

## **NODULE DE MOINS DE 2 CM ET CIRRHOSE**

Françoise Degos et Marie Pierre Vuillerme

EPU Beaujon janvier 2005

L'épidémie d'infection par le Virus de l'hépatite C (VHC) d'une part, l'amélioration spectaculaire des méthodes d'imagerie de l'autre ont mis en évidence une augmentation importante de l'incidence du carcinome hépatocellulaire (CHC) dans les pays industrialisés (1). Pourtant l'incidence du CHC reste répartie de façon inhomogène sur la planète, et les pays de forte prévalence d'infection par le VHB comme l'Asie du Sud est et l'Afrique subtropicale restent les régions où l'incidence du CHC est la plus importante.

La mise en place de programmes de détection a fait assez rapidement poser le problème du rapport coût/ efficacité de ces pratiques (2), et la possibilité d'erreur diagnostique au moment de la détection d'un nodule ; de ce fait la détermination de facteurs de risques de survenue de CHC est un problème majeur, dans le but de soumettre à une détection efficace les sous groupes de patients à fort risque de CHC , et de préciser la probabilité de CHC au moment de la détection d'un nodule hépatique. La caractérisation du nodule et l'évaluation de l'état hépatique et général du patient permettront ensuite un pronostic et le choix du traitement le mieux adapté.

## **Les facteurs de risque**

Plusieurs facteurs de risque ont été isolés et évalués (3-6): sexe masculin (70 à 80 % d'hommes dans les séries aux USA comme au Japon), d'âge moyen entre 50 et 65 ans (53 ans aux USA, 65 ans au Japon) (). L'existence d'une fibrose hépatique histologiquement plus ou moins sévère, quelle que soit son étiologie est toujours retrouvée. L'alcool peut intervenir soit comme facteur étiologique d'une cirrhose alcoolique (éventualité parfois surestimée) soit comme facteur associé potentialisant celui des infections virales, [virus de l'hépatite B (VHB) 27 à 81%), VHC 50 à 77%] L'existence d'un diabète (souvent associé à un syndrome d'insulino-résistance ou à une stéatose hépatite non alcoolique devient un facteur de risque très préoccupant.

Le rôle des infections par les VHB et VHC a été diversement apprécié ; La co-infection VHB et VHC est manifestement un facteur de risque important (OR 165, CI95% :81-374), la diversité des méthodes utilisées pour la mise en évidence de l'infection virale explique probablement les chiffres discordants publiés pour les infections par les VHB et VHC, dont la présence entraîne un risque relatif de CHC d'environ 20 chez les patients infectés. Les sous types vitaux ont vraisemblablement un rôle et on insiste actuellement sur la fréquence de CHC chez les patients infectés par le génotype C du VHB. Pour le VHC, certaines études suggèrent une plus grande fréquence de CHC chez les patients infectés par le génotype 1b.

## **Les méthodes de détection et de diagnostic**

La détection échographique est la méthode utilisée par tous les centres, bien que sa sensibilité soit inférieure à celle de l'examen tomodensitométrique (6-7). Il est souvent difficile de différencier les

nodules de régénération d'une cirrhose des nodules dysplasiques de bas grade, en particulier si la taille est < 1 cm. De la même façon, les nodules dysplasiques de haut grade peuvent ne pas être mis en évidence par les examens d'imagerie, alors qu'ils évoluent vers un CHC dans 30% des cas. Les marqueurs sérologiques habituels manquent de sensibilité. La sensibilité de l'alpha foetoprotéine est de 39 à 65% selon les séries. Des marqueurs sérologiques plus récents sont étudiés : des gamma carboxyprothrombine, IGF 1, HGF, etc. (8). Les évolutions des marqueurs protéomiques sont en cours (9).

Les critères diagnostiques de CHC en cas de nodule de taille supérieure à deux centimètres ont été bien précisé lors du consensus d'experts de Barcelone (10) : existence d'une cirrhose, lésion détectée sur deux examens d'imagerie différents, (échographie, TDM, IRM, angiographie) prise de contraste artériel de la lésion, alpha foetoprotéine élevée >400 ng/ml. La performance diagnostique de cet algorithme a été évaluée à 92% des cas. Il faudra alors procéder à deux étapes dans la prise en charge du patient : la définition des caractéristiques du nodule pour parvenir ou non à un diagnostic de certitude de CHC, et une évaluation de l'état du foie non tumoral, conditionnant le choix thérapeutique ultérieur.

Dans les cas où le diamètre de la lésion est inférieur à 2 cm, le risque de malignité est nettement moindre : il est de 50% pour un nodule d'1 cm. Tous les auteurs sont d'accord pour préconiser de renouveler l'examen dans un délai de 3 mois. Lorsque le diamètre est compris entre 1 et 2 cm, la biopsie à l'aiguille fine ou la cyto-ponction sont toujours justifiées mais comportent un risque important de résultat faussement négatif : (30 à 40%). De nouvelles techniques cytologiques sont à

l'étude et permettront d'établir à la fois un diagnostic mais aussi des critères pronostiques : recherche de l'aneuploidie des chromosomes 1 et 8, fluorescence par hybridation in situ. Une biopsie échoguidée ne peut, l'évidence, être envisagée que si la lésion est visible lors d'un repérage échographique. La place de la biopsie n'est pas contestée si le nodule n'est détecté que par une seule procédure diagnostique, ou que la prise de contraste n'est pas détectée, ou pour établir un diagnostic histologique précis en cas de doute sur un nodule dysplasique. Dans la plupart des cas une biopsie du foie non tumoral adjacent sera pratiquée pour permettre une évaluation précise de la gravité de la maladie hépatique de base. Enfin la plupart des centres s'orientent vers l'utilisation de critères pronostiques histologiques (différenciation, type histologique) et vers un diagnostic moléculaire des lésions de CHC, justifiant la biopsie dans la très grande majorité des cas (6).

Pourtant la situation d'un nodule de 2cm est rare, moins de 30% des cas dans l'expérience du centre de Pittsburg (6), 20% des cas à Beaujon. L'aspect radiologique typique d'un nodule de 2 cm de CHC est caractérisé par la cinétique sur des critères de rehaussement (11-13) : hyper-vascularisation au temps artériel précoce, lavage au temps veineux et hypo-vascularisation au temps tardif. L'existence d'une capsule est rare (13,4%) mais de grande valeur diagnostique (Tableau 1). L'utilisation du PET scan, qui a profondément modifié les pratiques en cancérologie, n'est pas encore à l'ordre du jour pour le CHC. La sensibilité du marquage des tumeurs hépatocytaires par le <sup>18</sup> FDG n'est que de 50 à 70%, et il faudra attendre la mise à disposition du carbone 11 dont la sensibilité pour la détection du CHC serait de 87% (14).

### **Prise en charge thérapeutique**

Les scores pronostiques du CHC actuellement utilisés bien qu'ils varient selon les centres, tiennent compte à la fois des caractéristiques de la tumeur, et de la gravité de la cirrhose ou de la fibrose hépatique (tableau 2).

Le choix thérapeutique devant une petite tumeur unique sur cirrhose dépend à la fois de l'état du patient, et des pratiques du centre. La transplantation hépatique est certainement le traitement susceptible d'apporter au patient la meilleure chance de survie prolongée. Les différentes séries de CHC traités par transplantation font état d'une survie à 5 ans de 69 à 71% (15). Le risque majeur reste la récidive du CHC. Les délais d'obtention d'un greffon ont fait pratiquer chez ces patients la transplantation par donneur vivant, dont les résultats dans cette indication commencent à être disponibles, avec une survie à 3 ans de 60% aux USA (16) et 78,7% au Japon (17).

Lorsque la transplantation n'est pas envisagée, ou dans l'attente d'une transplantation, deux traitements à visée curative sont envisageables : (a) la résection hépatique est possible si l'état hépatique est très satisfaisant, la localisation de la tumeur est favorable, et si l'hypertension portale n'est pas marquée ; (b) l'ablation percutanée, principalement par radiofréquence est possible lorsque la tumeur est visible en échographie, et située à distance des gros vaisseaux et de la capsule. Les résultats globaux de ces deux techniques sont relativement comparables : survie à 5 ans de la résection 31 à 54% (18), survie à 5 ans de l'ablation percutanée 55% au Japon (19). Il est fort regrettable que l'évaluation de ces deux possibilités thérapeutiques n'ait jamais fait l'objet d'une étude prospective randomisée et que seule la comparaison des taux de survie soit disponible.

En conclusion les méthodes de détection des nodules en cas de cirrhose sont maintenant performantes et efficaces. Le problème est celui d'un diagnostic précis de la nature de ces nodules avant tout traitement, reposant sur des signes radiologiques bien évalués et sur l'utilisation large des techniques de cytologie et d'histologie, souvent combinées aux techniques de biologie moléculaire, dont on peut attendre non seulement une confirmation diagnostique, mais des marqueurs pronostiques. La validation de ces marqueurs sera une aide majeure au choix thérapeutique pour ces patients de plus en plus nombreux.

## Références

1. Bosch FX, Ribes J, Diaz M et al Primary liver cancer : world wide incidence and trends. Gastroenterology 2004, 127: S5-S16.
2. Collier J , Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. Hepatology 1998. 27: 273-278.
3. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I et al . Hepatocellular carcinoma in cirrhosis : Incidence and risk factors. Gastroenterology 2004, 127: S'5-S50.
- '4. Di Bisceglie AM Lyra AC Schwartz M, et al . Hepatitis C related hepatocellular carcinoma in the United States Influence of ethnic status. A J Gastroenterol 2003,98:2060-63.
5. Caldwell SH, Crespo DM, Scott Kang H, et al. Obesity and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004, 127: S 97-S103.
6. Bartlett, DL Carr BI, Marsh W. Cancer of the liver. in Devita VT Hellman S, Rosenberg SA eds. Cancer principles and practice of oncology Edition 7, Philadelphia PA Lippincott 2004 : 986-1009.

7. Lim JH, Choi D, Kim SH et al . Detection of hepatocellular carcinoma Am. J. Roentgenol 2002; 179 67-73.
8. Marrero JA, Lok ASF. Newer markers for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004, 127: S113-S119.
- 9 . Paradis V, Degos F, Dargère D, et al. Identification of a new marker of Hepatocellular carcinoma by serum protein profiling of patients with chronic liver disease. Hepatology 2004. in press
- 10 . Bruix, J, Sherman M, Llovet JM et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona 200 EASL conference. J Hepatol 2001; 35: 421-430.
11. Peterson MS, Baron RL, Marsh JW, et al Pretransplantation surveillance for possible hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Epidemiology and CT-based tumor detection rate in 430 cases with surgical pathologic correlation. Radiology 2000, 217: 743-49.
12. Brancatelli G, Baron RL, Peterson MS et al. Helical CT screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Am. J. Roentgenol 2003, 180: 1007-1014.
13. Valls C, Cos M, Figueras J et al . Pretransplantation diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: value of dual-phase helical CT. Am. J. Roentgenol 2004; 182: 1011 - .1017.
14. Gharib AM, Thomasson D, Li K CP. Molecular imaging of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004, 127: S153-S158.
15. Schwartz M. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004, 127: S268-S276.

16. Gondolesi GE, Roayaie S, Munoz L et al. Adult living donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma. Extending UNOS priority criteria. Ann Surg 2004, 239:142-149.
17. Toda S, Furukawa H. Living related donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma. Ann Surg 2004, 240:451-461.
18. Song TJ, Wai Kit IP E, Fong Y. Hepatocellular carcinoma: current surgical management. Gastroenterology 2004, 127: S248-S260.
19. Omata M, Tateishi R, Yoshida H et al. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous ablation methods: ethanol injection therapy and radiofrequency ablation Gastroenterology 2004, 127: S159-S166.

Signes radiologiques	% lésions	VPP
Hyper artériel	88%	73% 59/81
Hyper artériel + Hypo tardif	80%	<b>93,1</b> 54/58
Hypo artériel + hypo tardif	8,9%	33,3 6/18
Capsule	13,4%	90 9/10

**Tableau 1:** Valeur des signes radiologiques de CHC

d'après C Valls et al. AJR 2004

	Okuda	CLIP	GETCHC	BCLC
<b>Index performance</b>			x	x
<b>Taille tumeur</b>	x	x		x
<b>Invasion vasculaire</b>			x	x

métastases			x		x	
AFP				x		
Child			x		x	
HTP					x	
Ascite	x					
bilirubine	x			x		
Albumine	x				x	

Tableau 2 : les scores de carcinome hépatocellulaire