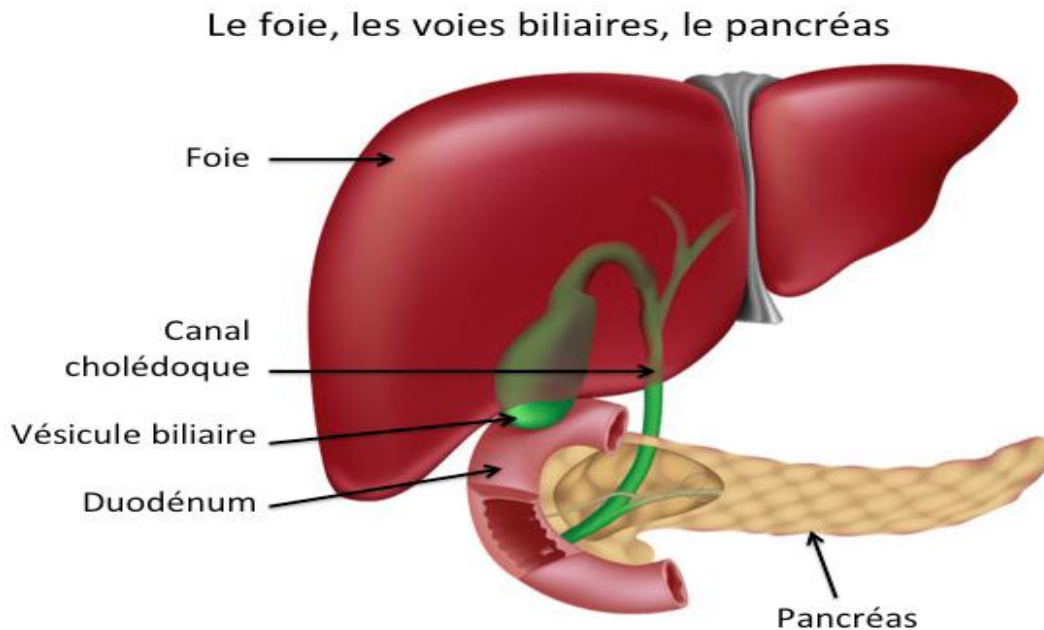


Cancer du foie

Pr A.Bedjaoui
2017-2018



INTRODUCTION

- Le foie, la plus grande glande dans l'organisme, a un rôle essentiel dans l'équilibre vital.
- Parmi ses nombreuses fonctions:
 - Entreposage de vitamines et d'éléments nutritifs, -Synthèse des protéines indispensables à la coagulation sanguine.
 - Sécrétion de la bile pour la digestion. -Contribue aussi à la décomposition et à la filtration des toxines présentes dans le sang.

On distingue deux types de cancer du foie :

- **le cancer primitif** apparaît d'abord dans le foie et peut se propager vers d'autres organes. Le carcinome hépatocellulaire est le cancer primitif du foie le plus fréquent;
- **le cancer métastatique** du foie est un cancer qui a pris naissance dans une autre partie du corps et s'est ensuite propagé au foie. Les cellules cancéreuses provenant d'un autre organe peuvent facilement atteindre le foie par le flux sanguin, étant donné le rôle de filtre du foie. Les premiers sites de ces cancers sont habituellement le côlon, le pancréas, l'estomac, les seins ou les poumons.

· **Cancers primitifs du foie**

- Carcinome hépatocellulaire : survient le plus souvent sur un terrain de cirrhose d'étiologie diverse : alcool, hépatite B, hépatite C, hémochromatose. En Afrique et en Asie du Sud-Est, l'incidence élevée du Carcinome hépatocellulaire est liée à la présence d'une toxine produite par un champignon dans l'alimentation, l'aflatoxine.
- Cholangiocarcinome, développé aux dépens des voies biliaires
- Carcinome fibrolamellaire : rare, atteint plutôt la femme
- Hépatoblastome : enfant, hépatocytes fœtaux
- Angiosarcome : Thorotrast (ancien produit de contraste radiologique), chlorure de vinyle, stéroïdes androgènes
- Hépatome : il s'agit d'en fait d'un terme générique pour les tumeurs bénignes du foie. Le terme d'hépatome malin correspond au Carcinome hépatocellulaire.

. Cancers secondaires

Du fait du drainage par la veine porte, le foie peut être le siège de métastase de cancers digestifs : estomac, duodénum, intestin grêle, côlon, rectum, pancréas. Dans le cas de métastases, les tumeurs sont souvent multiples, en *lâcher de ballons*. L'histologie permet de déterminer l'origine de ces métastases.

Epidémiologie

- . En général, le cancer du foie est diagnostiqué chez les personnes de plus de 60 ans.
- . Au Canada, le diagnostic de cancer du foie est posé chaque année pour 2 200 personnes environ.
- . 8000 le nombre de nouveaux cas chaque année en France et on constate que ce nombre augmente régulièrement depuis une vingtaine d'années.
- . L'Algérie est un pays de faible incidence.
- . Cette affection touche plus d'hommes que de femmes.

Causes

Les causes du cancer du foie sont encore inconnues, mais certains facteurs de risque ont été identifiés, notamment :

- Hépatite chronique B ou C;
- Cirrhose du foie (pouvant être causée par l'hépatite C ou l'ingestion de grandes quantités d'alcool pendant plusieurs années);
- Diabète sucré;
- Exposition à certaines toxines, comme certains types de champignons (les *aflatoxines*), le chlorure de vinyle, les stéroïdes anabolisants et l'arsenic;
- Hémochromatose (une affection caractérisée par l'absorption de trop de fer par l'organisme);
- Lésion hépatique de longue durée;
- Syndrome métabolique (une affection caractérisée par la présence de gras excédentaire dans la région abdominale, par des taux de sucre et cholestérol élevés dans le sang et par de l'hypertension artérielle);
- Tabagisme.

Symptômes et Complications

Le cancer du foie peut rester silencieux pendant assez longtemps avant que des signes d'anomalies ne surviennent. La plupart des symptômes ci-après résultent des dégâts subis par le foie :

- . Une ascite – une accumulation de liquide dans la région du foie et des intestins;
- . Un ictère – le jaunissement de la peau et du blanc des yeux;
- . Une fièvre;
- . L'asthénie;
- . La faiblesse;
- . Des nausées;
- . Une douleur abdominale;
- . Une anorexie;
- . Un amaigrissement chiffré;
- . Une confusion;
- . Une douleur au dos, dans l'abdomen ou autour de l'omoplate droite;
- . Présence d'une masse dure sous la cage thoracique;
- . Une urine foncée;
- . Des selles grises;
- . Une hémorragie interne.

Diagnostic

- **Antécédents médicaux avant de procéder à un examen physique.**
- Examens Complémentaires:
 - Ex.biologiques: pour connaître les taux d'enzymes hépatiques et de certains marqueurs tumoraux : L'AFP (alpha-foetoprotéine) est un marqueur tumoral du foie, c'est-à-dire une molécule présente dans le flux sanguin et dont le dosage permet un dépistage du cancer et un suivi de l'efficacité du traitement. Le taux sanguin de l'AFP peut être augmenté en cas de cancer du foie, mais pas toujours systématiquement.
Le dosage de l'alpha-foetoprotéine (AFP) est un examen important permettant de contribuer au diagnostic de cancer primitif du foie : il augmente en effet dans 90% des cas. Il arrive, dans de rares cas que le taux d'AFP ne soit pas augmenté. L'AFP est également augmentée dans d'autres maladies comme par exemple au cours des hépatites virales ou des cancers de l'appareil digestif. ;
 - Echographie abdominale pour vérifier la taille du foie et rechercher des tumeurs ou des anomalies;
 - Une *imagerie par résonance magnétique* (IRM) de l'abdomen;
 - Une *tomodensitométrie* de l'abdomen;
 - Une *laparoscopie* –sert à visualiser le foie et les organes avoisinants;
 - Une *biopsie* – qui consiste à prélever, à l'aide du laparoscope, un petit morceau de tissu du foie pour l'examiner au microscope;
 - Une *angiographie* –examen radiologique où l'on injecte une substance de contraste pour pouvoir suivre sa progression dans le foie et examiner le réseau vasculaire;
 - une radiographie pulmonaire – recherche de métastases.
 - Scanner cérébral

Bilan d'extension

- **Une fois le diagnostic de cancer confirmé, on doit déterminer le stade du cancer ou classifier le cancer pour pouvoir recommander le traitement approprié.**
 - **Pour ce faire, on utilise le système de classification TNM :**
 - **T** – décrit la taille de la tumeur et le degré de propagation aux tissus avoisinants, allant de T1 à T4, où T1 est la plus petite dimension. TX correspond à une tumeur qui n'est pas assez visible pour permettre une classification.
 - **N** – indique si le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques. N1 signifie qu'il y a eu propagation et NX, qu'on ne peut évaluer l'atteinte ganglionnaire.
 - **M** – indique si le cancer s'est propagé à d'autres organes du corps. M0 révèle l'absence de métastases, M1 signifie qu'il y a eu des métastases et MX, que les métastases ne peuvent être évaluées.
 - Il existe un autre système de classification :
 - **localisé résécable** : le cancer est limité à un nombre restreint de sites à l'intérieur du foie et comme il ne s'est pas propagé, il est possible de l'enlever (généralement tumeurs T1-T2, N0, M0);
 - **localisé, non résécable** : le cancer est encore limité à une partie du foie, mais ne peut être complètement enlevé par chirurgie;
 - **avancé** : le cancer a envahi l'ensemble du foie et a peut-être atteint d'autres parties de l'organisme;
 - **récurrent** : le cancer est réapparu un certain temps après le traitement.
- Certains établissements utilisent d'autres classifications pour aider à établir un pronostic global et déterminer la capacité de la personne à subir l'intervention chirurgicale.

Traitement et Prévention

- **Pour combattre le cancer du foie, comme la plupart des cancers, on dispose de 3 formes de traitement : la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie.** Les traitements peuvent être donnés séparément ou en combinaison.
- **Dans le cas d'un cancer localisé résécable** (T petit, N0, M0), le traitement est habituellement la chirurgie. On enlève alors la tumeur et peut-être certains tissus avoisinants (hepatectomie partielle). Le foie est un organe unique en son genre, qui peut régénérer ses cellules et continuer à fonctionner comme avant. Les médecins peuvent offrir des traitements de chimiothérapie après l'intervention chirurgicale pour tuer les cellules cancéreuses qui pourraient subsister. Les ablations rentrent aussi dans cette catégorie. Ces opérations consistent à détruire les cellules cancéreuses au moyen de la *cryochirurgie* ou de l'alcoolisation (*ablation à l'éthanol*). Dans la cryochirurgie, le chirurgien utilise une sonde en métal (cryosonde) pour geler les cellules cancéreuses. Il pratique une petite incision et introduit la cryosonde à la pointe de laquelle circule de l'azote liquide qui permet de geler les cellules ciblées. Dans l'alcoolisation, le chirurgien injecte de l'alcool directement dans la tumeur, soit à travers la peau, soit au cours d'une opération.
- La résection complète du foie est impossible en raison de son rôle essentiel. Autrefois, on ne pouvait envisager une greffe du foie pour les personnes atteintes de cancer du foie; à l'heure actuelle cependant, les chirurgiens découvrent que certaines personnes dont le cancer est encore à ses débuts peuvent bénéficier d'une greffe du foie. Après une greffe réussie et des soins médicaux appropriés, le receveur peut continuer à vivre une vie normale en bonne santé.
- **Dans le cas d'un cancer localisé non résécable** (T plus élevé, N0, M0), la localisation de la tumeur ne permet pas une résection chirurgicale. La tumeur peut se trouver dans une région très délicate du foie ou elle a envahi une importante partie de l'organe. Les options thérapeutiques sont alors la cryochirurgie, la chimiothérapie, la thérapie ciblée (utilisation de médicament pour réduire l'approvisionnement en sang de la tumeur et bloquer la croissance et la propagation de la tumeur), la greffe hépatique, la radiothérapie, l'ablation par radiofréquence ou l'injection d'alcool directement dans la tumeur.

chimiothérapie

- on a recours à des médicaments pour tuer les cellules cancéreuses. Les médicaments sont habituellement administrés en I.V., mais certains d'eux sont maintenant disponibles en comprimés à prendre par voie orale. Dans le cadre du cancer du foie, on se heurte à un obstacle : de nombreux médicaments sont métabolisés (décomposés) par le foie, de sorte que les options sont ainsi plutôt limitées.
- Comme les médicaments chimiothérapeutiques circulent dans tout l'organisme, leurs effets secondaires sont généralisés, bien que temporaires :
 - une chute des cheveux;
 - une diarrhée;
 - un essoufflement;
 - de la fatigue;
 - des frissons;
 - des lésions dans la bouche;
 - des nausées et des vomissements;
 - une toux.
- La *perfusion de l'artère hépatique*, une autre forme de chimiothérapie, permet d'administrer les

médicaments directement au foie. On installe sous la peau une petite pompe qui achemine les médicaments directement à l'artère hépatique. Ce type de traitement réduit les effets secondaires, car les médicaments sont libérés de manière plus ciblée et leur effet n'est pas ressenti par tout l'organisme. Les recherches n'ont pas montré que ce traitement améliore l'issue de la maladie, mais il semble améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'un cancer du foie.

- La *chimioembolisation* peut être envisagée en présence d'une tumeur non résécable. On injecte des substances chimiothérapeutiques dans les vaisseaux sanguins qui nourrissent les tumeurs, afin de les bloquer. Les cellules cancéreuses meurent, faute d'approvisionnement.

La radiothérapie

- Traitement externe qui consiste à diriger des rayons X directement sur les tumeurs pour détruire les cellules cancéreuses et réduire le volume des tumeurs. Dans certains cas, la radiothérapie est administrée avant la chirurgie afin de réduire le volume des tumeurs et en faciliter la résection. On n'utilise pas très souvent la radiothérapie dans le traitement du cancer du foie, car les tumeurs ont tendance à ne pas y répondre et le foie lui-même est très sensible aux effets du traitement.
- Les personnes traitées par radiothérapie, pourraient observer plusieurs effets secondaires, parmi lesquels :
 - une diarrhée;
 - de la fatigue;
 - des nausées et des vomissements;
 - une perte de l'appétit;
 - une rougeur et une sécheresse de la peau au point d'irradiation.
- Il est plus difficile de traiter le cancer du foie à un stade avancé (N1 et/ou M1), à cause de sa propagation aux autres parties du corps. La chimiothérapie et la radiothérapie pourraient constituer des options. Les médicaments utilisés pour le « traitement ciblé » comme le sorafénib, peuvent aider certains patients à vivre plus longtemps.
- Le traitement du cancer du foie récurrent dépend de ce qui a été fait antérieurement et du stade du cancer.
- **On ne peut pas prévenir le cancer du foie, mais une bonne compréhension des facteurs de risque permettrait de le découvrir dès les premiers stades.** Les personnes présentant un risque élevé, comme celles qui sont atteintes d'hépatite ou de cirrhose, devraient se soumettre à un dépistage périodique à l'aide d'échographies ou d'analyses sanguines. Ces examens révèlent le taux des enzymes hépatiques qui renseignent les médecins sur le fonctionnement du foie.

Traitements-Indications

Le choix du traitement d'un cancer du foie est orienté selon les données recueillies au cours des examens de diagnostic et du bilan d'extension : ainsi interviennent les caractéristiques et localisations du ou des nodules cancéreux, leur éventuelle extension à d'autres organes (présence de métastases), l'état du reste du foie (cirrhose, hypertension portale) et enfin l'état général du malade.

- Lorsqu'ils sont diagnostiqués à un stade précoce, les cancers du foie peuvent être traités par chirurgie (greffe de foie ou ablation de la tumeur) ou détruits in situ (radiofréquence). Lorsque le cancer est plus évolué, les traitements utilisés sont la chimiothérapie et les thérapies ciblées.

La transplantation est le traitement le plus efficace car il traite à la fois le cancer et la cirrhose. Elle consiste à retirer la totalité du foie pour le remplacer par un organe sain (complet ou partiel) prélevé chez un donneur anonyme.

C'est une opération lourde qui nécessite une préparation rigoureuse et qui demande ensuite un traitement médicamenteux à vie.

Réalisable chez les sujets de moins de 65 ans et dont l'état général n'est pas trop altéré (nodules de petite taille, score de Child-Pugh bas, pas de comorbidité sévère.

L'opération nécessite une parfaite coordination entre l'équipe en charge du prélèvement du greffon et celle en charge de la greffe. Elle a lieu sous anesthésie générale et dure entre 5 à 7 heures. Après retrait du foie malade, le greffon est mis en place et reconnecté au reste de l'organisme par les vaisseaux sanguins et les voies biliaires.

La chirurgie : hépatectomie partielle

- Lorsque la tumeur est diagnostiquée à un stade précoce et que sa localisation le permet, une chirurgie peut être proposée. L'opération consiste à retirer la partie du foie dans laquelle se trouve la tumeur.
- Retirer les nodules ou s'il doit élargir l'exérèse à un segment plus large, voire un lobe du foie (segmentectomie ou lobectomie).
- Peut être réalisée par celiochirurgie.

Le traitement par radiofréquence

- Le traitement par radiofréquence consiste à détruire la tumeur par de la chaleur délivrée in situ par une sonde.
- Cette méthode peu invasive est utilisée comme alternative à la chirurgie pour traiter des tumeurs de petites tailles, chez des patients dont l'état du foie n'est pas trop altéré.
- Un échauffement local important (55 degrés environ) qui entraîne la mort des cellules situées à proximité de l'électrode (échoguidé).

La chimioembolisation transartérielle

- La chimioembolisation est indiquée pour les patients qui présentent plusieurs foyers tumoraux et / ou volumineux et qui ne peuvent bénéficier ni d'une transplantation, ni d'une chirurgie, ni d'un traitement par radiofréquence.
- Par voie artérielle consiste à délivrer directement au niveau du site tumoral à la fois des médicaments de chimiothérapie (pour détruire les cellules cancéreuses) et un produit dit « d'embolisation » liquide (lipiodol) ou solide (microbilles) qui bloque la circulation sanguine alimentant la tumeur en oxygène et en nutriments.

Thérapie ciblée

- Les médicaments de thérapie ciblée sont des molécules antitumorales qui ont été développées pour bloquer des mécanismes spécifiques aux cellules, essentiels à leur développement ou à leur prolifération.
- Le seul médicament de thérapie ciblée aujourd'hui autorisé dans le traitement de l'hépatocarcinome est le sorafénib. Il est indiqué lorsque la sévérité de la maladie ne permet pas d'autres traitements ou lorsque les traitements précédents ont été inefficaces.
- Il bloque en particulier l'action du facteur dit « VEGF » (pour *vascular endothelium growth factor* ou facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) ; ce dernier favorise la création de vaisseaux sanguins qui alimentent la tumeur en oxygène et en nutriments nécessaires à sa croissance. En bloquant VEGF, le sorafénib freine ainsi le développement de la tumeur.

Pic

- 13% de survie à 5ans