

Traitement du carcinome hépato-cellulaire chez le patient cirrhotique : la nécessité d'une approche pluridisciplinaire

Multidisciplinary management of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients

V. Lucidi^{1,5}, G. Katsanos^{1,5}, A. Buggenhout^{1,5}, C. Moreno^{2,5}, T. Gustot^{2,5}, N. Boon², D. Degré^{2,5}, N. Bourgeois^{2,5}, D. Brisbois^{3,5}, M.A. Bal^{3,5}, P. Demetter^{4,5}, J.-L. Van Laethem^{2,5} et V. Donckier^{1,5}

¹Service de Chirurgie Digestive, ²Service d'Hépatogastroentérologie, ³Service de Radiologie, ⁴Service d'Anatomopathologie, ⁵Groupe Pluridisciplinaire de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire, Hôpital Erasme

RESUME

Le traitement du carcinome hépato-cellulaire (CHC) chez le patient cirrhotique représente un problème complexe : il s'agit d'un cancer dont l'incidence est en constante augmentation, la présence d'une cirrhose limite dramatiquement les possibilités de traitement, les options thérapeutiques potentielles sont nombreuses mais les ressources thérapeutiques sont limitées, en particulier pour la transplantation hépatique (TH).

La TH représente le meilleur traitement théorique, permettant la résection oncologique la plus large et le traitement de l'hépatopathie chronique sous-jacente. La carence en greffons impose une sélection stricte des patients, réservant la TH pour les CHC à un stade précoce. Dans des cas très sélectionnés, en cas de cirrhose compensée, la résection chirurgicale ou la destruction par radiofréquence représentent des alternatives potentiellement curatives.

Les techniques d'embolisation artérielle, chimio- ou radio-embolisation, permettent un contrôle tumoral local, sans être curatives. Ces techniques peuvent éventuellement être utilisées en traitement néo-adjuvant de la chirurgie, soit pour induire un downstaging, soit pour éviter une progression tumorale en attente de greffe.

Le sorafénib est le seul traitement systémique ayant démontré une efficacité dans l'amélioration du pronostic des patients non opérables. L'avantage du sorafénib en traitement (néo)adjuvant de la chirurgie n'a pas été montré.

L'enjeu, dans la prise en charge des CHC chez les patients cirrhotiques, est d'intégrer un ensemble de variables individuelles (âge, comorbidités, sévérité de la cirrhose, stade tumoral, contre-indications spécifiques à la greffe, etc.) et collectives (délai d'attente anticipé avant la greffe) pour définir la meilleure option thérapeutique dans chaque cas particulier. Dans ce processus, une prise en charge pluridisciplinaire est un élément essentiel.

Rev Med Brux 2012 ; 33 : 229-36

ABSTRACT

The treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in cirrhotic patients is challenging : the incidence is increasing, the cirrhosis dramatically limits the tolerance to treatment possibilities, there are many therapeutic modalities but resources are limited, namely in the context of organ shortage for transplantation.

Liver transplantation (LT) is the optimal treatment as it combines the largest tumor resection possible and the correction of the underlying liver disease. Due to organ shortage however, LT is reserved for early-stages HCC.

Surgical resection and radiofrequency destruction represent potentially curative options in highly selected patients.

Arterial embolizations, chemo- or radio-embolizations, allow local tumor control but are not curative. These techniques could be performed before surgical resection or LT, to downstage the tumor and/or to control tumor progression while waiting for a graft.

Finally, sorafenib is the only systemic treatment which has shown a survival benefit in advanced HCC. The benefit of combination of sorafenib and surgical treatments remains undetermined.

The challenge in the management of HCC in cirrhotic patients is to integrate both individual (age, comorbidities, cirrhosis stage, tumor stage, specific contraindications to LT, etc.) and collective variables (expected waiting time before LT) to determine the best therapeutic option for each patient. In this process, multidisciplinary is a key for success.

Rev Med Brux 2012 ; 33 : 229-36

Key words : hepatocellular carcinoma, cirrhosis, surgery, transplantation, multidisciplinary

INTRODUCTION : FACTEURS DE RISQUE ET IMPACT GLOBAL

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) représente 90 % des tumeurs primitives du foie et est actuellement la 3^{ème} cause de décès par cancer au niveau mondial¹. Environ 500.000 nouveaux cas de CHC sont diagnostiqués dans le monde chaque année, l'incidence maximale étant observée dans les pays dans lesquels le virus de l'hépatite B (HBV) est endémique, c'est-à-dire en Asie du Sud Est et en Afrique sub-saharienne².

En Belgique, l'incidence du CHC est de 3,3 et 1,5 cas par 100.000 habitants chez les hommes et les femmes, respectivement. Ce taux est plus bas qu'en France (H/F : 10,5 et 2,2 par 100.000 habitants) ou en Allemagne (H/F : 6,2 et 2,2 par 100.000 habitants) mais plus élevé qu'aux Pays-Bas (H/F : 2,0 et 0,8 par 100.000 habitants)³.

Le principal facteur de risque du CHC est la présence d'une hépatopathie chronique et particulièrement d'une cirrhose. La cirrhose elle-même, indépendamment de son origine, est une maladie pré-neoplasique, le phénomène constant de destruction/réparation au sein du parenchyme entraînant un métabolisme accru des hépatocytes, un risque de mutations successives (*multiple hits*) se traduisant, au niveau pathologique, par un *continuum* entre l'apparition de nodules de régénération, nodules en dysplasie, légère, modérée puis sévère et enfin par le développement de CHC proprement dit. Les virus à l'origine de la cirrhose, de l'hépatite C (HCV) et HBV peuvent également jouer un rôle oncogène propre, aggravant le risque de CHC dans cette population particulière. Ceci est particulièrement observé chez les patients d'origine africaine et porteurs du virus HBV qui peuvent développer un CHC en l'absence de cirrhose constituée². En dehors des causes les plus fréquentes de cirrhose observées dans nos pays (maladie alcoolique et virus HCV), d'autres causes d'hépatopathies chroniques, comme la stéatose non alcoolique (NAFLD), l'hémochromatose, le déficit en α 1-antitrypsine, les hépatites auto-immunes ou la maladie de Wilson sont associées à un risque élevé de CHC, justifiant une surveillance particulière. Dans les pays occidentaux particulièrement, il est à noter que l'obésité, associée à la NAFLD, et les syndromes métaboliques, associés à un diabète de type II, émergent maintenant comme de nouveaux facteurs de risque potentiels du CHC².

Parmi les patients porteurs d'une cirrhose, le risque cumulé à 5 ans de développer un CHC varie de 5 à 30%, dépendant notamment de l'origine de la maladie, de facteurs ethniques, de l'âge, de la durée d'exposition à un éventuel virus, du sexe et du stade de la cirrhose². Au niveau mondial et en Belgique en particulier, le CHC est devenu un réel problème de santé publique. D'une part, la population de patients porteurs d'une pathologie chronique du foie et d'une cirrhose en particulier est en constante augmentation. D'autre part, les ressources pour traiter ces malades,

en particulier par le biais de la transplantation hépatique (TH), sont limitées. Cette situation pose de nombreux problèmes à de multiples niveaux de la prise en charge : la nécessité d'un dépistage, la difficulté du choix thérapeutique, tenant compte de la cirrhose elle-même, des impératifs du traitement oncologique et pour la TH, du nombre limité de greffons disponibles.

LA NECESSITE DU DEPISTAGE

L'histoire naturelle du CHC chez le patient cirrhotique présente au moins 3 caractéristiques justifiant une stratégie de dépistage : 1) la population à risque est bien identifiée, 2) il existe des moyens de détection précoce non invasifs, peu coûteux et relativement sensibles, c'est-à-dire l'échographie et la mesure du taux sanguin d'alpha-foetoprotéine (AFP) et 3) les possibilités thérapeutiques, en particulier les traitements à visée curative, dépendent de façon cruciale d'une détection de la tumeur à un stade précoce.

Dans notre population, 90 % des patients atteints d'un CHC sont porteurs d'une cirrhose. Pour la surveillance des patients cirrhotiques ou présentant une fibrose hépatique avancée (F3), les recommandations clairement établies dans la littérature sont de réaliser une échographie hépatique associée à un dosage de l'AFP tous les 6 mois⁴. Dans ce cadre, l'échographie présente une sensibilité entre 58 % et 89 % et une spécificité de 90 %⁵. La sensibilité de la mesure de l'AFP reste faible, entre 25 et 65 % si la limite pathologique est fixée à 20 ng/ml². La sensibilité et la spécificité de cette mesure dans la détection du CHC augmentent proportionnellement avec le taux sanguin (particulièrement si > 400 ng/ml). En cas de CHC avéré, le taux d'AFP est corrélé avec le stade tumoral, particulièrement avec la taille tumorale, la multifocalité et la présence d'un envahissement (micro)vasculaire.

Globalement, la stratégie de dépistage associant la réalisation d'une échographie abdominale et la mesure de l'AFP, tous les 6 mois, chez les patients porteurs d'une cirrhose avérée permet de réduire la mortalité liée au CHC, de l'ordre de 40 %^{6,7}.

QUE FAIRE QUAND APPARAÎT UN NODULE SUR CIRRHOSE ?

L'apparition d'un nodule au sein d'un parenchyme cirrhotique ne correspond pas nécessairement au développement d'un CHC, le diagnostic différentiel devant être fait avec un nodule de régénération. Au moment du dépistage, la stratégie diagnostique varie selon la taille du nodule détecté à l'échographie. Pour les nodules infra-centimétriques, l'imagerie ne peut être conclusive et un contrôle après 3 à 4 mois doit être prévu. Si la lésion mesure plus de 10 mm à l'échographie, l'évaluation doit être complétée par une imagerie avec injection de produit de contraste, scanner tri- ou quadriphasique ou résonance magnétique nucléaire (IRM). Au scanner ou à l'IRM, si le nodule mesure > 10 mm et particulièrement > 20 mm et présente les caractéristiques radiologiques de CHC,

c'est-à-dire une hypervascularisation en phase artérielle précoce avec un lavage du produit de contraste en phase portale, le diagnostic peut être posé. Globalement, les rapports récents démontrent une sensibilité supérieure de l'IRM par rapport au scanner⁸. Toutefois, si la première imagerie n'est pas caractéristique, il est recommandé de confirmer avec une seconde imagerie, utilisant la technologie alternative. Dans ce groupe particulier de patients, un taux d'AFP > 400 ng/ml a une haute valeur prédictive positive².

Le recours à une confirmation histologique par biopsie percutanée doit être strictement réservé aux diagnostics restant douteux, malgré une imagerie de bonne qualité. Le diagnostic histologique de CHC sur une biopsie est complexe. Cette analyse nécessite une grande expertise et reste malgré tout relativement peu sensible, la sensibilité reportée dans la littérature avoisinant les 60 % pour les nodules inférieurs à 20 mm de diamètre⁹. Il existe en outre un risque de dissémination tumorale sur le trajet de ponction de l'ordre de 2,5 % avec un temps médian d'apparition de la métastase de 17 mois¹⁰. Une biopsie négative n'exclut pas le diagnostic de CHC, la surveillance devant être poursuivie dans ces cas.

QUELLES OPTIONS THERAPEUTIQUES ?

La prise en charge du CHC chez le patient cirrhotique représente un double problème : d'une part, la nécessité d'un traitement oncologique radical, c'est-à-dire la résection ou destruction complète de la tumeur et d'autre part, la prise en compte de la cirrhose et de la possible insuffisance hépatique sous-jacente. La cirrhose et l'atteinte multi-organique qui y est associée constituent un facteur de risque majeur de morbidité et de mortalité pour toute intervention, qu'elle soit chirurgicale ou non. En parallèle, la cirrhose étant par elle-même une maladie pré-néoplasique, intéressant l'ensemble du foie, tout traitement ciblé d'un CHC, indépendamment de son efficacité locale, expose invariablement à un risque de récurrence tumorale, dans le reste du parenchyme. Ces différents éléments doivent être pris en compte dans le choix de la meilleure option thérapeutique pour un patient particulier.

Clairement, la complexité de cette pathologie nécessite une approche multidisciplinaire, associant des équipes spécialisées en chirurgie hépatobiliaire et transplantation hépatique, en hépatologie, en oncologie, en anesthésie et réanimation, en radiologie et radiologie interventionnelle, en anatomopathologie, en radiothérapie et médecine nucléaire, etc. Dans la décision thérapeutique, l'abondance de moyens thérapeutiques ajoute un niveau de complexité, le défi d'une équipe étant de choisir le meilleur traitement pour un patient donné.

Les 2 critères intervenant prioritairement dans le choix thérapeutique sont la sévérité de la cirrhose, évaluée essentiellement par le score de *Child Pugh* (CP) et le *staging* tumoral. Actuellement, le système de

stadiation le plus répandu et le mieux validé est le score *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC). L'avantage de ce système de *staging* est qu'il considère la taille et les caractéristiques de la tumeur mais également la fonction hépatique et l'état général du patient (discuté dans la référence 11). Enfin, dans un contexte donné, outre d'autres variables individuelles comme l'âge, la présence de comorbidités, etc., la décision thérapeutique personnalisée doit prendre en compte des données collectives, comme l'accès à la TH et en particulier le délai d'attente anticipé avant la greffe.

Dans l'orientation thérapeutique globale, il faut d'emblée considérer que, tenant compte de la cirrhose, de sa nature intrinsèquement préneoplasique, de l'insuffisance parenchymateuse associée et du caractère potentiellement multifocal du CHC, la TH représente en théorie le meilleur traitement. En dehors de contre-indications spécifiques à la greffe d'organes (non compliance, âge, comorbidités prohibitives, etc.), la carence en greffons ne permet cependant pas de transplanter tous les patients porteurs de CHC et impose une sélection drastique des candidats. D'autres options thérapeutiques doivent donc être envisagées, éventuellement comme traitement d'attente (*bridge to transplant*), mais aussi comme alternative.

LA RESECTION CHIRURGICALE

Malgré les réserves énoncées plus haut, la résection chirurgicale (RC) peut être à visée curative dans un nombre limité de cas. L'objectif est de réaliser une résection radicale (R0), au prix d'une morbidité chirurgicale limitée. La sélection des patients est donc essentielle. Les contre-indications à la RC sont la présence d'une cirrhose décompensée, CP-B ou C, la présence de métastases extra-hépatiques ou un envahissement néoplasique du tronc porte principal. Une thrombose porte néoplasique unilatérale est un facteur de très mauvais pronostic mais dans des cas très sélectionnés, des héli-hépatectomies sont possibles, la thrombose porte préparant en fait fonctionnellement l'hépatectomie homolatérale. Outre le *staging* selon le score de CP, l'évaluation préopératoire de la fonction hépatocellulaire peut intégrer des tests métaboliques, comme l'aminopyrine breath test ou surtout la clearance du vert d'indocyanine, dont la valeur prédictive reste toutefois mal validée. Les marqueurs de l'HTP, comme un gradient porto-systémique > 10 mm HG, la présence de varices œsophagiennes, une splénomégalie, une hypoplaquettose prédisent les morbi/mortalité opératoires mais également la survie à long terme¹². La combinaison d'une insuffisance hépato-cellulaire marquée par une hyperbilirubinémie et d'une HTP significative est hautement prédictive d'un accroissement de morbi-mortalité postopératoire¹². Intégrant l'ensemble de ces facteurs, la RC sera donc essentiellement réservée pour des patients porteurs d'une cirrhose compensée CP A, sans HTP (gradient porto cave < 10 mm Hg), un taux de bilirubine normal, un taux des plaquettes > 100.000/mm³. Ces différents facteurs limitent dramatiquement la sélection et

globalement, moins de 30 % des patients seront candidats à une RC¹².

D'un point de vue technique, la présence d'une hépatopathie sous-jacente et d'un défaut de régénération hépatique suggèrent qu'il serait préférable de réaliser des résections économes en sacrifice parenchymateux. Toutefois, en raison de la propension des CHC de développer des micro-métastases satellites, préférentiellement vers le système porte, les résections anatomiques ont été longtemps privilégiées, démontrant de fait, un bénéfice en termes de récurrence locale et de survie à long terme par rapport aux résections plus limitées, non anatomiques (*wedge resections*)¹³. Cet avantage des résections anatomiques n'a cependant pas été confirmé dans des études plus récentes¹⁴ et le choix de la technique chirurgicale doit être essentiellement fait selon les caractéristiques individuelles, avec une tendance à favoriser des résections anatomiques segmentaires.

Chez les patients cirrhotiques ayant une HTP, par rapport à la voie ouverte, l'approche laparoscopique pourrait présenter l'avantage spécifique de ne pas interrompre la circulation veineuse collatérale abdominale. Différentes études ont effectivement montré un bénéfice de l'approche coelioscopique, permettant une réduction des saignements et de la morbidité/mortalité opératoires (revu dans la référence 15).

Globalement, la survie à 5 ans après RC pour CHC chez les patients cirrhotiques varie de 30 à 50 %, la mortalité opératoire variant de 3 à 8 %¹². La sévérité de la cirrhose, la présentation sous forme de tumeur non encapsulée, la taille tumorale et le nombre de tumeurs sont des facteurs pronostiques bien établis de récurrence et de survie¹⁶. Particulièrement, et de manière corrélée à la taille tumorale, la présence d'un envahissement (micro)vasculaire et/ou de micro-métastases satellites sont des facteurs hautement prédictifs de récurrence tumorale précoce¹⁷. Il est à noter qu'il n'existe actuellement aucun traitement adjuvant ayant démontré une efficacité pour diminuer le taux de récurrence post-RC¹⁶.

LA TRANSPLANTATION HEPATIQUE

Le bénéfice évident de la TH est de permettre la résection tumorale la plus radicale et de traiter la cirrhose associée. Contrairement à la RC, la TH n'est donc pas limitée par l'insuffisance hépatique et constitue la seule option potentiellement curative pour les patients présentant une cirrhose décompensée, CP B ou C. La limite principale de la TH est le manque d'organe, imposant une stricte sélection des patients, notamment selon le risque de récurrence tumorale post-greffe. Les critères de transplantation pour CHC sont actuellement bien identifiés (critères de Milan)¹⁸, limitant la greffe aux patients porteurs d'une tumeur unique < 5 cm ou de maximum 3 tumeurs < 3 cm, sans envahissement macrovasculaire. Malgré des discussions récentes portant sur le fait que les critères de Milan pourraient être trop restrictifs, cette distinction

reste globalement utilisée par la grande majorité des centres de greffe. Les résultats de la TH pour CHC dans les critères de Milan sont maintenant excellents, la survie à 5 ans approchant 80 %, c'est-à-dire similaire aux résultats obtenus dans les indications non oncologiques de transplantation.

En tant que critère isolé, une tumeur > 5 cm ne doit pas être d'emblée considérée comme une contre-indication définitive pour la TH, la taille tumorale pouvant être réévaluée après traitement néo-adjuvant comme la chimio-embolisation transartérielle (TACE). En effet, il a été montré qu'en cas de réponse à la TACE et de réduction objective de la taille tumorale (< 5 cm), le pronostic post-greffe rejoint celui des patients porteurs d'un CHC initialement dans les critères de Milan¹⁹.

Les résultats de la TH doivent être nuancés en tenant compte de la durée d'attente avant la greffe, dépendant de la situation locale (taux de donneurs d'organes dans la région considérée) et du système de priorité utilisé pour l'allocation des organes. Dans certaines conditions, 15 à 20 % des patients porteurs d'un CHC initialement dans les critères de Milan ne pourront être transplantés en raison d'une progression tumorale durant la période d'attente (*drop out*)²⁰, soulignant l'absolue nécessité d'analyser les résultats selon l'intention de traiter. Précisément, ce type d'étude a montré que parmi les patients porteurs de CHC à un stade précoce et d'une cirrhose compensée au moment du diagnostic, potentiellement candidats à la fois pour une TH ou une RC, le taux de *delisting* pour progression tumorale pouvait atteindre 30 à 50 % si le délai d'attente dépassait 12 mois. Dans ce contexte, pouvant changer selon les périodes, les indications respectives de RC et de TH, les possibilités d'utiliser la RC ou des techniques de destruction locale comme la radiofréquence (RF) comme alternatives, traitements de 1^{ère} ligne et/ou d'attente avant la greffe doivent être constamment réévalués²¹.

LES TECHNIQUES DE DESTRUCTION LOCALE : LA RADIOFREQUENCE

La RF représente la technique de choix pour la destruction locale de tumeur hépatique. Il s'agit d'une destruction thermique pouvant être réalisée par voie percutanée, laparoscopique ou chirurgicale, sous guidage par imagerie (échographie, scanner ou IRM). Outre le fait que ce traitement peut être éventuellement appliqué par voie minimalement invasive, le grand avantage de la RF dans le traitement du CHC chez le patient cirrhotique est qu'elle permet une destruction tumorale sélective, épargnant le parenchyme avoisinant. Le traitement par RF peut également facilement être répété en cas de récurrence tumorale.

Les limites principales de la RF sont la taille tumorale, l'efficacité locale étant significativement diminuée en cas de tumeur > 3 cm de plus grand axe, la proximité vasculaire, le refroidissement par le flux sanguin (*cooling effect*) s'opposant à l'effet thermique

de la RF, le risque de lésion biliaire, les éventuelles difficultés de repérage échographique dans les foies cirrhotiques multinodulaires et les difficultés de l'évaluation par l'imagerie de l'efficacité précoce du traitement.

Tenant compte de ces réserves, le bénéfice de la RF dans le traitement du CHC a été bien démontré, les taux de survie globale à 5 ans dans des séries très sélectionnées variant de 33 à 55 %²². Dans une étude randomisée, comparant la RC et la RF pour des CHC < 3 cm chez des patients porteurs de cirrhose compensée, aucune différence n'a été observée en termes de survie globale et sans récurrence, la RF étant associée à une morbidité opératoire réduite²³.

L'efficacité locale de la RF et sa relative facilité d'utilisation ont conduit à ce que cette technique soit de plus en plus proposée comme une alternative à la RC. Plus que des techniques en compétition, il s'agit en fait d'options complémentaires, le choix devant être fait selon différents critères, notamment la taille et la localisation de la tumeur (tableau).

LES TECHNIQUES D'INJECTION INTRA-ARTERIELLE : LA CHIMIO-EMBOLISATION ET LA RADIO-EMBOLISATION

L'efficacité des techniques d'embolisation intra-artérielle, associée à de la chimiothérapie (TACE) ou des microbilles radioactives, radio-embolisation (TARE), repose sur le fait que les CHC sont des tumeurs essentiellement vascularisées par voie artérielle.

La TACE est un traitement bien établi du CHC chez le patient cirrhotique, améliorant significativement la survie par rapport aux meilleurs traitements supportifs²⁴. Après TACE, éventuellement réalisée à plusieurs reprises, la survie globale à 5 ans peut atteindre 40 % dans des cas bien sélectionnés par rapport à 0 % pour les traitements supportifs simples. Comme évoqué plus haut, la TACE est également largement utilisée comme traitement pré-TH, soit pour *downstager* des tumeurs initialement en dehors des critères de Milan¹⁹, soit en attente pour limiter les risques de progression tumorale. De façon parallèle, la TACE pourrait avoir un bénéfice comme traitement néo-adjuvant, avant RC ou destruction par RF, pour diminuer le volume tumoral et éventuellement cibler des micro-métastases satellites²⁵.

La TARE est une technique plus récente, reposant sur le même principe mais associant une embolisation sélective de microsphères couplées à de l'Yttrium⁹⁰ (produisant une irradiation interne). Cette technique a été démontrée comme faisable et sûre dans le traitement du CHC chez le patient cirrhotique²⁶. Globalement, les résultats de la TARE sont au moins équivalents à ceux obtenus par la TACE, permettant d'anticiper qu'au moins les mêmes bénéfices pourront être obtenus. Dans une série récente, le taux de nécrose tumorale complète atteignait 90 % pour des patients porteurs de CHC < 3 cm ensuite transplantés²⁷. En comparaison, le taux de nécrose complète après TACE varie largement dans la littérature, de 15 à 70 %²⁸.

Les techniques d'embolisation artérielle ont une toxicité hépatique et sont réservées aux patients porteurs d'une cirrhose compensée, en l'absence de thrombose porte (néoplasique ou non), sans envahissement vasculaire et sans métastases extra-hépatiques.

COMBINAISONS THERAPEUTIQUES

La complexité de la maladie rend souvent nécessaire la combinaison de ces différentes approches thérapeutiques. Par exemple, l'application d'une technique d'embolisation artérielle (TACE ou TARE) ou d'une destruction locale (RF) avant une chirurgie radicale, à visée curative (RC ou TH) peut avoir 2 objectifs : 1) permettre un *downstaging* tumoral efficace afin de faciliter la chirurgie ultérieure et d'en améliorer les résultats et 2) permettre une période d'attente, notamment pour évaluer le comportement tumoral.

Tableau : Indications respectives de la résection chirurgicale (RC) et de la destruction par radiofréquence (RF) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire chez le patient cirrhotique

	RC	RF
Stade de la cirrhose		
Child Pugh A	+	+
Child Pugh B	-	(-)
Child Pugh C	-	-
Hypertension portale* et hyperbilirubinémie	-	(-)
Stade tumoral		
Tumeur < 2 cm	+	+
Tumeur > 3 cm	+	-
Localisation centrale	(-)**	+
Localisation périphérique	+	(-)
Proximité vasculaire	+	-
Thrombose portale néoplasique	(+)	-

+ : traitement indiqué
 (+) : traitement éventuellement indiqué dans des cas très sélectionnés
 (-) : traitement le plus souvent contre-indiqué
 - : traitement contre-indiqué
 *définie par un gradient porto-systémique > 10 mm Hg
 **des hépatectomies majeures sont parfois indiquées chez des patients ayant une cirrhose strictement compensée et bénéficiant d'une embolisation portale homolatérale préparatoire

Récemment, la combinaison de la RC et de la TH a fait l'objet de nombreuses discussions. Tenant compte de la carence en greffons, des durées d'attente avant TH mais aussi de l'intérêt d'une analyse anatomopathologique pour évaluer précisément la maladie et en déterminer le pronostic, différents auteurs ont proposé de réaliser une RC en 1^{ère} ligne chez des patients candidats à la TH²⁹. D'un point de vue chirurgical, le fait de réaliser une résection en 1^{er} lieu peut fort probablement rendre plus difficile la transplantation ultérieure. Cette séquence n'a cependant pas été absolument démontrée comme responsable d'une morbidité opératoire accrue lors de la greffe^{30,31}. De façon intéressante dans cette stratégie, les résultats de l'analyse anatomopathologique permettront de préciser l'agressivité du CHC, notamment en évaluant la présence d'une capsule tumorale, le degré de différenciation ou la présence d'un envahissement micro-vasculaire. Ces différents critères sont les facteurs pronostiques les plus performants, pour la récurrence post-RC mais aussi post-TH. L'interprétation de ces résultats et leur influence sur l'attitude thérapeutique varient selon les auteurs, certains proposant d'exclure pour une greffe ultérieure les patients porteurs de critères de mauvais pronostic, d'autres, au contraire, recommandant de transplanter prioritairement ces patients, avant la survenue d'une récurrence tumorale^{29,32}.

Le nombre de combinaisons thérapeutiques possibles, les différences d'attitude d'un centre à l'autre, soulignent encore une fois la nécessité d'une prise en charge pluridisciplinaire. Ces variations d'attitude démontrent également l'intérêt de poursuivre les recherches pour mieux identifier les facteurs pronostiques les plus performants afin d'individualiser le plus possible les traitements.

TRAITEMENT SYSTEMIQUE DE L'HEPATOCARCINOME

Le traitement systémique du CHC chez le patient cirrhotique est difficile. D'une part, le CHC est une tumeur peu chimio-sensible et d'autre part, la cirrhose augmente très significativement les risques de toxicité et d'intolérance de la chimiothérapie. En l'absence de bénéfice démontré des chimiothérapies systémiques³³ ou des traitements hormonaux³⁴, les thérapies moléculaires ciblées se sont plus récemment développées. Le sorafénib, un inhibiteur de multikinase, est actuellement le seul traitement à avoir démontré une efficacité dans le traitement des patients porteurs de CHC avancé³⁵.

L'usage du sorafénib est actuellement recommandé pour les patients ayant une fonction hépatique conservée (CP A) et un CHC avancé, non candidat à une RC ou une TH, ou ayant progressé après un traitement loco-régional. Il est recommandé de poursuivre ce traitement jusqu'à la mise en évidence d'une progression tumorale. Les principaux effets secondaires rapportés sont les diarrhées et les réactions cutanées mains-pieds. Les autres effets

secondaires sont l'anorexie, des nausées, vomissements, une perte de poids, une raucité de la voix, de l'asthénie et de l'hypertension artérielle. Ces effets secondaires peuvent parfois nécessiter une diminution des doses ou l'arrêt du traitement.

Le bénéfice éventuel d'un traitement adjuvant par sorafénib après RC ou TH n'a pas été démontré.

Il n'existe actuellement pas de traitement de deuxième ligne pour les patients intolérants au sorafénib ou ayant progressé sous traitement. Un traitement supportif ou une inclusion dans un protocole de recherche clinique est donc recommandé pour ces patients.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Le traitement du CHC chez le patient cirrhotique représente un problème complexe. La difficulté de cette prise en charge est liée à de nombreux facteurs : l'augmentation du nombre de cas (par rapport à des ressources limitées), l'association d'un cancer et d'une maladie multi-systémique (la cirrhose), les difficultés de diagnostic, l'abondance d'options thérapeutiques, la nécessité d'identifier des nouveaux facteurs pronostiques, la nécessité de tenir compte de variables peu prévisibles individuellement (la durée d'attente avant la greffe), la confrontation des intérêts particuliers et des contraintes sociétales, etc.

L'intégration de ces différentes variables conduit souvent à des attitudes différentes d'un centre à l'autre. La clé, pour proposer le traitement le plus efficace, se situe certainement dans l'organisation pluridisciplinaire de cette prise en charge, chaque spécialiste jouant un rôle clé dans les différentes étapes du diagnostic, du choix thérapeutique, du traitement lui-même et du suivi. En tenant compte de la situation particulière en Belgique et des avancées thérapeutiques récentes, nous proposons un algorithme thérapeutique dans lequel la TH occupe une place centrale (figure), les éléments principaux orientant le choix étant le stade tumoral et la sévérité de la cirrhose. Cette proposition thérapeutique est certainement susceptible d'être modifiée dans les prochaines années. Plus particulièrement, l'augmentation du nombre de cas de CHC, liée à une augmentation réelle de l'incidence et à un meilleur dépistage, pourra justifier de proposer plus régulièrement un traitement chirurgical local (RC ou RF) chez des patients également candidats à une TH. Dans l'avenir, l'identification de nouveaux facteurs pronostiques, de biomarqueurs de l'agressivité tumorale et le développement de nouveaux traitements devraient permettre d'élaborer des thérapeutiques plus spécifiques, à la carte, ciblées selon les caractéristiques individuelles des patients eux-mêmes et l'évolution naturelle anticipée de leur cirrhose et de la tumeur.

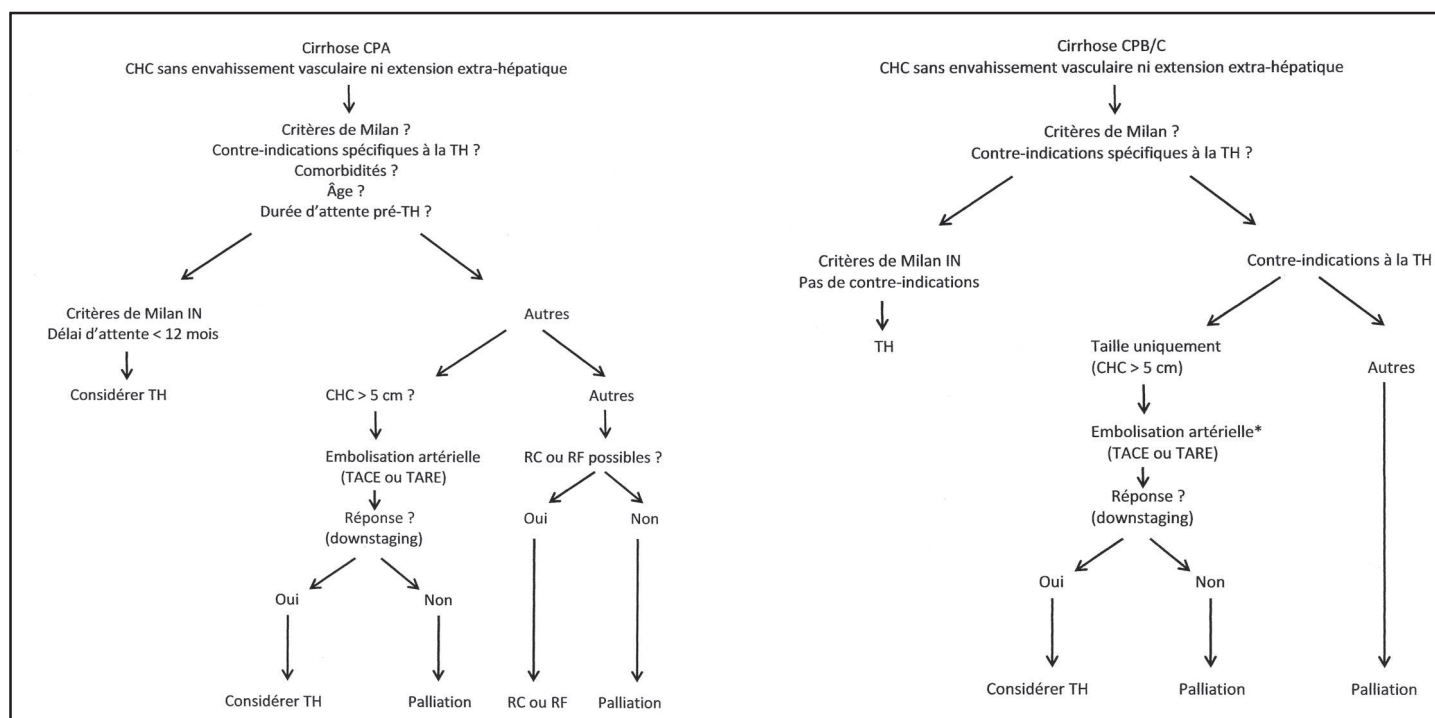


Figure : Proposition d'algorithme pour le traitement du carcinome hépato-cellulaire chez le patient cirrhotique

(1a) Patients porteurs d'une cirrhose compensée ; (1b) Patients porteurs d'une cirrhose décompensée.

**Abréviations : CP : Child Pugh ; CHC : carcinome hépato-cellulaire ; TH : transplantation hépatique ; TACE : chimio-embolisation trans-artérielle ; TARE : radio-embolisation trans-artérielle ; RC : résection chirurgicale ; RF : destruction par radiofréquence
*embolisation artérielle uniquement possible chez des patients porteurs d'une cirrhose CP B, sans thrombose porte.**

BIBLIOGRAPHIE

- World Health Organisation - International Agency For Research in Cancer : <http://www-dep.iarc.fr/>, 2011
- El-Serag HB : Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 1118-27
- World Health Organisation - GLOBOCAN : <http://globocan.iarc.fr>
- Singal A, Volk ML, Waljee A *et al.* : Meta-analysis : surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009 ; 30 : 37-47
- Bolondi L : Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol* 2003 ; 39 : 1076-84
- Bruix J, Sherman M : Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005 ; 42 : 1208-36
- Zhang BH, Yang BH, Tang ZY : Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004 ; 130 : 417-22
- Davis GL, Dempster J, Meler JD *et al.* : Hepatocellular carcinoma : management of an increasingly common problem. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2008 ; 21 : 266-80
- Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JA, Mirza DF : Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer : a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008 ; 57 : 1592-6
- Durand F, Regimbeau JM, Belghiti J *et al.* : Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2001 ; 35 : 254-8
- European Association for the Study of the Liver, European Organization For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines : management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012 ; 56 : 908-43
- Belghiti J, Kianmanesh R : Surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *HPB* 2005 ; 7 : 42-9
- Regimbeau JM, Kianmanesh R, Farges O, Dondero F, Sauvanet A, Belghiti J : Extent of liver resection influences the outcome in patients with cirrhosis and small hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2002 ; 131 : 311-7
- Cucchetti A, Cescon M, Ercolani G, Bigonzi E, Torzilli G, Pinna AD : A Comprehensive Meta-regression Analysis on Outcome of Anatomic Resection Versus Non anatomic Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2012 (Epub ahead of print)
- Fancellu A, Rosman AS, Sanna V *et al.* : Meta-analysis of trials comparing minimally-invasive and open liver resections for hepatocellular carcinoma. *J Surg Res* 2011 ; 171 : 33-45
- Bruix J, Sherman M : Management of hepatocellular carcinoma an update. *Hepatology* 2011 ; 53 : 1020-2
- 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
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R *et al.* : Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 693-9
- Majno PE, Adam R, Bismuth H *et al.* : Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 1997 ; 226 : 688-701
- Llovet JM, Bruix J, Gores GJ : Surgical resection versus transplantation for early hepatocellular carcinoma : clues for the best strategy. *Hepatology* 2000 ; 31 : 1019-21
- Donckier V, Van Laethem JL, Van Gansbeke D *et al.* : New considerations for an overall approach to treat hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *J Surg Oncol* 2003 ; 84 : 36-44

22. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L *et al.* : Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis : long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005 ; 234 : 961-7
23. Chen MS, Li JQ, Zheng Y *et al.* : A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006 ; 243 : 321-8
24. Llovet JM, Real MI, Montaña X *et al.* : Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma : a randomised controlled trial. *Lancet* 2002 ; 359 : 1734-9
25. Schwartz M, Roayaie S, Konstadoulakis M : Strategies for the management of hepatocellular carcinoma. *Nat Clin Pract Oncol* 2007 ; 4 : 424-32
26. Vente MA, Wondergem M, van der Tweel I *et al.* : Yttrium-90 microsphere radioembolization for the treatment of liver malignancies : a structured meta-analysis. *Eur Radiol* 2009 ; 19 : 951-9
27. Riaz A, Kulik L, Lewandowski RJ *et al.* : Radiologic-pathologic correlation of hepatocellular carcinoma treated with internal radiation using yttrium-90 microspheres. *Hepatology* 2009 ; 49 : 1185-93
28. Gerunda GE, Neri D, Merenda R *et al.* : Role of transarterial chemoembolization before liver resection for hepatocarcinoma. *Liver Transpl* 2000 ; 6 : 619-26
29. Fuks D, Dokmak S, Paradis V, Diouf M, Durand F, Belghiti J : Benefit of initial resection of hepatocellular carcinoma followed by transplantation in case of recurrence : an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2012 ; 55 : 132-40
30. Cherqui D, Laurent A, Mocellin N *et al.* : Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma : long-term survival and role of secondary liver transplantation. *Ann Surg* 2009 ; 250 : 738-46
31. Adam R, Azoulay D, Castaing D *et al.* : Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis : a reasonable strategy ? *Ann Surg* 2003 ; 238 : 508-18
32. Sala M, Fuster J, Llovet JM *et al.* : High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma : an indication for salvage liver transplantation. *Liver Transpl* 2004 ; 10 : 1294-300
33. Taeib J, Barbare JC, Rougier P : Medical treatments for hepatocellular carcinoma (HCC) : What's next ? *Ann Oncol* 2006 ; 10 : 308-14
34. Chow PK, Tai BC, Tan CK, Machin D *et al.* : Asian-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group. High dose tamoxifen in the treatment of inoperable carcinoma : a multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* 2002 ; 36 : 1221-6
35. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V *et al.* : Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 378-90

Correspondance et tirés à part :

V. DONCKIER
 Hôpital Erasme
 Service de Chirurgie Digestive
 Route de Lennik 808
 1070 Bruxelles
 E-mail : vincent.donckier@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 16 juillet 2012 ; accepté dans sa version définitive le 17 juillet 2012.