

# CARCINOME HEPATOCELLULAIRE ET VHC

Françoise DEGOS

INSERM U773, CRB3 Université Denis Diderot-Paris 7 ; et Service d'Hépatologie ; PMAD  
Hôpital Beaujon – Clichy

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) survenant chez les patients porteurs chroniques du virus de l'hépatite C (VHC) sont de plus en plus fréquents (1), conséquence des complications de l'épidémie d'hépatite C. Le risque de survenue de CHC chez les patients atteints de cirrhose liée au VHC est bien documenté : il est de 5% par an.

Certaines notions ont été récemment précisées concernant le risque de survenue, les problèmes diagnostics et les traitements possibles chez les patients porteurs de VHC.

## **Le risque**

Il était classique de dire que le CHC ne survenait au cours de l'infection par le VHC que chez les patients atteints de cirrhose. La carcinogenèse était alors attribuée aux phénomènes de régénération liés à la cirrhose. Cette notion reste vraie mais doit être éclairée par une meilleure connaissance des mécanismes de carcinogenèse au cours de l'infection VHC : mutations des gènes de croissance cellulaire par augmentation du stress oxydatif, et modulation des gènes de transcription par la protéine de capside du VHC (2). Ces autres mécanismes expliquent donc la survenue, rare mais possible, de CHC sans cirrhose chez les porteurs chroniques du VHC.

L'efficacité des traitements antiviraux de l'hépatite C s'est fortement améliorée, si bien qu'une réponse virologique soutenue est obtenue dans au moins 50% des cas. On pouvait espérer ainsi éviter à ces patients répondeurs la survenue de CHC. Plusieurs études ont montré que ce risque était certes réduit par une réponse virologique soutenue, mais persiste malgré tout. Les co-facteurs associés à ce risque sont l'âge des patients, à l'inclusion et au moment de l'infection VHC, un score de fibrose important et la présence de l'allèle HLA

DRB11303. Il est donc primordial de maintenir sous surveillance les patients répondeurs au un traitement antiviral, en particulier s'ils sont âgés et si le stade de fibrose était avancé (3-8) Parmi les patients atteints de cirrhose, traités avec succès ou non, les patients infectés par le génotype 1b ont un risque trois fois plus important de CHC. (9-10). Par ailleurs la présence de marqueurs du VHB (anti-HBc et ADN VHB détectable par PCR sensible) augmente le risque de survenue de CHC (11) La consommation d'alcool chez les porteurs du VHC est un facteur indépendant de survenue de CHC (12). Tous ces éléments doivent être appréciés pour mettre en route un programme de surveillance des patients.

### **Quelle surveillance ?**

Une étude française, CHC 2000 (13) a permis de préciser que chez ces patients la surveillance devait comporter une échographie tous les 6 mois. Il était inutile de faire des échographies avec un rythme plus rapproché, et le dosage de l'alpha foetoprotéine n'était pas contributif dans le cadre d'un programme de détection.

Les nodules sont parfois difficiles à identifier par échographie dans un foie de cirrhose. La taille et le nombre de nodules doivent alors être étudiés par des examens plus performants. Tout nodule dont la taille se modifie à deux examens successifs est suspect, et dans un foie de cirrhose un nodule est d'autant plus suspect de CHC que sa taille est grande.

### **Le diagnostic de CHC**

La découverte, chez un patient atteint de cirrhose d'un nodule, non détecté lors des examens précédents impose une caractérisation de celui ci par des examens de radiologie dynamiques : échographie de contraste, TDM et ou IRM avec injection de produit de contraste et étude du temps tardif.

Ces examens permettent de mettre en évidence les signes très évocateurs du diagnostic de CHC : injection du nodule au temps artériel, avec lavage au temps portal et tardif et parfois

présence d'une capsule. L'association de ces signes constitue des critères admis du diagnostic de CHC (14). Cependant, ces signes peuvent manquer dans les formes peu typiques, et il est de plus en plus courant de recommander la PBH du nodule et du foie adjacent. Cette biopsie permet (a) d'affirmer le diagnostic de CHC ; (b) de préciser les critères pronostics que sont la différenciation cellulaire, la présence de signes de micro invasion vasculaire ; et (c), de déterminer par immunohistochimie le phénotype CK7-CK19 de la tumeur qui est un marqueur d'agressivité (15). La pratique de la cyto-ponction avec aspiration à l'aiguille fine peut apporter elle aussi une certitude diagnostique si elle est lue par un cytologiste entraîné (16).

Par ailleurs la biopsie permet l'étude du foie non tumoral, facteurs pronostique majeur pour la décision thérapeutique. Des marqueurs moléculaires du foie non-tumoral se sont avérés des facteurs pronostiques en terme d'évolution tumorale et de survie des patients (17)

Les caractéristiques radiologiques des nodules sont atypiques, deux possibilités peuvent être discutées: (a) la survenue d'un cholangiocarcinome périphérique, hypervasculaire au temps tardif (18), dont la biopsie permet de préciser s'il correspond à cholangiocarcinome typique ou à un hépato-cholangiocarcinome (tumeur à double différenciation) (19) ; et (b) la survenue d'un lymphome de localisation hépatique compliquant l'hépatite C. Cette dernière éventualité, rare, doit être évoquée en particulier si l'infection par le VHC s'accompagne d'une cryoglobulinémie et de manifestations auto-immunes. La biopsie seule permettra le diagnostic et la caractérisation du type de lymphome, le plus souvent lymphome B à grandes cellules (20).

### **Le traitement**

Le choix du traitement dépend d'un ensemble d'éléments : l'état du patient, l'état hépatique et les caractères des tumeurs et il doit être choisi au cours de réunions de concertation multidisciplinaires.

Le traitement chirurgical et ses indications sont traités dans un autre exposé de ces journées.

On sait maintenant que le traitement par radiofréquence en cas de petite tumeur, permet une

survie comparable à celle de l'exérèse chirurgicale (21). Les traitements par voie intra-artérielle sont en pleine évolution technique : chimio-embolisations hypersélectives, et billes revêtues des produits chimiothérapeutiques.

Les traitements médicaux grâce aux anti-angiogéniques se sont fait une place parmi les options thérapeutiques (22). Mais il est capital de respecter les indications des anti-angiogéniques et, en particulier, de n'envisager ces traitements que pour des patients avec une bonne fonction hépatique. Les études post AMM ont montré en effet que la survenue d'effets secondaires était plus fréquente que celle rapportée dans l'étude initiale SHARP (22).

### **En conclusion**

La survenue de CHC au cours de l'évolution de l'hépatite C est possible même chez les patients sans cirrhose. Les traitements antiviraux ont permis de réduire ce risque, sans le faire disparaître, et la détection systématique du CHC est capitale chez tous ces patients, par une échographie tous les 6 mois. La découverte d'un nodule à l'échographie doit faire poursuivre les examens pour le caractériser et rechercher d'autres nodules. La biopsie a un intérêt évident tant diagnostique que pronostique. Les caractéristiques cliniques, radiologiques et histologiques sont indispensables à la discussion thérapeutique permettant de choisir, parmi les nombreuses options maintenant disponibles, le traitement le plus performant adapté à la situation donnée.

## REFERENCES :

- 1 : El Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in USA . *Hepatology research* 2007; 37: s88-s94.
- 2: Koike K Molecular basis of hepatitis C virus associated hepatocarcinogenesis: lessons from animal model studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: s132-135.
- 3: Yu ML Lin SM, Chuang WL, et al. A sustained virological response to interferon or interferon/ribavirin reduces hepatocellular carcinoma and improves survival in chronic hepatitis C. A nationwide multicenter study in Taiwan. *Antivir Ther* 2006; 11: 985-94.
- 4: Hung CH, Lee CM, Lu SN et al. Long term effect of interferon alpha2b plus ribavirin therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C related cirrhosis. *J Viral Hepat* 2006; 13:409-414.
- 5: Arase Y Ikeda K, Susuki F et al. Interferon induced prolonged biochemical response reduces hepatocarcinogenesis in hepatitis C virus infection . *J Med Virol* 2007: 79: 1485-1499.
- 6: Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, et al . Sustained virological response to interferon alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis : a retrospective study. *Hepatology* 2007; 45:579-587.
- 7 : Pradat P, Tillman HL, Sauleda S et al. Long term follow up of the hepatitis C HENCORE cohort; response to therapy and occurrence of liver related complications. *J Viral Hepat* 2007; 14:556-563.
- 8 : Lok AS, Seff LB, Morgan TR et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risks factors in hepatitis C related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2008; in press
- 9: Bruno S, Crosignani A, Maisonneuve P et al. Hepatitis C virus genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. A seventeen years prospective cohort study. *Hepatology* 2007; 46: 1350-1356.
- 10: Stankovic-Djordjevic D, Djordjevic N, Tasic G et al. Hepatitis C virus genotypes and the development of hepatocellular carcinoma. *J Dig Dis* 2007; 8: 42-47.
- 11 : Miura Y, Shibuya S, Takeuchi et al . Occult Hepatitis B infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C in whom viral eradication falls. *Hepatology research* 2008; 38:546-556.
- 12: Bedogni G, Miglioli L, Masuti F et al . Natural course of chronic HCV and HBV infection and role of alcohol in the general population: the Dionysos Study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2248-2253.
- 13 : Trinchet JC et groupe GRETCH. Screening for hepatocellular carcinoma (HCC) in patients with cirrhosis. A multicenter randomized trail comparing two periodicities of ultrasonographic (US) screening, 3 months vs 6 months. *J Hepatol* 2007; 46: S56 (abstract).
- 14 : Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005: 42 1208-36
- 15 : Durnez A, Verslype C, Nevens F, et al. The clinico pathological and prognostic relevance of cytokeratin7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor origin. *Histopathology* 2006; 49:138-151.

- 16 : Pupulim L, Felce-Dachez M, Paradis V, et al Algorithm for immediate cytologic diagnosis of hepatic tumors. *A J R* 2008; 190:208-212.
- 17: Hoshida Y, Villanueva A, Kobayashi M et al Gene expression in fixed tissues and outcome of hepatocellular carcinoma .*N Engl J Med* 2008; 359: 1995-2004.
- 18 : Kim SJ, Lee JM, Han JK, et al . Peripheral mass-forming cholangiocarcinoma in cirrhotic liver. *AJR* 2007; 189:1428-1434.
- 19 : Bhagat V, javie M, Yu J, et al. Combined hepatocholangiocarcinoma. Cases series and review of literature. *Int J Gastrointest Cancer* 2006; 37:27-34.
- 20 : Vistwanatha DS, Dogan A. Hepatitis C and lymphoma . *J Clin Pathol* 2007; 60:1378-1383.
- 21 : Livraghi T, Meloni F, DiStasi M et al . Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008; 47: 82-89.
- 22 : LLovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al . Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359:378-90.