

# Etat de l'Art – Carcinome Hépatocellulaire

*EASL-EORT Clinical Practice Guidelines : Management of hepatocellular Carcinoma  
(J Hepatol 2012 Apr ; 56 (4) : 908-43)*

## **Laetitia Fartoux**

*Service d'Hépatologie*

*Hôpital Saint-Antoine*

*Paris*

*[laetitia.fartoux@sat.aphp.fr](mailto:laetitia.fartoux@sat.aphp.fr)*

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la 5<sup>ème</sup> tumeur la plus fréquente chez l'homme et la 7<sup>ème</sup> chez la femme dans le monde<sup>1</sup>. En France, l'incidence du CHC se situe autour de 7000 nouveaux cas par an. Il survient rarement avant l'âge de 40 ans et atteint son pic d'incidence à l'âge de 70 ans environ. Le pronostic du CHC reste particulièrement mauvais avec une mortalité parallèle à son incidence. Les facteurs étiologiques sont principalement l'alcool, les virus des hépatites virales C et B et la stéato-hépatite non alcoolique et, à moindre degré, l'hémochromatose génétique, la cirrhose biliaire primitive, le déficit en alpha-1 anti-trypsinase et l'hépatite auto-immune. Le CHC survient le plus souvent sur foie cirrhotique (80-85%) quelle qu'en soit l'étiologie. Le CHC se développe sur foie non cirrhotique dans 10 à 15 % des cas de maladies chroniques du foie liées à l'alcool et aux virus des hépatites virales, et dans 40 à 60 % des cas de stéato-hépatite métabolique (NASH)<sup>2,3</sup>.

La classification de Barcelone (BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer) est l'algorithme thérapeutique le plus utilisé dans la pratique clinique dans le monde entier et dans tous les essais cliniques évaluant les nouveaux traitements du CHC.

Les recommandations de L'Association Américaine pour l'Etude des Maladies du Foie (AASLD)<sup>4</sup> concernant les critères de transplantation pour CHC n'ont pas été modifiées en 2011 (Critères de Milan), car il n'y a pas eu de nouvelle donnée démontrant un bénéfice à l'extension de ces critères de sélection. L'utilité de la mesure de la pression portale pour définir les meilleurs candidats à une résection chirurgicale majeure a été validée. Aussi, la résection chirurgicale du CHC doit être la première option thérapeutique chez les patients sans hypertension portale et un taux normal de bilirubine, même si les études sur la destruction par radiofréquence (RFA) ont démontré une nécrose complète des lésions <2 cm avec un taux très faible de récurrence locale (<1%)<sup>5</sup> avec ce traitement.

Les candidats à la chimio-embolisation (ou TACE) sont les patients avec une fonction hépatique conservée (Child-Pugh A ou B) et un CHC au stade intermédiaire (Stade B de la classification BCLC), incluant les patients atteints de tumeurs larges ou multinodulaires inopérables. Cependant, une meilleure standardisation des techniques de chimioembolisation est nécessaire. Récemment, une nouvelle forme de TACE utilisant des « particules chargées » en doxorubicine avec un pouvoir embolisant a été développée. Leurs avantages théoriques sont nombreux : 1) standardisation de la technique de chimioembolisation ; 2) possibilité d'utiliser des billes de calibre différent et donc de décider du niveau de l'occlusion artérielle, 3) risque moindre d'effets secondaires liés à un passage systémique plus faible de la doxorubicine dans le sang. Leur utilisation doit être principalement proposée aux patients atteints d'un CHC au stade avancé avec un score de Child B. Il faut souligner que l'utilisation des DC - Beads est associée à une amélioration de la réponse tumorale à 6 mois (– telle que mesurée selon les critères EASL) par rapport à celle observée avec la chimioembolisation conventionnelle.<sup>6</sup>

Les patients en échec de la TACE ou avec des formes plus avancées de CHC (thrombose portale et/ou métastases) peuvent bénéficier d'un traitement par sorafenib, un inhibiteur multi-kinases, à la condition que la fonction hépatique soit conservée (Child A). Le sorafenib a été approuvé comme traitement de première ligne chez les patients atteints de CHC avancé selon les résultats de l'essai SHARP<sup>7</sup>. De récentes études ont suggéré le bénéfice du sorafenib comme traitement adjuvant ou en combinaison avec d'autres techniques, telles que la TACE. Ceci a considérablement augmenté l'intérêt des laboratoires industriels, auparavant réticents, à développer de nouveaux traitements dans le CHC. Il y a maintenant plus de 50 essais cliniques de phases I-III évaluant de nouvelles molécules dans le CHC, et particulièrement dans le domaine des chimiothérapies ciblées. Ces études pourraient changer, à l'avenir, la prise en charge du CHC et apporter de nouvelles combinaisons thérapeutiques prometteuses dans le CHC au stade intermédiaire (BCLC B) et/ou avancé (BCLC C).

L'intérêt de la radioembolisation (SIRT) (microsphères chargées en Yttrium 90) est souligné par de larges études rétrospectives et non contrôlées publiées entre 2010 et 2011.<sup>8,9</sup> Ces études ont montré des médianes de survie similaires entre SIRT et TACE ; et SIRT et sorafenib, chez les patients atteints de CHC au stade BCLC B et BCLC C, respectivement. Des essais cliniques pertinents (SIRTACE, SORAMIC, SARAH) sont actuellement en cours pour préciser la place de la radioembolisation dans l'arsenal thérapeutique actuel du CHC.<sup>10</sup>

L'évaluation de la réponse tumorale objective aux thérapies locorégionales (TACE ou SIRT), selon les critères EASL (taille et nécrose), a récemment été montrée comme facteur prédictif de la survie.<sup>11</sup> Cependant, compte tenu du taux faible de réponse tumorale observé avec les thérapies ciblées (seulement 2% de réponse partielle selon les critères RECIST dans l'essai SHARP), l'évaluation de la réponse tumorale utilisant les critères RECIST est devenue inappropriée. Il est possible que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) utilisant des séquences de diffusion et la tomодensitométrie (TDM) de perfusion permettront une analyse plus précise des compartiments vasculaires et interstitielles de la tumeur après un traitement anti-angiogénique. En outre, le concept de tumeur viable (critères mRECIST par exemple), définie par la persistance d'une prise de contraste à la phase artérielle au scanner ou à IRM et les modifications de la densité tumorale en utilisant CT<sup>12</sup> pourrait aussi améliorer l'analyse de la réponse tumorale aux thérapies ciblées.

## References :

1. *GLOBOCAN 2008 Cancer Fact Sheet. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France. Available at: <http://www-dep.iarc.fr/>. Accessed February 2012.*
2. *Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. Hepatology 2009;49:851-9.*
3. *Ertle J, Dechene A, Sowa JP, et al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. Int J Cancer 2011;128:2436-43.*
4. *Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology 2011;53:1020-22*
5. *Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, et al. Sustained complete response and complications after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is resection still the treatment of choice? Hepatology 2008;47:82-9.*

6. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010;**33**:41-52.
7. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al for the SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in Advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;**359**:378-90.
8. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, et al. Radioembolisation results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared to chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;**140**:497-507.
9. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, et al for the European Network on Radioembolization with Yttrium-90 Resin Microspheres (ENRY). Survival after Yttrium-90 microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: an European evaluation. *Hepatology* 2011;**54**:868-78.
10. Sangro B, Iñarrairaegui M, Bilbao JI. Radioembolisation for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;**56**:464-73.
11. Memon K, Kulik L, Lewandowski RJ, et al. Radiographic response to locoregional therapies in hepatocellular carcinoma predicts survival times. *Gastroenterology* 2011;**141**:526-35.
12. Lencioni R, Llovet J. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;**30**:52-60.

#### Future multidisciplinary approaches for HCC treatment

