

## Que faire devant un nodule de 15 mm chez un patient atteint de cirrhose ?

Docteur Françoise DEGOS

Service d'Hépatologie et INSERM U773, CRB3  
Hôpital Beaujon - Clichy

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) survient actuellement avec une fréquence en augmentation, (1), conséquence des complications de l'épidémie d'hépatite C et probablement de l'augmentation du syndrome dysmétabolique et de ses complications. Le risque de survenue de CHC chez les patients atteints de cirrhose liée au VHC est bien documenté : il est de 5% par an, justifiant tous les les procédures de détection qui sont recommandées.

C'est au prix d'une détection régulière et étendue que pourront être pris en charge des carcinomes hépatocellulaires de petite taille accessibles à un traitement curatif .

### Le risque

On sait que le VHB est carcinogène par lui-même, et le risque de CHC chez les patients porteurs chroniques du VHB justifie une surveillance de ces patients à tous les stades de l'infection virale.

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 carcinogénèse était alors attribuée aux phénomènes de régénération liés à la cirrhose. D'autres mécanismes de carcinogénèse 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)) ont été décrits, expliquant la survenue de CHC sans cirrhose chez les porteurs chroniques du VHC.

Le risque de CHC est réduit après traitement antiviral pour hépatite C et réponse virologique soutenue, mais il persiste. Les co-facteurs associés à ce risque sont l'âge, un score de fibrose important (3-8) En cas de cirrhose, l'infection par le génotype 1b (9-10), la présence de marqueurs du VHB (11), la consommation d'alcool (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 les patients atteints de cirrhose 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 échographique, chez un patient atteint de cirrhose, d'un nodule de plus de 10 mm de diamètre, 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, et un dosage de l'alpha foeto protéine.

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).

Dans bon nombre de cas, 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 une hépatite C. La biopsie 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 est réservé aux patients en bon état, avec une bonne fonction hépatique, sans hypertension portale. 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 résultats à long terme de ces deux techniques ne sont pas différents, mais le traitement par microbilles permet une standardisation des techniques extrêmement variables d'un centre à l'autre.

Le choix de la chimioembolisation plutôt que de l'ablation par radiofréquence en cas de petite tumeur peut être guidé par la localisation de celle-ci, (dôme du foie, proximité des vaisseaux ou du bord du foie) et l'expérience de l'opérateur. Les résultats de la chimioembolisation n'ont pas été comparés à ceux des traitements « curatifs », radiofréquence et chirurgie dans des indications analogues.

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. Pour le moment ces traitements ne sont indiqués que lorsque les autres possibilités thérapeutiques ont été exclues.

### **En conclusion**

Les traitements du CHC sont en pleine mutation, mais doivent tenir compte de la fonction hépatique et de la taille et du nombre des tumeurs. C'est dire l'importance d'une détection systématique du CHC chez tous les patients atteints de cirrhose quelle qu'en soit la cause 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.

## Bibliographie :

- 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 : Sanefuji K, Kayashima H, Iguchi T et al. Characterisation of hepatocellular carcinoma developed after achieving sustained virological response to interferon therapy for hepatitis C. *J Surg Oncol* 2008; Nov 4: 1-6
- 9: Bruno S, Crosignani A, Maisoneuve 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 fails. *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.