

PRISE EN CHARGE PRATIQUE DU CHC : OBSERVATION COMMENTEE.

Laetitia Fartoux
Hôpital Saint Antoine

Le dossier de tout nouveau patient atteint **d'un carcinome hépato-cellulaire (CHC) doit bénéficier d'un avis émis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)**, de la communication de ce projet thérapeutique au patient et sa mention dans son dossier médical (Circulaire N° DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie). La pluridisciplinarité s'entend par la présence d'au moins 3 spécialités différentes. Le stade tumoral et la fonction hépatocellulaire (score de Child-Pugh), regroupés dans la classification BCLC, sont les deux critères essentiels dans le choix thérapeutique.

Avec environ 6000 nouveaux cas par an en France et près de 700 000 nouveaux cas par an dans le monde, le CHC est un cancer fréquent. La maladie survient dans plus de 90% des cas sur une maladie hépatique préexistante. Chacune des deux maladies (cirrhose et CHC) a une morbidité et une mortalité qui lui sont propres. Le pronostic du CHC sur cirrhose est ainsi globalement sombre mais varie selon le stade auquel la tumeur est diagnostiquée.

Sa prise en charge doit prendre en compte , d'une part le degré d'extension de la maladie (nombre et taille des nodules, extension vasculaire) et d'autre part la fonction hépatique sous jacente.

Les traitements curatifs, au nombre de 3, comprennent la transplantation hépatique, la résection chirurgicale et la destruction percutanée par radiofréquence.

La transplantation hépatique : est le meilleur traitement curatif du CHC sur foie cirrhotique, car c'est la seule approche qui va permettre de traiter à la fois le cancer et la maladie du foie sous jacente. Elle est actuellement indiquée chez les patients répondant aux critères de Milan (1 nodule < 5 cm ou 3 nodules < 3 cm). Dans cette population, elle permet une survie globale à 10 ans de 70%. Deux grandes questions se posent aujourd'hui dans le domaine de la TH pour CHC : l'extension des critères de Milan (critères UCSF) et les traitements qui peuvent être proposés avant de réaliser la TH pour améliorer ces résultats et éviter les sorties de liste.

La résection chirurgicale : si la résection chirurgicale est une traitement de choix du CHC sur foie non cirrhotique, elle ne doit être envisagée chez le patient cirrhotique que si la fonction hépatique le permet. Les meilleurs résultats obtenus en terme de survie globale à 5 ans (à > 70%) sont obtenus en cas de résection d'un CHC unique développé sur une cirrhose parfaitement compensée, sans hypertension portale, avec une bilirubinémie normale et un taux de transaminases < 3 N

La radiofréquence : la taille du CHC traité par RFA influe directement sur le taux de destruction complète et sur la survie. Ainsi, les meilleurs résultats sont obtenus sur les CHC de 3 cm ou moins, avec un taux de destruction complète de 97,2% et une survie globale de 68,5% à 5 ans , mais avec une survie sans récidive à 5 ans de 20% seulement.

Les traitements adjuvants

En cas de résection et de destruction percutanée, le taux de récidive du CHC est très élevé, supérieur à 70% à 5 ans. Malgré la publication d'un certain nombre d'essais randomisés, aucun traitement adjuvant n'est actuellement considéré comme un standard. Actuellement, 2 essais randomisés contrôlés sont ouverts en France évaluant l'intérêt d'un traitement adjuvant en prévention secondaire de développement d'un CHC sur cirrhose après résection ou destruction percutanée d'un premier CHC : 1) **Essai LIPIOCIS** (promotion ANRS, Coordinateur principal : Pr O.Rosmorduc) comparant Lipiocis versus pas de traitement après traitement curatif d'un premier CHC sur cirrhose virale C ; 2) **Essai STORM** (promotion BAYER, essai international) comparant sorafenib versus placebo dans la même indication.

Les traitements palliatifs

La chimioembolisation lipiodolée (CEL) : est le traitement palliatif de première ligne du CHC évolué ou multinodulaire en l'absence de métastase et d'atteinte du flux portal chez les malades Chud A et OMS 0. La CEL entraîne une réponse objective dans 16 à 60% des cas et une nécrose tumorale dans plus de 50% des cas. Deux méta-analyses parues en 2002 et 2003 ont montré une augmentation de la survie à deux ans chez les malades traités par CEL par rapport aux malades témoins. Il existe une grande hétérogénéité dans les pratiques et les techniques de traitement intra-artériel du CHC. Deux nouvelles méthodes de chimioembolisation avec des microsphères sont en cours d'évaluation dans le cadre de protocoles de recherche clinique (ouverts en France). En premier lieu, il s'agit de microsphères chargées en doxorubicine (**DCBeads**) qui ont deux particularités essentielles : 1) elles sont calibrées permettant une occlusion vasculaire (embolisation) et 2) poreuses permettant une libération lente et progressive de la doxorubicine au niveau de la tumeur. Le but est d'améliorer les résultats par une ischémie prolongée et par une diminution du passage systémique de la drogue cytotoxique afin d'en limiter les effets indésirables. La seconde méthode évaluée est la **radio-embolisation par injection de micropshères radioactives d'Yttrium 90**. Les résultats d'études de phase I, de phase II ou de séries de cas consécutifs ont montré 50 à 70% de réponse tumorale selon les critères RECIST, avec une médiane de survie globale de 7 à 24 mois.

Le sorafenib : c'est l'étude SHARP qui a confirmé l'intérêt des thérapies multicibles dans le CHC, en validant le sorafenib comme traitement palliatif de référence dans le CHC avancé. Pour rappel, les résultats de cette étude ont montré une médiane de survie dans le groupe sorafenib de 10,7 mois et de 7,9 mois dans le groupe placebo, soit une augmentation de 44% en termes de survie globale. Un bénéfice parallèle a été observé sur la courbe de temps à progression (5,5 mois dans le groupe sorafenib et 2,8 mois dans le groupe placebo ; p< 0,05), soit à nouveau un allongement de 73% du temps jusqu'à progression.

Les axes thérapeutiques actuels sont maintenant :

1) Identifier les patients sensibles au sorafenib et de rechercher des facteurs prédictifs de réponse (ou de résistance) qui pourront être déterminés avant la mise en route de cette thérapie ciblée. Actuellement, les facteurs de sensibilité sont inconnus à l'exception peut être

de l'intensité de l'immunomarquage p-ERK sur les biopsies en foie tumoral qui semble corrélé au temps de progression.

2) Déterminer la place des thérapies ciblées en adjuvant, en raison de l'absence de traitement validé et de la fréquence des récidives après chirurgie ou destruction percutanée (Essai STORM en cours).

3) Evaluer l'efficacité des autres thérapies ciblées anti-angiogéniques, en comparaison avec le sorafenib, actuellement en évaluation dans des essais cliniques (**Essai ECR PFIZER** comparant Sutent 37,5 mg/j vs Nexavar 800 mg/j, **Essai ECR BMS** comparant Brivanib vs Nexavar)

4) Etudier l'association des thérapies ciblées entre elles (**Essai BAYER comparant Nexavar + placebo vs Nexavar + Tarceva) et la combinaison des thérapies ciblées à la chimioembolisation (essai **BAYER** comparant DCbeads + Nexavar vs DCbeads + placebo ; **essai BMS** comparant CEL+ Brivanib vs CEL + placebo) .**

Références

1. Sangro B, Digestive Diseases 2009
2. Thomas M, J Gasteroenterol 2009
3. Llovet J, Hepatology 2008
4. Marijon H, Bulletin du Cancer Mai 2009
5. Taieb J, Bulletin du Cancer Janvier 2009