

Faculté de médecine de Constantine

Module de gastroentérologie

Les tumeurs du foie

Pr. A .LAMARA

17 Novembre 2021

CANCERS DU FOIE

Ce chapitre englobe les cancers primitifs du foie essentiellement le carcinome hépatocellulaire (CHC), le cholangiocarcinome périphérique (CCP) et les tumeurs secondaires représentées essentiellement par les métastases hépatiques des cancers colorectaux (MHCCR).

I. Les cancers primitifs du foie

1. Introduction

Le carcinome hépatocellulaire ou « hépatocarcinome », représente la variété la plus fréquente des cancers primitifs du foie 80 à 90 %, se développe habituellement sur une cirrhose (75 à 80 % des cas), plus rarement sur une hépatopathie chronique non cirrhotique, exceptionnellement sur un foie sain. [1]

Le CHC représente actuellement la cause de décès chez les malades atteints de cirrhoses virales, Les patients des races asiatiques ont une survie plus élevée que ceux des races blanches [2].

Le carcinome fibrolamellaire survient à un âge moins avancé sur un foie sain, et son pronostic est un peu moins sévère.

La détection précoce permet un accès plus fréquent à un traitement à visée curative avec un rapport coût-efficacité très favorable [1].

1 . Épidémiologie

Le nombre de nouveaux cas annuels de CHC est supérieur à un million dans le monde.

L'incidence augmente avec l'âge, il s'agit de la cinquième tumeur maligne par ordre de fréquence chez l'homme, de la huitième chez la femme. [3]

La principale cause de l'hépatocarcinome est l'infection chronique par les virus de l'hépatite et le syndrome métabolique. La répartition géographique du CHC est fortement liée à celle des agents responsables des maladies chroniques du foie essentiellement les virus de l'hépatite B et le virus de l'hépatite C.

Plusieurs études récentes ont rapporté une forte augmentation de l'incidence du CHC en Afrique du nord [2-3] et en Europe. Le taux d'incidence du cancer primitif du foie a doublé au cours des deux dernières décades **"American Cancer Society"**.

Des facteurs chimiques ont aussi été associés à la survenue du CHC au premier rang l'alcool, mais aussi les nitrites, les hydrocarbures, les pesticides..

Parmi les autres facteurs étiologiques, et des causes congénitales comme l'hémochromatose, le déficit congénital en alpha 1 antitrypsine, les glycoséoses de type 1... [4]

2. Circonstances de découvertes

Le diagnostic du CHC est souvent tardif, habituellement envisagé après la découverte d'une lésion hépatique à l'échographie, ou à l'occasion de symptômes en cas de tumeur évoluée.

La preuve histologique doit être la référence pour le diagnostic de CHC, sauf en cas de contre-indication à ce geste percutané.

Le plus souvent les CHC de petites tailles sont asymptomatiques : intérêt de dépistage chez les personnes exposées à un risque plus élevé que la normale, cette détection précoce repose sur le dosage de l'alpha-foetoprotéine (AFP) dans le sérum et l'échographie répétée tous les six mois chez les patients atteints de cirrhose du foie, car seul le diagnostic précoce permet un traitement curatif par les techniques ablatives locales comme la radiofréquence.

Le diagnostic peut se faire lors d'un examen de dépistage ou lors de la réalisation d'une échographie ou d'une tomodensitométrie abdominale pour autres pathologies.

Les CHC de taille importante sont souvent symptomatiques, présentent des douleurs de l'hypochondre droit avec une irradiation dans l'épaule et /ou une masse de l'hypochondre droit. La fièvre est un symptôme fréquent, elle est expliquée par la nécrose centrale survenant dans une tumeur de taille importante.

La décompensation de la cirrhose sous-jacente : souvent la première manifestation du CHC (un ictère, une ascite, ou une encéphalopathie).

Le CHC peut également être diagnostiqué à l'occasion d'une hémorragie par rupture de varices œsophagiennes ou en rapport avec une cause gastrique.

L'hémorragie intra péritonéale par rupture tumorale est la complication la plus brutale et la plus grave.

Un ictère survient chez plus de 50% des patients (reflet d'une insuffisance hépatique souvent gravissime et au-delà de toute possibilité thérapeutique). Dans 10% des cas, il peut être dû à une obstruction biliaire par compression tumorale, une hémobilie, ou d'un bourgeon tumoral endo-biliaire.

Dans 5% des cas le CHC est responsable d'un syndrome paranéoplasique : hypoglycémie, hypercalcémie, hypercholestérolémie.

3. Examen complémentaires à visée diagnostique:

Chez les patients suspects d'être porteurs d'un CHC les examens complémentaires ont pour objectifs : la confirmation du diagnostic, le bilan d'extension de la maladie et l'évaluation de la valeur fonctionnelle hépatique résiduelle.

4. Confirmation du diagnostic:

Le diagnostic de CHC peut être fait sur l'histoire clinique, l'examen, l'imagerie et la biologie.

L'association d'une masse hépatique évoquant un CHC au scanner ou à l'IRM et d'un taux d'AFP supérieur à 500 nanogrammes par litre suffit pour poser le diagnostic de CHC et pour mettre en route un traitement. [2]

Chez un malade suivi pour cirrhose ou aux antécédents d'hépatite virale, devant une lésion suspecte hépatique à l'examen radiologique même en l'absence d'augmentation du taux sérique de l'AFP, il faut penser au CHC et discuter de l'intérêt d'une biopsie à l'aiguille ou d'une ponction cytologique.

5. Imagerie du CHC

L'imagerie va être utilisée pour

- La détection des nodules
- Apprécier leurs caractères
- Le bilan d'extension
- Le traitement et le suivi évolutif

Un élément important en imagerie hépatique représenté par le contraste entre la tumeur et le foie, la qualité du contraste dépend de la qualité de l'imagerie, du type de CHC, et l'environnement hépatique, les lésions de petites tailles sont souvent homogènes.

Le scanner hélicoïdal et l'IRM avec triple acquisition artérielle, parenchymateuse et portale sont les deux examens de référence ; le signe le plus évocateur de CHC est l'existence

d'un nodule hypervascularisé au temps artériel précoce avec wash-out :

hypodensité ou hypointensité à la phase portale ou à la phase tardive au parenchyme non-tumoral [3]

Opacification rapide et précoce du nodule par l'intermédiaire de l'artère hépatique « **artérielle tardive** » ou « **portale précoce** » puis rapidement le foie non tumoral va prendre massivement le contraste par l'apport portal « **phase portale** »

L'imagerie permet aussi de faire le bilan d'extension dans le foie et en extra-hépatique.

6. L'intérêt de la ponction -biopsie hépatique est certain pour évaluer l'état histologique du foie (3).

Recherche d'hépatopathies chroniques

Déterminer le grade d'activité nécrotico-inflammatoire
Le grade de la fibrose

Risques et limites d'une biopsie hépatique:

Risque d'essaimage tumoral sur le trajet de ponction

Majoration du risque hémorragique intra-hépatique ou intrapéritonéale

N'est pas toujours contributive

Parfois inutile (imagerie moderne)

La biopsie doit être systématiquement discutée

Lésions nodulaires dont la taille se situe entre 1 et 2 cm CHC sur foie sain.

La biopsie est également utile pour l'évaluation pronostique dans la mesure où le grade de différenciation tumorale est un facteur pronostique du CHC [5]

7. Recommandations

En pratique, une biopsie « négative » n'élimine pas le diagnostic de CHC. En cas de biopsie négative d'un nodule suspect, une deuxième biopsie doit être envisagée. Après deux biopsies négatives les malades doivent être suivis par échographie et/ou scanner ou IRM tous les 3 à 6 mois jusqu'à ce que le nodule disparaisse, augmente de taille ou remplisse les critères.

Contrairement aux autres tumeurs solides, pour lesquelles la décision thérapeutique est prise en fonction de la classification TNM, il n'y a pas de classification pronostique consensuelle pour le CHC.

En pratique, la proposition thérapeutique doit être élaborée en RCP en fonction de l'extension tumorale, l'état du foie sous-jacent et l'état général du patient.[1]

L'examen clinique et l'AFP, l'IRM abdominale + scanner thoracique ou scanner thoraco-abdominal (avec injection de produit de contraste), afin de préciser la morphologie tumorale (localisation, nombre et taille des lésions, présence d'une capsule et/ou de tumeurs «filles», la vascularisation portale et sus-hépatique, l'existence d'adénopathies ou de métastases viscérales (poumons, os, surrénales...), et le retentissement sur les voies biliaires.

Le scanner permet le calcul des volumes hépatiques. Aucun examen d'imagerie ne détecte les CHC de très petite taille, fréquemment associés aux tumeurs visibles.

Recherche d'autres localisations par un scanner cérébral et scintigraphie osseuse [1]

8. Formes particulières :

Trois formes méritent d'être individualisées :

1. Le CHC encapsulé : de 3 à 5 cm de diamètre, de croissance lente, entouré d'une capsule, sans envahissement vasculaire, peu manié.

2. Le carcinome fibrolamellaire : il est très rare, touche les sujets jeunes, croît lentement, n'envahit pas les veines. Il a un aspect macroscopique particulier : tumeur compacte,

blanchâtre, ferme, lobulée, bien limitée sans être encapsulée, et souvent centrée par une étoile fibreuse (ce qui a fait suggérer à certains qu'il s'agirait de la forme maligne de l'hyperplasie nodulaire focale).

3. Le CHC pédiculé

8. Traitement

Les traitements locaux

- **L'A1coolisation :**
L'injection d'alcool absolu dans la tumeur entraîne une nécrose de coagulation, les meilleures indications de cette technique sont les tumeurs nodulaires bien limitées.
- **La radiofréquence :** utilise des électrodes placées dans le centre de la tumeur reliées à un générateur qui transforme le courant électrique alternatif de 90Hz en onde radiofréquence entraînant une véritable cuisson de la tumeur.
- **La cryothérapie**

Le traitement intraartériel

- La chimioembolisation : consiste au cathétérisme de l'artère hépatique par abord trans-iliaque et l'injection de drogues antimitotiques.
- Injection de Lipiodol : lipiodol marqué à l'iode 131.

Traitements médicaux:

Chimiothérapie systémique
Traitement anti-angiogénique.

Indications du traitement chirurgical [2-3]

Elle n'est indiquée que chez les patients atteints de CHC sur cirrhose, chez qui elle est considérée comme le traitement « idéal » car ayant l'avantage de traiter la tumeur et sa cause. L'indication consensuelle est le CHC strictement localisé au foie, soit unique et mesurant moins de 5 cm de diamètre, soit sous forme de 2 ou 3 nodules ne dépassant pas 3 cm de diamètre, en l'absence de thrombose vasculaire portale ou sus-hépatique, y compris segmentaire (critères de Milan « petit CHC »).

La tumorectomie peut être faite chez des malades en attente d'une transplantation

L'hépatectomie peut être utilisée comme traitement exclusif, chez des patients ayant une fonction hépatique préservée, doit respecter les conditions carcinologiques : résection anatomique avec des marges de sécurité de 2cm.

9. Conclusions :

L'incidence du CHC ne cesse d'augmenter, le dépistage chez les populations à risque doit permettre de diagnostiquer des tumeurs au stade précoce accessibles au traitement curatif.

La transplantation hépatique reste le meilleur traitement des formes limitées.

Cholangiocarcinome périphérique ou intrahépatique (CCI)

Les cholangiocarcinomes (3% de l'ensemble des cancers digestifs}Le CCI est une tumeur maligne des voies biliaires intra- hépatiques , après le CHC la tumeur primitive la plus fréquente, ces deux formes histologiques peuvent former une lésion mixte appelée hépatocholangiocarcinome.

Le CCI est plus rare est survient souvent sur foie sain, il est de très mauvais pronostic.

Le CCI est plus volumineux, et ne possède pas en règle générale de capsule ce qui explique le mode infiltrant avec envahissement vasculaire.[7]

Le cholangiocarcinome intrahépatique affecte particulièrement les sujets de plus de 65 ans. Certains facteurs de risques seraient plus volontiers associés aux cholangiocarcinomes périphériques comme la cholangite sclérosante primitive, la lithiase intrahépatique, les infections parasitaires, les anomalies de la jonction bilio-pancréatique, la cirrhose, en particulier les infections virales par les VHB et VHC. D'autres facteurs ont été plus rarement évoqués : La surcharge en fer liée à l'hémochromatose, le diabète et les syndromes dysmétaboliques sont associés à une majoration du risque de cholangiocarcinome.

Plusieurs substances chimiques toxiques ont été associées au cholangiocarcinome. Il s'agit d'agents toxiques de l'ADN comme le thiorast, la dioxine et les nitrosamines, l'alcool et le tabac.

Diagnostic

Le diagnostic de CCI est souvent tardif fait à un stade avancé, seule la surveillance régulière des hépatopathies chroniques permet d'identifier les tumeurs asymptomatiques. Les signes généraux, malaise, perte de poids, douleurs abdominales sont peu spécifiques. Il est rare qu'on trouve une ascite ou des signes d'hypertension portale à l'exception de l'ictère qui témoigne d'une infiltration massive ou d'une tumeur juxta hilare.

Les marqueurs tumoraux peuvent orienter le diagnostic, en particulier s'il existe une augmentation conjointe du CA19-9 et du l'ACE. Le taux de l'alphafoetoprotéine est normal.

Sur le plan radiologique, il s'agit souvent d'une image nodulaire à l'échographie, et mal limitée à la TOM et à bords irréguliers, souvent associée à des nodules satellites, et à des adénopathies profondes, hypo-intense en T1 et T2 L'IRM. [7]

Sur le plan histologique, il s'agit d'un adénocarcinome tubulaire peu différencié.

Sur le plan thérapeutique il est à noter que le CCI est une tumeur très agressive de très mauvais pronostic, la décision thérapeutique doit être discutée cas par cas en fonction de la localisation de la tumeur, de la présence ou non de lésions satellites, et de l'état du malade, le traitement associe en général une résection chirurgicale et une chimiothérapie.

Autres tumeurs

Carcinome fibrolamellaire: rare, atteint plutôt la femme

Hépatoblastome : enfant, hépatocytes fœtaux

Angiosarcome : thiorast, chlorure de Vinyle, stéroïdes , androgènes

Diagnostic d'une tumeur secondaire du foie

On définit par cancer métastatique tous les cancers avec des localisations secondaires avérées au moment du diagnostic (métastases synchrones) ou au cours du suivi. Le foie est le site le plus fréquent des localisations secondaires des cancers colorectaux et des tumeurs neuroendocrines.

Des métastases hépatiques peuvent survenir lors de l'évolution de la plupart des tumeurs solides. Elles représentent parfois le seul site métastatique ou la seule cause menaçant la survie du patient. Cette situation peut se rencontrer pour tous les types histologiques, elle est cependant plus fréquente pour les cancers colorectaux, les mélanomes et les tumeurs neuroendocrines. [8 ;9]

Le foie est le site métastatique de prédilection des tumeurs du tube digestif. Cela s'explique par le drainage veineux port prédominant des organes digestifs. **o,1,**

Pour d'autres tumeurs, comme par exemple les mélanomes, l'atteinte métastatique hépatique quasi-exclusive se fait par voie artérielle.

Métastases hépatiques des cancers colorectaux

Le cancer colorectal est la seconde cause de mortalité par cancer en Europe. Sur plus de 400000 nouveaux cas annuels, 15 à 20

% sont métastatiques au moment du diagnostic (métastases synchrones) et 45% développeront des métastases hépatiques (métachrones)

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique ces dernières années a principalement porté sur l'amélioration des protocoles de chimiothérapie et sur les progrès réalisés dans le domaine de la prise en charge thérapeutique des patients porteurs de métastases hépatiques des cancers colorectaux, du fait des progrès techniques et d'une prise en charge périopératoire

Chez les patients suspects de métastases hépatiques d'un cancer colorectal, qu'elles se révèlent après le traitement du cancer initial (**MHM**) ou au moment de sa découverte (**MHS**),

le bilan pré thérapeutique débute par un examen clinique complet qui doit inclure une exploration des aires ganglionnaires et un toucher rectal. (8-10]

A la recherche d'une carcinose péritonéale, d'un envahissement pelvien, et /ou des adénopathies métastatiques. L'évaluation de l'état général et des antécédents personnels du patient permet d'envisager ou non la mise en place des options thérapeutiques. Cette évaluation conditionne la poursuite du bilan.

Bilan

La tomodensitométrie (TOM) hélicoïdale avec la réalisation de plusieurs temps vasculaires (artériel, portal et tardif) elle permet :

La détection et la caractérisation des lésions hépatiques. Evaluation du volume du futur foie restant. (volumétrie) L'exploration de la totalité de l'abdomen et du pelvis à la recherche d'autres localisations métastatiques

Scanner thoracique hélicoïdal

Recherche d'éventuelles métastases pulmonaires L'imagerie par

résonance magnétique (**IRM**)

La tomographie par émission de positron (**F-18 FDG PET Scan**)

Le dosage du taux d'antigène carcino-embryonnaire (ACE) : Peut-être utile à l'évaluation de la réponse thérapeutique.

La Coloscopie, cette exploration est à faire pour rechercher une récurrence intra-luminale

Traitement

La prise en charge des MHCCR est pluridisciplinaire, le choix de la hiérarchie des différents modes thérapeutiques est fonction de la stratégie thérapeutique et de la catégorie des patients ayant MHCCR. Malgré le fait que la place de la chimiothérapie dans la prise en charge des métastases hépatiques des cancers colorectaux n'a pas cessé de croître ces dernières années

Ainsi que l'introduction de nouvelles techniques thérapeutiques (radiofréquence, :
:©, la résection chirurgicale reste le seul traitement à

visée curative, cette chirurgie peut être rendue possible par l'association des autres armes thérapeutiques : chimiothérapie, embolisation portale ,

La résection chirurgicale ne doit pas être envisagée si elle n'est pas carcinologique.

Une métastase est résécable si l'hépatectomie enlève en totalité le tissu tumoral (résection R Zéro).[8-10]

En cas de métastases considérées non résécables, la place est laissée à la chimiothérapie afin de tenter d'obtenir une réponse et de réaliser une résection secondaire.

Il faut déterminer si les MH sont résécables avec une hépatectomie mineure ou majeure voire complexe, si la chirurgie hépatique peut être réalisée en 1 temps, si une embolisation portale devra être envisagée. Il faudra aussi préciser si les métastases risquent de devenir non résécables en cas de progression ou si elles risquent de disparaître en cas de très bonne réponse, et dans ce dernier cas si cela risque de modifier la résection hépatique.

Quand il s'agit d'une résection hépatique majeure elle doit être précédée par des traitements spécifiques (embolisation portale préopératoire), pour atrophier le foie malade afin de ne pas avoir de conséquences fonctionnelles liées à l'insuffisance hépatique secondaire.

En cas de métastases (synchrones), il est possible de pratiquer l'exérèse hépatique dans le même temps opératoire que la tumeur primitive.

Place de la chimiothérapie adjuvante et néo-adjuvante:

Le risque de récurrence hépatique et extra hépatique, après résection chirurgicale complète de métastases hépatiques est élevé (50 à 75% de récurrence à 5 ans dont près de la moitié au niveau du foie).

Chimiothérapie adjuvante ou post-hépatectomie Chimiothérapie néo-

adjuvante ou pré hépatectomie Chimiothérapie palliative

Métastases ne sont pas réséquées, une chimiothérapie

TRAITEMENTS PAR DESTRUCTION LOCALE

(radio-fréquence, laser, micro-onde, cryothérapie).

Conclusion

Une discussion pluridisciplinaire pour chaque patient doit permettre de mettre en place une stratégie thérapeutique adaptée à chacun d'eux. Elle peut utiliser de manière combinée ou

séquentielle la chimiothérapie d'induction, la destruction focalisée des métastases hépatiques , l'embolisation portale préopératoire et la chirurgie de résection hépatique.

Métastases hépatiques des tumeurs neuroendocrines

Les tumeurs endocrines représentent moins de 1 % des tumeurs malignes. La majorité de ces tumeurs est développée aux dépens du tube digestif (TED). Le diagnostic est souvent tardif

Le Diagnostic, le pronostic et le traitement reposent sur labiologie et l'imagerie. L'élévation du 5-HIAA (acide 5-hydroxyindolacétique) urinaire ou de la sérotonine sanguine signe la présence d'une tumeur endocrine.

La résection totale des métastases hépatiques doit être envisagée à chaque fois qu'elle est possible.

Une chimiothérapie systémique ou une chimio-embolisation hépatique (lorsque le foie est le siège exclusif ou principal des lésions secondaires) seront discutées.

Les tumeurs endocrines gastro-intestinales constituent un groupe hétérogène de tumeurs dont les caractéristiques cliniques, les propriétés sécrétoires et fonctionnelles et l'évolution varient en fonction de leur site initial de développement dans le tube digestif.

Métastases hépatiques de cancers non colorectaux non endocrines :[10].

1. Métastases hépatiques des cancers du tube digestif en dehors du colon et rectum

 Œsophage

 Estomac

 Duodénum Grêle

2. Métastases hépatiques des cancers bilio-pancréatiques

3. Métastases hépatiques du cancer du sein

4. Métastases hépatiques des cancers gynécologiques

5. Métastases hépatiques des cancers urologiques

6. Métastases hépatiques des Mélanomes

7. Métastases hépatiques des cancers ORL

8. Métastases hépatiques des cancers de la thyroïde.

9. Métastases hépatiques des cancers du poumon.

10. Métastases hépatiques des cancers des sarcomes

11. Métastases hépatiques des tumeurs stromales.