

# Traitement du petit carcinome hépatocellulaire sur cirrhose

## Objectifs pédagogiques

- Quel est le bilan pré-thérapeutique?
- Quelles sont les indications de la transplantation?
- Quels sont les autres traitements disponibles et leurs indications?

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le cinquième cancer le plus fréquent dans le monde, et il représente la troisième cause de décès par cancer. Il est associé à une cirrhose dans 90 % des cas. Une étude observationnelle prospective nationale menée par l'ANGH en 2009 a permis d'analyser 1 026 patients porteurs d'un CHC, diagnostiqués sur une preuve histologique ou sur les critères radiologiques usuels [1]. La consommation excessive d'alcool était la cause de la cirrhose sous-jacente dans 73 % des cas, les virus des hépatites B et C représentaient 27 % des causes et le syndrome métabolique 18 % des causes. Dans cette même étude, le diagnostic du CHC était majoritairement fait au moment d'une complication hépatique dans 44 % des cas, et grâce au dépistage systématique par surveillance de la cirrhose dans uniquement 20 % des cas. Ce dernier résultat pose problème, puisqu'un dépistage systématique par échographie tous les 6 mois, chez tous les patients porteurs d'une cirrhose, permet de diagnostiquer le CHC à un stade précoce et donc curable [2].

La classification BCLC (Fig. 1), dite de Barcelone, permet de classer les

patients porteurs d'un CHC sur cirrhose, en fonction des critères suivants : état général du malade, gravité de la cirrhose selon le score de Child-Pugh, présence d'une hypertension portale significative, critères morphologiques de la tumeur (taille et nombre de nodules) [3]. Le terme « petit carcinome hépatocellulaire » regroupe les patients des stades 0 et A, à savoir, stade très précoce et stade précoce. Il s'agit de patients dont la maladie hépatique est compensée, avec un état général parfait, et soit un nodule unique de moins de 2 cm et un score de Child-Pugh A (stade BCLC 0), soit un nodule unique de moins de 5 cm ou 3 nodules tous inférieurs à 3 cm, et un score de Child-Pugh A ou B (stade BCLC A). Pour ces patients, un des 3 traitements curatifs disponibles pourra être proposé : transplantation hépatique, résection chirurgicale, destruction percutanée sous contrôle radiologique. Dans l'étude précédemment citée de l'ANGH, seuls 28 % des patients inclus dans cette étude avaient pu bénéficier d'un de ces 3 traitements curatifs [1].

Nous traiterons donc, dans cet exposé, du bilan préthérapeutique et des indications des traitements curatifs des petits CHC, tels qu'ils ont été définis ci-dessus.

## Bilan préthérapeutique

Il faut évidemment s'assurer au préalable qu'il s'agit bien d'un CHC.

Georges-Philippe Pageaux

L'algorithme validé par les sociétés savantes distingue les nodules < ou > à 1 centimètre [3]. Lorsqu'un nodule > 1 centimètre est mis en évidence lors du suivi échographique d'un patient cirrhotique, une IRM ou un scanner hélicoïdal est demandé. La présence d'une hypervascularisation à la phase artérielle et d'un lavage précoce à la phase veineuse lors d'un de ces examens permet d'affirmer le diagnostic de CHC et de débiter le bilan préthérapeutique. En l'absence de ces signes, une biopsie sera nécessaire.

La recherche d'une localisation extra-hépatique est la première étape de ce bilan puisqu'elle conditionne la poursuite d'un projet thérapeutique curatif. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien est l'examen de référence.

L'état général qui conditionne l'opérabilité du patient est évalué par le score OMS. La gravité de la cirrhose sous-jacente est évaluée par le score de Child-Pugh et le score de MELD (celui-ci combine INR, bilirubine, créatinine ; calcul sur [www.mdcalc.com](http://www.mdcalc.com)). Celui-ci doit être fait chez tous les malades car il est un élément clé si un projet de transplantation hépatique est envisagé. Par ailleurs, l'évaluation de l'hypertension portale est indispensable puisqu'elle conditionne la possibilité d'une résection chirurgicale [4]. On considère qu'une hypertension portale significative est définie par un gradient de pression supérieur à 10 mmHg, ce qui signifie une prise de pression par voie invasive transveineuse. Cependant, il peut également

■ G.-P. Pageaux (✉) Service d'hépatogastroentérologie et transplantation hépatique, Hôpital Saint-Éloi, 80, rue Augustin Fliche, 34295 Montpellier Cedex 5  
Tél. : 00 33 (0) 4 67 33 70 81 - Fax : 00 33 (0) 4 67 33 02 57  
E-mail : [gp-pageaux@chu-montpellier.fr](mailto:gp-pageaux@chu-montpellier.fr)

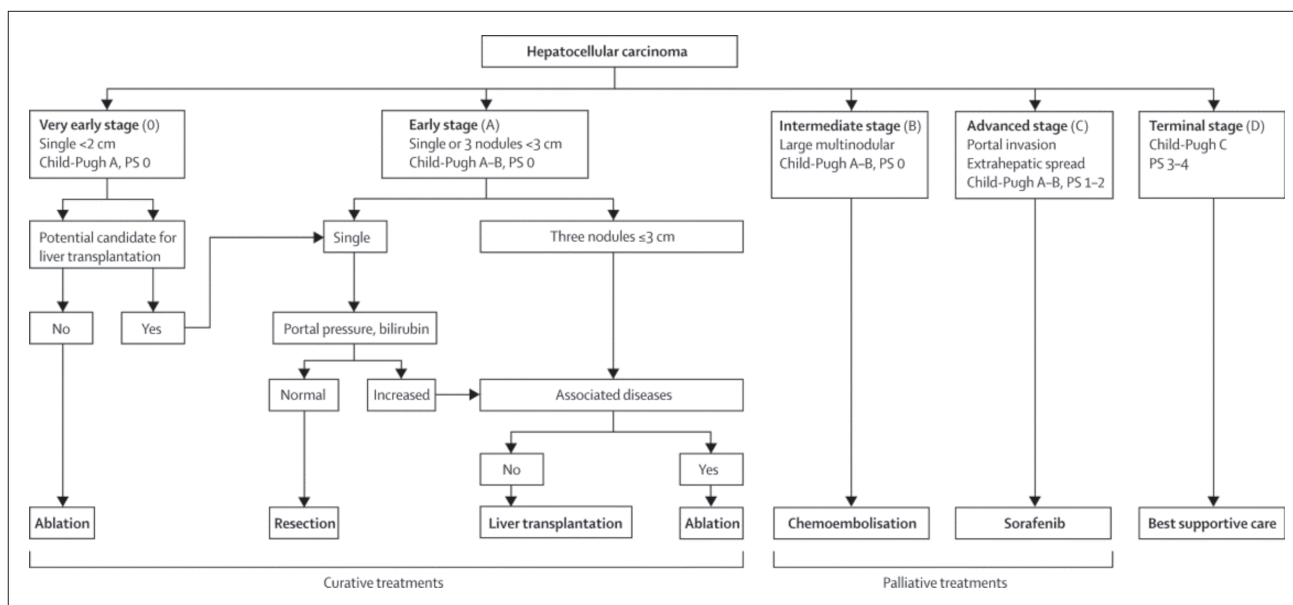


Figure 1. Classification BCLC, d'après [3]

être confirmé par la présence de varices œsophagiennes, ou une splénomégalie à l'échographie associée à une thrombopénie inférieure à 100 000/l. Le diagnostic de thrombose portale, soit satellite de la tumeur et qui représente alors une extension macroscopique, soit parce qu'elle complique l'hypertension portale liée à la cirrhose, sera obtenu sur le scanner fait lors du bilan d'extension.

## Les indications de transplantation hépatique

La transplantation hépatique (TH) est théoriquement le traitement idéal du CHC sur cirrhose, puisqu'elle va traiter simultanément la tumeur et la maladie hépatique sous-jacente. De plus, sa faisabilité n'est pas affectée par le degré de l'atteinte hépatique sous-jacente. Une conférence de consensus internationale s'est tenue à Zurich en décembre 2010 et ses conclusions sous forme de recommandations ont été publiées en 2012 [5]. On peut en retenir les points clés suivants.

La classification BCLC est le meilleur système pour évaluer le pronostic des

patients avec CHC. Elle utilise des critères radiologiques qui, par définition, précèdent la TH ; on sait que, dans environ 20 % des cas, l'analyse de la pièce opératoire finale mettra en évidence une sur- ou une sous-évaluation de la masse tumorale totale [6]. Seule l'analyse histologique de la pièce opératoire permettra d'établir un pronostic après transplantation : la présence d'une micro-invasion vasculaire et de nodules satellite sont les 2 éléments prédictifs de cette récurrence post-TH.

La TH doit être réservée aux patients pour lesquels la survie à 5 ans sera identique à celle des patients sans cancer. En conséquence, les critères dits de Milan, qui correspondent aux stades BCLC 0 et A, restent la recommandation internationale permettant aux patients d'accéder à la greffe [7]. Dans cette situation, la survie sans récurrence à 5 ans est supérieure à 70 %. Il semble possible d'aller au-delà des critères de Milan, et notamment en utilisant les critères de San Francisco, à savoir une lésion unique dont le diamètre n'excède pas 6,5 cm ou une masse tumorale totale n'excédant pas 8 cm, avec la plus grosse lésion ≤ 4,5 cm

en cas de CHC multifocal [8]. L'intérêt du dosage de l'alpha-fœtoprotéine apporte des informations pronostiques supplémentaires et cela a d'ailleurs été développé dans le modèle français récemment publié dans *Gastroenterology*, qui va être utilisé par l'Agence de biomédecine, à partir de l'année 2013, pour organiser les ordres de priorité pour les patients en attente de transplantation [9]. Ce modèle comporte 3 variables : le taux d'alpha-fœtoprotéine (< 100 ng/mL, entre 100 et 1 000 ng/mL, > 1 000 ng/mL), le diamètre du plus gros nodule, et le nombre de nodules. Il permet d'affiner les critères de Milan. Ainsi, chez des patients avec un CHC en dehors des critères de Milan mais un taux d'alpha-fœtoprotéine < 100 ng/mL, le risque de récurrence à 5 ans est de 14,4 ± 5,3 %. À l'inverse, chez des patients avec un CHC dans les critères de Milan et un taux d'alpha-fœtoprotéine > 1 000 ng/mL, le risque de récurrence à 5 ans est de 37,1 ± 8,9 %.

La projection de ces recommandations dans notre pratique clinique nous amène à proposer la stratégie suivante : en cas de nodule unique de petite taille, et de cirrhose totalement

compensée (Child-Pugh A et/ou MELD < 12), les alternatives à la transplantation doivent être proposées en première intention, soit résection chirurgicale, soit destruction radiologique percutanée. Dans toutes les autres situations de petits CHC et/ou cirrrose Child-Pugh > A, la transplantation hépatique est proposée en première intention. Il faut intégrer dans cette démarche la durée d'attente sur liste qui, actuellement, varie de 6 à 12 mois en France en fonction de la gravité de l'hépatopathie sous-jacente.

## La résection chirurgicale

Elle doit être réservée aux patients dont la fonction hépatocellulaire est totalement conservée (Child-A et/ou MELD < 12). Il a cependant été démontré que le taux de bilirubine et une hypertension portale cliniquement significative étaient des facteurs indépendants de mauvais pronostic après résection chirurgicale pour CHC [4]. La plupart des équipes restreignent les indications de résection aux tumeurs uniques, car le caractère multifocal est associé à une survie diminuée et une fréquence élevée de récurrence. Ceci dit, chez les patients au stade BCLC A qui peuvent présenter jusqu'à 3 nodules, il n'y a pas de contre-indication absolue à la résection, mais une estimation très précise de la masse hépatique restante doit être effectuée avant le geste chirurgical, idéalement par volumétrie hépatique par scanner hépatique avec logiciel adapté. Il est à noter que le risque d'invasion vasculaire augmente avec la taille de la tumeur. En tenant compte de l'ensemble de ces facteurs, on estime que seuls 5 à 10 % des patients avec CHC pourront bénéficier d'une résection [3].

Grâce à la maîtrise des techniques de résection chirurgicale chez les patients cirrhotiques, notamment l'embolisation portale permettant une augmentation de taille du foie non tumoral, la survie à 5 ans s'est nettement améliorée : si l'on considère les principales séries publiées entre 2001 et 2011, la

survie à 5 ans varie de 34 à 72 % [3, 10]. Par contre, la survie sans récurrence est beaucoup plus faible puisqu'elle ne dépasse pas dans les meilleures séries 30 %. L'analyse histologique de la pièce opératoire conditionne le pronostic. La présence d'une micro-invasion vasculaire, d'une mauvaise différenciation histologique, de nodules satellites, et le caractère multifocal des lésions tumorales sont des facteurs prédictifs de récurrence précoce [11]. La récurrence tardive, au-delà des 2 premières années, dépend principalement de l'effet carcinogénique de la maladie sous-jacente (virus C+++). Il n'existe à ce jour aucun traitement néo-adjuvant ou adjuvant permettant de réduire ce risque de récurrence. En cas d'infection virale C avec charge virale positive, il est fortement conseillé chez ces patients à fonction hépatique conservée, de tenter une éradication de l'infection virale après le geste chirurgical pour diminuer le risque de récurrence.

## Destruction tumorale percutanée par voie radiologique

Ce traitement curatif est utilisé maintenant de façon courante pour tous les patients ayant un petit CHC [12]. La radiofréquence est aujourd'hui la technique de choix utilisée en France. Elle permet d'obtenir dans presque 100 % des cas une nécrose complète des lésions de moins de 2 cm; ce taux diminue pour les lésions de plus grande taille et, quelle que soit la technique utilisée, y compris la radiofréquence multipolaire, la radiofréquence n'est pas recommandée pour des lésions de plus de 5 cm de diamètre [13]. Certaines contre-indications anatomiques limitent l'utilisation de la radiofréquence, même pour des petites lésions : proximité de vaisseaux sanguins ou de structure biliaire. La survie après 5 ans est proche de celle de la chirurgie, aux alentours de 70 %, avec une survie sans récurrence aux alentours de 30 à 35 %. Il semble que la destruction cutanée par radiofré-

quence soit le traitement de choix de première intention pour les patients classés BCLC 0, chez lesquels le risque de récurrence est le plus faible.

Lorsqu'une résection chirurgicale ou une destruction percutanée d'un CHC sont choisies comme traitement de première intention, le risque est d'observer une récurrence précoce en dehors des critères de Milan, ce qui générerait une transplantation hépatique de seconde intention dite de sauvetage. Tous les patients doivent bénéficier d'une imagerie trimestrielle par scanner ou IRM pendant la première année, puis quadrimestrielle pendant les deux années qui suivent, puis semestrielle. Certains critères doivent permettre d'éviter cette situation. Une taille du plus gros nodule supérieur à 2 cm de diamètre, la présence de micro-invasion vasculaire sur la pièce de résection chirurgicale, une première récurrence du CHC dans l'année qui suit le traitement curatif sont des facteurs prédictifs de récurrence en dehors des critères de Milan [3]. Dans toutes ces situations, une transplantation hépatique devrait être envisagée rapidement afin de ne pas occasionner de perte de chance pour le malade [14].

En conclusion, il faut dépister les petits CHC curables en appliquant strictement la règle de l'échographie semestrielle chez tous les patients cirrhotiques. Tous les dossiers de patients porteurs d'un CHC doivent être discutés dans une RCP. La présence de chirurgiens transplantateurs et de radiologues interventionnels est indispensable afin d'éviter toute perte de chance pour les patients.

## Références

1. Rosa I, Denis J, Renard P, et al. A French multicentric longitudinal descriptive study of hepatocellular carcinoma management (The CHANGH study): preliminary results. *J Hepatol* 2010;52:S231, 585.

2. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011;54:1987-97.
3. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012;379:1245-55.
4. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25:181-200.
5. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PMM, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012;13:e11-22.
6. Freeman RB, Mithoefer A, Ruthazer R, et al. Optimizing staging for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a retrospective analysis of the UNOS/OPTN database. *Liver Transpl* 2006;12:1504-11.
7. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
8. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394-403.
9. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012;143:986-94.
10. Jarnagin WR. Management of small hepatocellular carcinoma: a review of transplantation, resection, and ablation. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1226-33.
11. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003;38: 200-7.
12. Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;52:762-73.
13. Chi 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.
14. Fuks D, Dokmak S, Paradis V, et al. Benefit of initial resection of hepatocellular carcinoma followed by transplantation in case of recurrence; an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2012;55:132-40.

## Les 4 points forts

- ❶ La classification de Barcelone (stade BCLC) fait référence pour décider du traitement du petit carcinome hépatocellulaire sur cirrhose.
- ❷ Les nodules uniques compliquant une cirrhose compensée (stade BCLC 0) doivent être préférentiellement traités par résection chirurgicale ou destruction percutanée.
- ❸ Après transplantation hépatique chez des patients BCLC A, la survie à 5 ans sans récurrence est supérieure à 70 %.
- ❹ Le taux d'alpha-fœtoprotéine couplé aux caractéristiques morphologiques de la tumeur permet d'affiner les critères de sélection pour la transplantation hépatique.

## Question à choix multiple

### Question 1

Parmi les affirmations suivantes concernant la place de la transplantation hépatique dans la prise en charge du petit carcinome hépatocellulaire, lesquelles sont justes ?

- A. En présence d'un carcinome hépatocellulaire, la transplantation hépatique n'est indiquée que chez les patients dont le score MELD est < 15
- B. Les critères de Milan doivent être toujours respectés pour poser l'indication de transplantation hépatique
- C. Le taux d'alpha-fœtoprotéine est utile lors de la décision de transplantation hépatique
- D. Le carcinome hépatocellulaire est la deuxième indication de transplantation hépatique en France
- E. La transplantation hépatique est le traitement de première intention du nodule unique de 2 centimètres de diamètre chez un patient avec cirrhose MELD 8

### Question 2

Concernant la chirurgie du petit carcinome hépatocellulaire, quelles sont les propositions exactes ?

- A. La résection chirurgicale est indiquée chez tous les patients avec nodule unique de moins de 2 centimètres, quelle que soit la fonction hépatique sous-jacente
- B. Le diagnostic de micro-invasion vasculaire est fait sur biopsie du nodule suspect
- C. La survie sans récurrence 5 ans après résection chirurgicale est supérieure à 50 % dans la littérature
- D. Il n'existe à ce jour aucun traitement néo-adjuvant ou adjuvant, permettant de réduire le risque de récurrence après résection chirurgicale
- E. En cas d'infection virale C avec charge virale positive, il est fortement conseillé chez les patients à fonction hépatique conservée, de tenter une éradication de l'infection virale après le geste chirurgical pour diminuer le risque de récurrence

### Question 3

Concernant le traitement par radiofréquence du petit carcinome hépatocellulaire, quelles sont les propositions exactes ?

- A. La destruction percutanée par radiofréquence permet d'obtenir dans presque 100 % des cas une nécrose complète des lésions de moins de 2 cm
- B. Le suivi par imagerie après destruction percutanée par radiofréquence est semestriel
- C. La transplantation hépatique peut être envisagée en seconde intention en cas de récurrence après destruction percutanée par radiofréquence ou résection chirurgicale
- D. La biopsie est indispensable pour le diagnostic préthérapeutique du carcinome hépatocellulaire
- E. Un traitement curatif n'est proposé que chez 30 % des patients au moment du diagnostic de carcinome hépatocellulaire