

**Dr BELKACEM BOUZIDA Anfel**

**Annaba le 26/10/2023**

**Médecin spécialiste assistante de santé**

**publique en Hépatogastro-entérologie**

**EPH de Besbes (wilaya d'El-Taref)**

**Cours destinés aux étudiants de 4<sup>ème</sup> année médecine**

**Volume horaire : 2 heures**

# **Tumeurs malignes du foie**

## Définition :

Ensemble des proliférations malignes se développant :

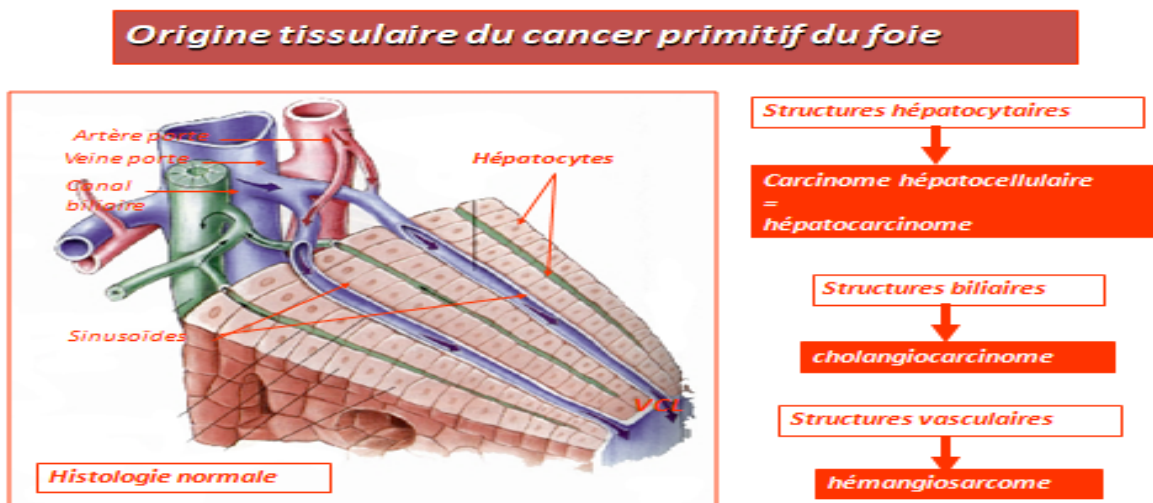
- Soit au dépend d'un des constituants histologiques normaux du foie (hépatocytes, cellules biliaires « cholangiocytes », vaisseaux.)

### **Cancers primitifs**

- Soit à partir d'un cancer à distance (extrahépatiques)

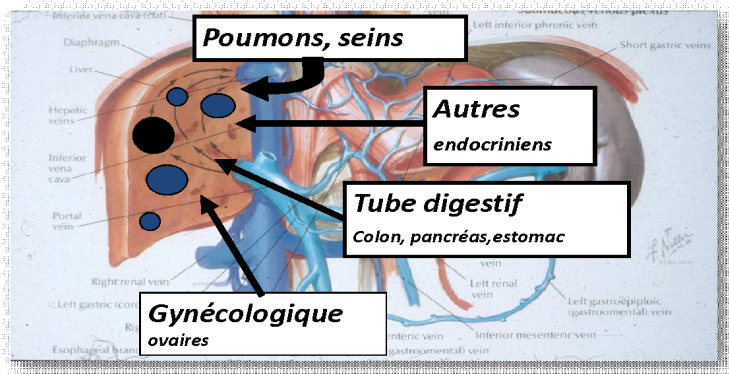
### **Cancers secondaires**

## Origine tissulaire du cancer primitif du foie :



## Origine tissulaire du cancer secondaire du foie :

## Origine tissulaire du cancer secondaire du foie



## CARCINOME HEPATOCELLULAIRE OU HEPATOCARCINOME

### I. Introduction :

- Cancer primitif du foie le plus fréquent.
- Première cause de décès chez le cirrhotique.
- Se développe sur :
  - Foie de cirrhose principalement : 75\_80% des cas
  - Rarement, Hépatopathie chronique non cirrhotique
  - Exceptionnellement, sur un foie sain
- Cancer de mauvais pronostic : survie à 5ans moins de 3%, si un TRT curateur n'est pas possible.

### II. Epidémiologie :

- 6 eme cancer dans le monde en terme d'incidence.
- 3 eme cancer dans le monde en terme de mortalité : 500.000 a 1M décès/an
- En France, l'incidence annuelle en cste augmentation depuis 30ans.
- En 2012 : 12.1/100.000 chez l'homme 2.4/100.000 chez la femme

### III. Facteurs de risque :

- ❖ **Cirrhose**, quelle que soit la cause !
  - Véritable état précancéreux: 90% des cas de CHC
  - Infections virales B, C et Hémochromatose : a risque plus élevé de CHC
  - Co-infection virale : B-C +++, B-D, VIH

❖ Certaines hépatopathies chroniques peuvent favoriser la survenue du CHC **même en l'absence de cirrhose** :

- Hépatite B chronique
- Hépatite chronique C
- Hémochromatose
- Stéatopathie métabolique

● **Facteurs associés ou co-facteurs :**

□ **Démographiques:**

- Age
- Sexe masculin
- Antécédents familial aux premiers degrés

□ **Environnementaux :**

- Consommation alimentaire d'aflotoxine B1
- Consommation de tabac

□ **Co morbidités :**

- Obésité, diabète

□ **Prédisposition génétique :**

Modifications génétiques concernant des gènes-clés du métabolisme cellulaire (stress oxydant, réponse inflammatoire, réparation de l'ADN etc)

**IV. Circonstances De Découverte :**

**1. Symptômes cliniques =Tumeur évoluée :**

- Masse HCD, AEG
- Hépatomégalie douloureuse fébrile
- Décompensation de cirrhose : ictère, hémorragie, ascite...
- Douleur intense, hémopéritoine (rupture tumorale)
- Métastase (osseuse, pulm, surrénalienne) rarement révélatrices

**2. Dépistage :**

Découverte d'une lésion focale nodulaire hépatique en échographie

## V. Dépistage :

**Echographie hépatique** tous les **6 mois** par un opérateur entraîné

Sensibilité : 65 a 90% /Spécificité : 95%

**Alpha foetoPr** : faibles sensibilité et spécificité

(Faux positif : infection virale, cholangio-carcinome)

**Population cible : Selon les recommandations EASL 2018**

1. Les patients atteints de cirrhose, stade Child-Pugh A ou B
2. Les patients atteints de cirrhose Child-Pugh C en attente de transplantation hépatique
3. Les porteurs du virus de l'hépatite B non cirrhotiques, ayant soit une hépatite active soit un antécédent familial de CHC
4. Les patients porteurs d'une hépatite C chronique, sans cirrhose, mais ayant une fibrose avancée F3

## VI. Diagnostic Positif :

### A. Biopsie Hépatique :

- La preuve histologique reste **la référence** pour le diagnostic du CHC : **Obligatoire en l'absence de cirrhose**
- **Biopsie du foie non tumorale systématique :**
  1. évaluer l'état du foie non Tm (cirrhose ?)
  2. Dg étiologique d'une hépatopathie sous jacente
  3. Dg du CHC difficile si Tm bien différenciée (comparer!)
- Intérêt limité pour l'évaluation pronostique.

#### **Limites et inconvénients:**

Risque d'essaimage sur le trajet 2 à 3%

Risque de faux négatifs : surtout lésions <2cm

### Immunohistochimie :

- Le développement de marqueurs Immuno\_ histochimiques pourrait permettre d'améliorer le rendement diagnostique de la biopsie.
- Ne sont pas encore utilisables en pratique clinique courante.

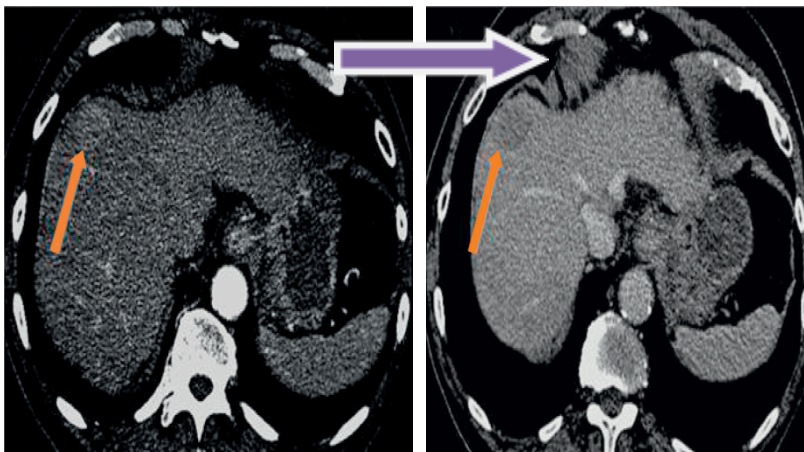
**(Glypican 3 , HSP70, la glutamine synthase )**

## B. Imagerie :

Alternative à la PBH pour le diagnostic de CHC

|                      |  |
|----------------------|--|
| Condition            | • Bilan d'IRM  |
| de référence         | • Échographie  |
| Critère Diagnostique | • Échographie avec un lavage précoce (wash-out) au temps artériel précoce avec un lavage tardif (wash-out) au temps veineux tardif |

(Tumeur déportalisée ayant un apport artériel exclusif)



1/Temps artériel : la lésion prend le contraste

2/Temps veineux : aspect de wash-out de la tumeur

### Echographie de contraste :

- Sa sensibilité pour dépister l'hyper vascularisation à la phase artérielle est supérieure à celle du scanner.
- Cependant, n'est pas recommandée pour le diagnostic non invasif de CHC :
  - ✓ Des cholangiocarcinomes peuvent avoir en échographie Sonovue une dynamique de remplissage et de lavage identique à celle d'un CHC
  - ✓ Elle n'est pas adaptée au bilan d'extension du fait de son incapacité à étudier l'ensemble du foie.

**Tableau 3. Critères diagnostiques du CHC. L'histologie reste la référence. Le diagnostic radiologique est une alternative lorsque les 3 critères ci-dessous sont respectés.**

**Histologique sur biopsie de la tumeur + foie non tumoral (la référence)**

Radiologique (**alternative**) si

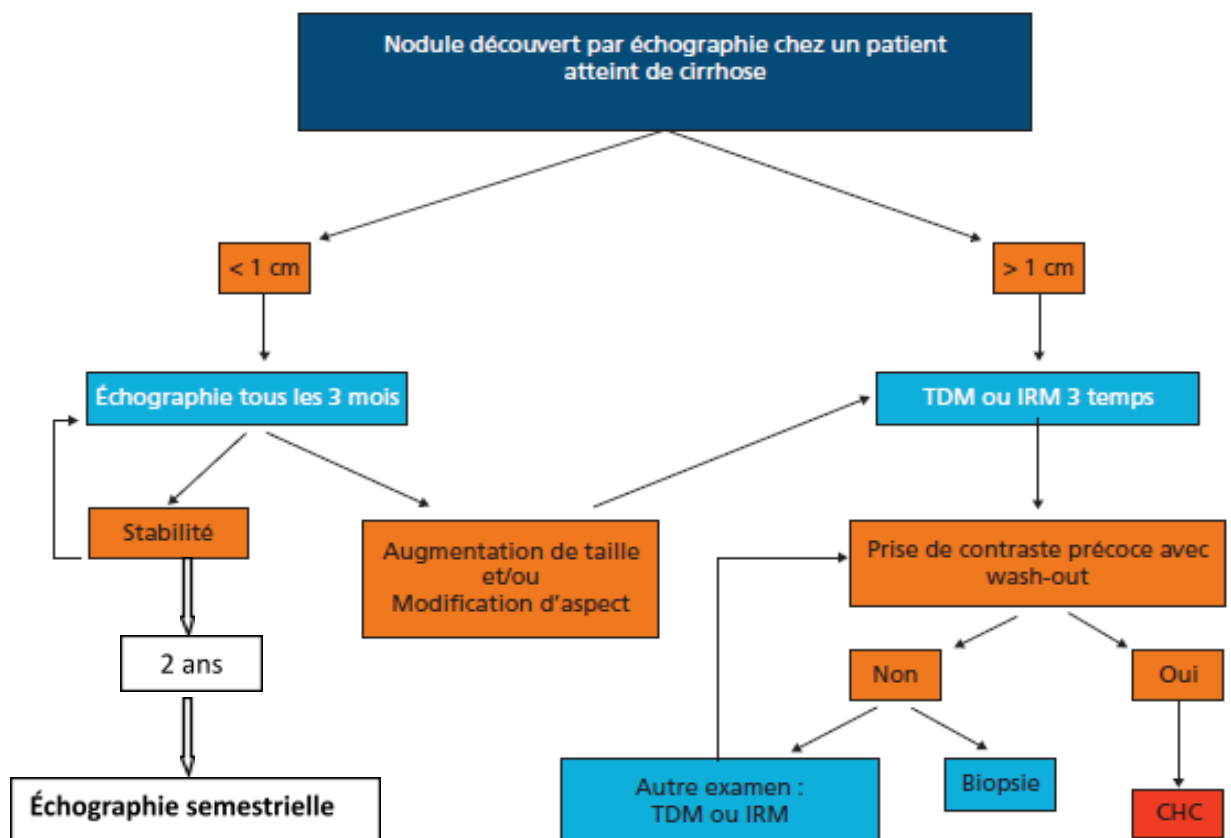
Patient atteint de cirrhose

+

Prise de contraste au temps artériel **et** wash out au temps portal

+

Dossier discuté et validé en RCP spécialisée



**VII. Bilan Pré thérapeutique :**

• **1. Bilan d'extension tumorale**

- Examen clinique
- Dosage de l'alpha-phoeto-protéine
- TDM thoraco-abd-pelv injectée OU IRM Hépatique + TDM thoracique



• **2. Evaluation du foie non tumoral**

- Bilan étiologique de l'hépatopathie sous-jacente
- Evaluer sévérité de la cirrhose : score Child-Pugh ou MELD si transplantation
- Rechercher les signes d'HTP :

Ascite, collatéralités, splénomégalie a l'imagerie, varices œsophagiennes à l'endoscopie.

**Model for End Stage Liver Disease (MELD) Score**

$$\text{MELD} = 3.78 \times \log_e \text{ serum bilirubin (mg/dL)} + \\ 11.20 \times \log_e \text{ INR} + \\ 9.57 \times \log_e \text{ serum creatinine (mg/dL)} + \\ 6.43 \text{ (constant for liver disease etiology)}$$

**NOTES:**

- If the patient has been dialyzed twice within the last 7 days, then the value for serum creatinine used should be 4.0
- Any value less than one is given a value of 1 (i.e. if bilirubin is 0.8, a value of 1.0 is used) to prevent the occurrence of scores below 0 (the natural logarithm of 1 is 0, and any value below 1 would yield a negative result)

| Calcul du score de Child Pugh |         |               |                 |
|-------------------------------|---------|---------------|-----------------|
|                               | 1 point | 2 points      | 3 points        |
| Encéphalopathie (grade)       | Absente | Grade I et II | Grade III et IV |
| Ascite                        | Absente | Minime        | Modérée         |
| Bilirubine totale (µmol/L)    | < 35    | 35 à 50       | > 50            |
| Albumine (g/L)                | > 35    | 28 à 35       | < 28            |
| Taux de prothrombine (%)      | > 50    | 40 à 50       | < 40            |

La gravité est croissante avec la valeur du score :  
entre 5 et 6 points : classe A  
entre 7 et 9 points : classe B  
entre 10 et 15 points : classe C

### **3. Etat général du patient :**

- Calcul du score OMS
- Recherche de comorbidités et cancers liés au terrain : Insuf cardiaque, respiratoire, cancers broncho-pulm et ORL .....
- Recherche d'éléments du syndrome dysmétabolique (HTA, diabète....) et ses complications (en particulier les coronaropathies) fréquemment associés au CHC et sources possibles de difficultés dans la prise en charge

#### **PERFORMANCE STATUS DE L'OMS**

| Activité   | Score |
|--|-------|
| Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie  | 0     |
| Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail                                | 1     |
| Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps | 2     |
| Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps                           | 3     |
| Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence                                    | 4     |

### **Classifications Pronostiques :**

#### **Classification BCLC**

## Stades BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer)

| STADE               |    | OMS | Morphologie tumorale            | Fonction hépatique      |
|---------------------|----|-----|---------------------------------|-------------------------|
| Stades précoces     | A1 | 0   | Unique, <5 cm                   | Pas d'HTP, bili N       |
|                     | A2 | 0   | Unique, <5 cm                   | HTP, bili N             |
|                     | A3 | 0   | Unique, <5 cm                   | HTP, hyperbilirubinémie |
|                     | A4 | 0   | 3 lésions, <3 cm                | Child-Pugh A-B          |
| Stade intermédiaire | B  | 0   | Multinodulaire                  | Child-Pugh A-B          |
| Stade évolué        | C  | 1-2 | Invasion vasculaire, métastases | Child-Pugh A-B          |
| Stade terminal      | D  | 3-4 | Indifférente                    | Child-Pugh C            |

Stades A et B : tous les critères doivent être remplis ; Stades C et D : un seul critère suffit.

## VII. Traitement :

### A/Traitement a Visée curative :

#### • A.1 Transplantation Hépatique :

Traitement curatif de choix : traite la Tm et l'hépatopathie sous-jacente

Seul traitement curatif possible quand les fonctions hépatiques sont altérées

Indication consensuelle : critères de Milan

**Tumeur unique <5 cm ou 2 a 3 Tumeurs <3 cm**

Survie a 5ans : 63 a 80%                      taux de récidence : 4 a 20%

Traitement d'attente : chimioembolisation artérielle

#### • A.2 Résection Chirurgicale :

TRT de référence en cas de CHC sur foie non cirrhotique

TRT de 1ere intension du CHC au stade précoce :

Nodule **unique** <5 cm avec **cirrhose compensée** (Child A) et **sans HTP**

Le volume du foie restant doit être au moins 40% du V hépatique total pour éviter une défaillance hépatique

Si volume restant insuffisant, il faut hypertrophier les segments du foie restant par embolisation portale

Survie a 5ans sans récidence : 65%

#### • A.3 Traitement Percutané :

Alternative a la résection, CHC au stade précoce lorsque la chirurgie n'est pas envisageable

Radiofréquence (ablation thermique): TRT percutané de référence : meilleurs contrôle local et survie globale, moins de séances nécessaires

Tumeurs de petite taille **≤3 cm, quel que soit le degré d'HTP**

• **Contre-Indications :**

Tumeur sous capsulaire, au contact des gros vaisseaux, gros canaux biliaires ou organes creux.

**Paramètres A Prendre En Compte Pour La Décision Thérapeutique Entre Chirurgie et Destruction percutanée.**

Ces paramètres sont donnés à titre indicatif et aucun n'est exclusif pour la décision

|                              | Destruction percutanée   | Résection   |
|------------------------------|--|---|
| Nombre et taille des nodules | Nodule unique ≤ 3 cm<br>Ou<br>2 ou 3 nodules situés dans des zones éloignées | Nodule unique de 3 à 5 cm<br>Ou<br>2 ou 3 nodules situés dans le même segment |
| Localisation                 | Profonde   | Superficielle   |
| Fonction hépatique           | Bonne  | Excellente  |
| Hypertension portale         | Oui  | Non   |

**B/ Traitement palliatif :**

• **B.1 Chimioembolisation :**

Injection par voie trans artérielle d'un agent cytotoxique suivie d'une embolisation de l'artère nourricière de la Tm ☐ ischémie tumorale

La chimioTRT utilisée: doxorubicine ou cisplatine , émulsionnée avec un PC iodé huileux (lipiodol) suivie d'une embolisation avec particules résorbables ou non

TRT de 1ere ligne pour les stades intermédiaires :

**Patient en bon état général, fonction hépatique conservée (Child A) ayant une maladie multinodulaire mais sans extension extrahépatique et sans thrombose portale étendue**

Etudes récentes ont montré un gain en terme de survie globale.

• **B.2 Traitement Médical :**

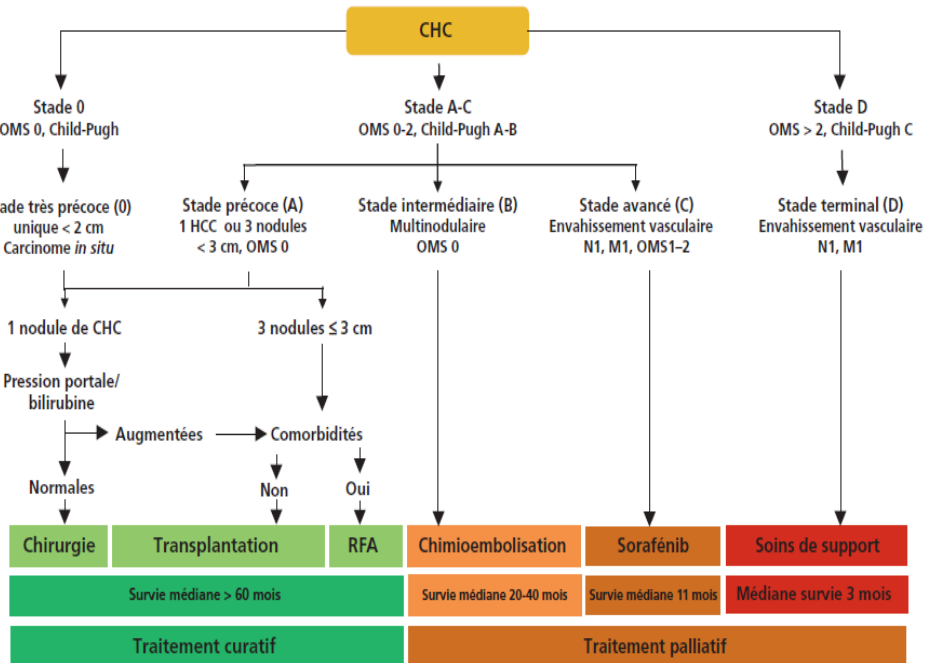
**Sorafénib** (Nexavar®)

Molécule (inhibiteurs de plusieurs thyrosine kinase) aux propriétés anti-prolifératives , proapoptotique et anti-angiogéniques

Seul traitement ayant montré un bénéfice en terme de survie globale au stade avancé

Malades en état général conservé (**OMS 0-2**), fonction hépatique conservée (**Child A**) avec une **maladie métastatique** et/ou un **envahissement vasculaire**

Effets secondaires : diarrhée, syndrome main-pied



**Forme anatomo-clinique particulière :**

**Carcinome fibrolamellaire :**

Forme rare

Adulte jeune (<50ans)

$\alpha$ FP normale

Histologie:

*Tissus tumoral fibreux +++*

*Tissus non tumoral est normal*

Évolution lente ☐ pronostic bon

**AUTRES TUMEURS PRIMITIVES DU FOIE**

**1. CHOLANGIOMYOCARCINOME :**

*Tissus d'origine:* Revêtement des canaux biliaires intra-hépatiques ☐ **Cholangiocytes**

*Fréquence:* 10% des cancers primitifs du foie

*État précancéreux:* Cholangite sclérosante primitive

Maladie de Caroli

$\alpha$ FP: normale

*Traitement curatif:* Chirurgie seule (stade précoce)

*Pronostic: Mauvais*

## **2. Angiosarcome :**

Tumeur vasculaire hépatique rare (2% tumeurs hépatiques malignes primitives)

Homme > 60ans

Exposition Facteurs carcinogènes 25% cas:

- chlorure de vinyle monomère (CVM)
- arsenic inorganique
- dioxyde de thorium (Thorotrast)
- stéroïdes anabolisants, radiation, oestrogènes, contraceptifs oraux

Evolution clinique rapide avec dissémination métastatique précoce : rate ++ péritoine, os, poumons

Mauvais pronostic, survie moyenne de 6 mois

Diagnostic histologique difficile, PBH théoriquement contre-indiquée.

TDM:

- Lésion(s) nodulaire(s) ou masse infiltrante
- Rehaussement progressif (lacs vasculaires)

Traitement: résection chirurgicale dans les cas localisés, thérapie anti-angiogénique, transplantation hépatique abandonnée.

## **3. Hémangio-endothéliome épithélioïde :**

**L'hémangio endothéliome épithélioïde du foie (HEE)** est une tumeur rare d'origine vasculaire de malignité intermédiaire se situant entre l'hémangiome bénin et l'angiosarcome et d'évolutivité variable. L'atteinte est souvent multinodulaire pouvant mimer des métastases d'une lésion primitive extra-hépatique et pouvant faire retarder le diagnostic.

Touche préférentiellement la femme jeune

Parfois métastatique au moment du diagnostique : poumons, ganglions, os.

Clinique aspécifique : Douleurs abdominales, ictère, hépatomégalie

FdR connus : exposition au chlorure de vinyle et certains contraceptifs oraux

TDM:

- Topographie périphérique avec rétraction capsulaire évocatrice
- Calcifications centrales possibles et évocatrices
- Atrophie foie tumoral/hypertrophie foie non tumoral

- Après injection, prise de contraste périphérique de la lésion hypodense prenant un aspect en cible ou en œil de bœuf
- Isodenses sur le temps tardif
- Parfois veine hépatique ou portale s'effilant et se terminant à la périphérie de la tumeur: "image en sucette" évocatrice

### **Cancers secondaires du foie :**

*Localisation hépatique de tumeur maligne primitive extra-hépatique.*

*Tumeurs primitives essentiellement du tractus digestif (estomac, vésicule, pancréas, côlon, sein, appareil génito-urinaire.)*

**Macroscopie :** Presque toujours lésions multinodulaires ou infiltration diffuse plus rarement solitaire et massive nécrose centrale souvent caractéristique

**Microscopie :** Reproduit en règle générale l'histologie de la tumeur initiale

**Circonstances de découverte :**

#### ***Tumeur primitive est connue***

*Les métastases hépatiques sont découvertes soit dans le cadre:*

- *Du bilan d'extension* □ *Métastases synchrones.*
- *De surveillance d'un cancer réséqué* □ *Métastases métachrones*
- *souvent asymptomatiques, découverte échographique*

#### ***Tumeur primitive n'est connue***

*Les métastases hépatiques révèlent la maladie:*

*Souvent symptomatique: Douleurs, Amaigrissement, HPM tumorale.*

### **Examens complémentaires :**

#### **Biologie :**

*Syndrome de cholestase anictérique + + + (PAL, GGT)*

#### **Imagerie : échographie/TDM**

*Une ou plusieurs tumeurs intra-hépatiques; la partie centrale de la tumeur peut être nécrosée (image en cocarde)*

#### **Traitement :**

Métastase hépatique n'est plus synonyme d'une tumeur non curable

#### **Traitement curatif possible**

Repose sur le traitement d'abord de la tumeur primitive puis des métastases hépatiques souvent en deux temps associé souvent un traitement adjuvant ou néo adjuvant.

#### **Traitement souvent palliatif**

Traitement symptomatique

**Conclusion :**

- le CHC tumeur hépatique primitive la plus fréquente ; constitue une des principales causes de décès chez le patient cirrhotique.
- Le dépistage systématique par échographie semestrielle chez les sujets ayant une cirrhose compensée, permet d'améliorer le pronostic.
- Le diagnostic repose sur la biopsie mais un diagnostic radiologique exclusif est possible chez le cirrhotique si la lésion est typique sur une imagerie injectée 3 temps.
- La PEC thérapeutique doit tenir compte de l'extension tumorale, des fonctions hépatiques et de l'état général du patient et doit au mieux être discutée au cours d'une RCP dédiée.



