

Actualités sur le carcinome hépatocellulaire

Laetitia Fartoux

Hôpital Saint- Antoine, Paris

1- Dépistage du CHC : Des recommandations à la Vraie Vie

« **Surveillance for HCC : a standard of care, not a clinical option** » (*Sangiovanni A and Colombo M, Hepatology 2011*)

Jusqu'à la généralisation des programmes de dépistage, le CHC était généralement diagnostiqué au stade symptomatique et en général, au-delà de toute ressource thérapeutique. L'identification de groupes à risque a permis le développement de programmes de surveillance et la détection précoce du CHC permet d'augmenter le nombre de patients cirrhotiques éligibles à un traitement curatif.

Les recommandations Européennes et Américaines proposent le dépistage du CHC chez les patients atteints de cirrhose (qu'elle qu'en soit l'étiologie) par la réalisation d'une échographie hépatique tous les 6 mois. La périodicité de 6 mois a été établie de façon empirique. De récentes études suggèrent qu'un intervalle de 6 mois est supérieur à un intervalle de 12 mois (*Santi V, J Hepatol 2010*) mais n'est pas inférieure à un intervalle de 3 mois (avec la sensibilité des procédures d'imagerie actuelles) (*Trinchet JC, J Hepatol 2011, manuscrit accepté*). L'intérêt de l' α FP dans la surveillance est remis en question en raison de sa faible sensibilité. Cependant, même en raison de cette relative inefficacité, si elle est élevée, fluctuante ou en augmentation régulière, l' α FP permet d'identifier les patients à risque élevé.

Si le programme du dépistage est reconnu et considéré efficace en terme de « cost-effective » et de survie, la récente étude rapportée des Etats Unis par Davila et al (*Hepatology 2010*), souligne la non application de cette surveillance : sur 1873 patients inclus avec CHC et suivis précédemment pour une cirrhose avec un recrutement de 1994 à 2002 (Medicare databases), la surveillance régulière était réalisée chez seulement 17 % des patients avant le diagnostic de CHC (54% d'entre eux avaient une échographie abdominale et 47 % avaient seulement un dosage sérique d' α FP). Le seul résultat positif de l'étude est

une augmentation progressive observée du taux de surveillance : 9 % en 1994-1996 et 21 % en 2000-2002, coïncidant à la publication des premières recommandations EASL.

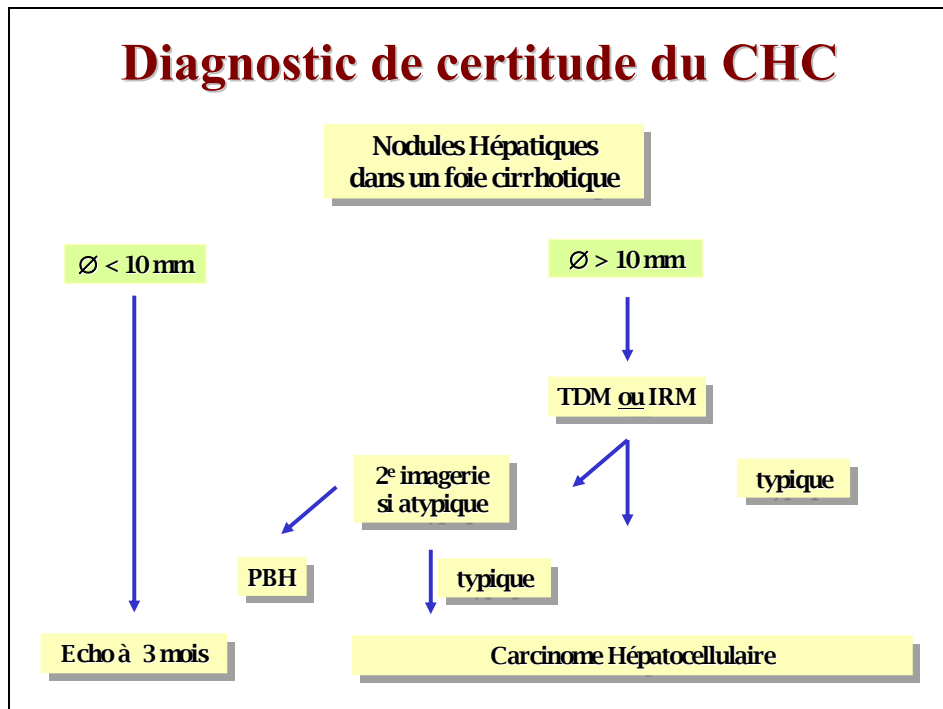
Ce défaut d'application du programme de dépistage du CHC chez le patient cirrhotique est également retrouvé dans une étude italienne récemment publiée (*Santi V, J Hepatol 2011*) incluant 3027 CHC (dans 11 centres italiens, Italian Liver Cancer) qui montre que moins de 20% des patients cirrhotiques bénéficient du programme de dépistage. Ces mêmes conclusions sont retrouvées en France selon les données de l'observatoire CHANG (*I.Rosa, J.Denis, observatoire des CHC menée par ANGH*).

2- Diagnostic du CHC : « An Update »

Les critères diagnostiques d'un CHC compliquant une cirrhose ont été établis durant la conférence de consensus EASL en 2000 et mis à jour en 2005, en introduisant le concept de lavage au temps portal suivant l'hypervascularisation artérielle comme critère diagnostique du CHC. Les deux meilleures techniques d'imagerie diagnostique sont le scanner hélicoïdal et l'IRM avec injection de produit de contraste qui ont une efficacité dépassant 80%. Différentes approches étaient proposées basées sur la taille de la lésion nodulaire.

Les dernières recommandations allègent l'algorithme diagnostique et distinguent deux stratégies diagnostiques selon que la taille du nodule est inférieure ou supérieure à 1 cm. Une seule imagerie est considérée comme suffisante pour un nodule > 1 cm présentant les deux caractéristiques typiques de CHC (*Bruix J, Sherman. Management of HCC : an Update. AASLD Practice 2011 ; Tan CH, Low SC. International Journal of Hepatology 2011, Carlos Rodriguez de Lope. BCLC group. J Hepatol 2011*).

Diagnostic de certitude du CHC



3- Continuer à biopsier les CHC

«Fighting the bushfire in HCC trials » (Schirmacher P, *J Hepatol* 2011 ;55 :276-277)

La biopsie hépatique d'un nodule de CHC, en dehors de son intérêt diagnostique, permet une meilleure caractérisation de l'agressivité de la tumeur : faible différenciation et présence d'un contingent cholangiocarcinomateux (marquage à la cytokératine 19).

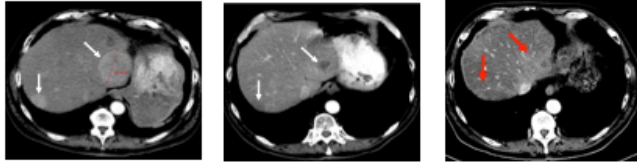
La disponibilité de ce matériel histologique est indispensable pour évaluer et valider la pertinence d'autres marqueurs tissulaires tumoraux pronostiques (Epcam, la calpaïne, l'ostéopontine), d'identifier des cibles thérapeutiques (par les outils moléculaires) et de comparer les données de la biopsie à celle de la pièce d'hépatectomie quand le CHC est réséqué. L'ensemble de ces informations permettra une meilleure sélection des patients dans le choix du traitement proposé (thérapie ciblée, transplantation) (Llovet JM et al, *Liver Transplantation* 2011 ; S67-S71 ; Fuks D, et al. *Hepatology* Octobre 2011 ; Villanueva A, et al. *Gastroenterology* 2011 ; 140 :1501-1512)

4- Nouveaux critères de réponse du CHC : Critères mRECIST

Les critères RECIST 1.1 ne permettent pas d'évaluer correctement la réponse tumorale radiologique aux différents traitements proposés (en particulier les thérapies ciblées) chez les patients de carcinome hépatocellulaire (CHC). Ils sous-estiment le taux de réponse et sont mal corrélés à la survie. L'essai SHARP comparant le sorafenib ou placebo chez les patients atteints d'un CHC avancé en est la démonstration : une augmentation significative de la survie globale avec un taux de réponse tumorale objective de 2 % selon les critères RECIST 1.1. Les critères m-RECIST ont été spécifiquement développés pour permettre une évaluation plus pertinente du CHC traité par sorafenib (ou par des traitements loco-régionaux comme la chimioembolisation) en se focalisant sur les dimensions des parties viables des lésions cibles, hypervasculaires au temps artériel.

Un premier travail rétrospectif publié par Edeline J *et al* (Cancer 2011) compare la réponse tumorale évaluée selon les critères RECIST et mRECIST chez 53 patients traités par Sorafenib pour un CHC avancé. Les résultats de cette étude montrent que les patients considérés en stabilité tumorale selon RECIST avaient un pronostic différent selon la classification mRECIST. Plusieurs publications actuelles ont pour objectif d'évaluer ces nouveaux critères dans l'évaluation de la réponse tumorale et la prédiction de la survie chez les patients avec CHC traités par chimioembolisation (*Gillmore R, J Hepatol 2011*). Les résultats de cette étude soulignent la bonne corrélation entre le taux de réponse tumorale évaluée selon les critères mRECIST et la survie chez 83 patients avec CHC traités par chimioembolisation. Ces données sont confirmées dans une étude similaire publiée par Memon K *et al* (*Gastroenterology 2011*).

Exemple de réponse tumorale dissociée : RECIST et mRECIST



04 Jul 07
Baseline
Assessment

12 Dec 07
RECIST : PR
mRECIST : CR

22 Jun 09
RECIST: PR
mRECIST: CR

Evaluation de la réponse par mRECIST

- **CR** : disparition de tout rehaussement artériel
- **PR** : > 30 % de diminution de la somme des **diamètres** les plus longs de la **partie viable** des lésions cibles
- **SD** : tout ce qui n'est pas PR ou PD
- **PD** : > 20 % d'augmentation de la somme des diamètres les plus longs de la partie viable des lésions cibles

