatogastro* 2000; 7: 25-32.
5. Gournay J, Tchuenbou J, Richou C, et al.. Percutaneous ethanol injection versus resection in patients with small single hepatocellular carcinoma: a retrospective case-control study with cost analysis. *Alim Pharmacol Therap* 2002 ;16 :1529-38.
6. Llovet JM, Bruix J for the Barcelona clinic liver cancer group. Systematic review of randomised trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolisation improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-442.

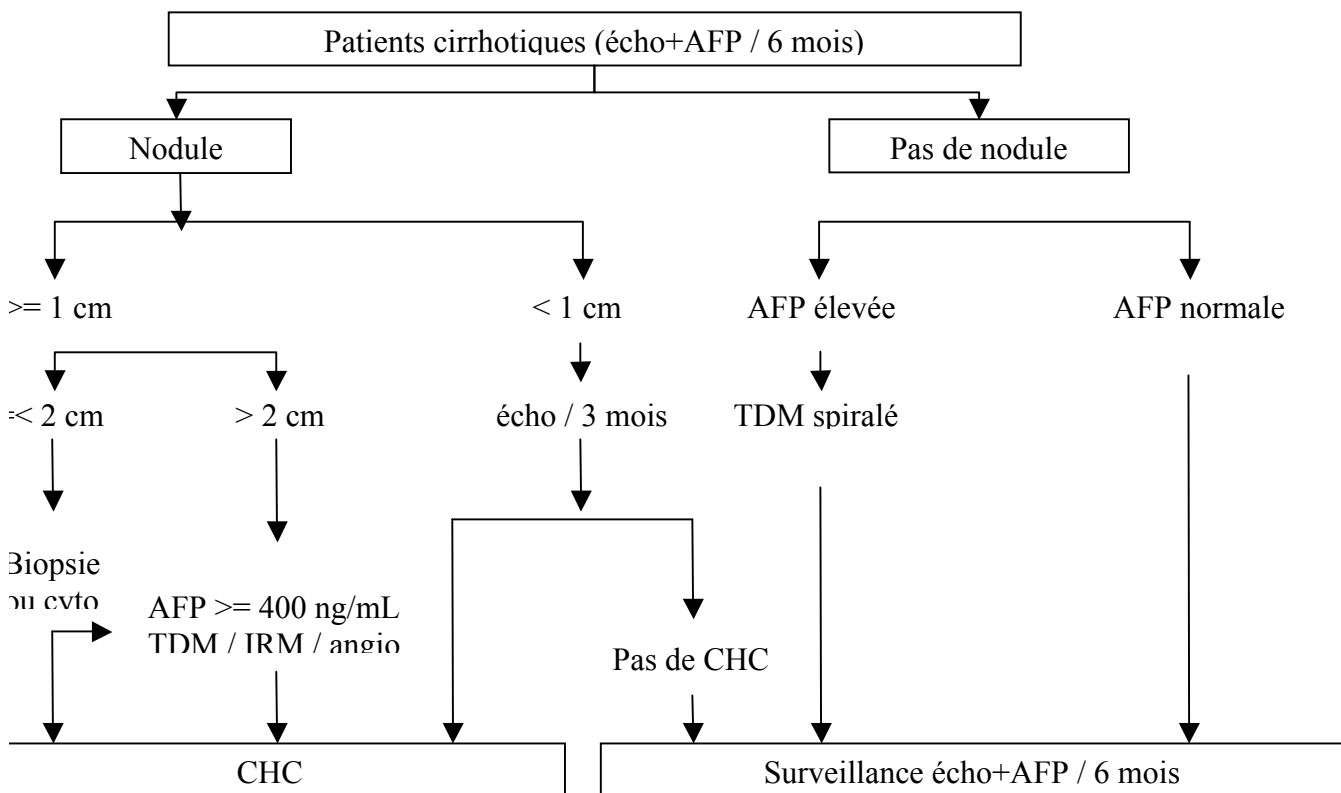


Figure 1. Surveillance et diagnostic du CHC