

# Diagnostiquer une tumeur de foie primitive et secondaire (151)

Michel RIVOIRE (Département de Chirurgie, Centre Léon Bérard, Lyon)  
Décembre 2005 (mise à jour décembre 2005)

## 1. Diagnostic d'une tumeur primitive du foie

Le Carcinome hépatocellulaire (CHC) est la tumeur solide la plus fréquente dans le monde. Il est responsable de plus d'un million de morts par an. Son traitement est difficile, les résultats sont décevants. Il survient le plus souvent sur une cirrhose qui limite les options thérapeutiques et est responsable d'une forte morbidité.

Le CHC est trop souvent découvert à un stade tardif quand il devient symptomatique. Il échappe donc en règle générale à tout traitement à visée curative, et très souvent aucun traitement ne pourra être proposé.

### 1.1. Epidémiologie et étiologie

Le nombre de nouveaux cas annuels mondiaux de CHC est supérieur à un million. L'incidence augmente avec l'âge et est 4 à 8 fois supérieur chez l'homme par rapport à la femme. Ce cancer est associé de manière certaine avec les maladies hépatiques chroniques. Sa répartition mondiale calque celle de l'hépatite virale B c'est à dire l'Asie du sud-est et l'Afrique tropicale. Les pays où il existe une infection endémique par le virus de l'hépatite C, comme le Japon et l'Italie, présentent également un fort taux de CHC. Les études épidémiologiques ont clairement démontré le lien étiologique entre les infections par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C et le CHC.

Des facteurs chimiques ont aussi été associés à la survenue du CHC au premier rang desquels l'alcool, mais aussi les nitrites, les hydrocarbures, les pesticides... Parmi les autres facteurs étiologiques, il faut noter l'aflatoxine qui est produite par des champignons contaminant les arachides et autres graines, et des causes congénitales comme l'hémochromatose, le déficit congénital en alpha 1 antitrypsine, les glycogénoses de type 1...

### 1.2. Anatomie pathologique

Sur le plan macroscopique, en fonction des rapports avec le parenchyme hépatique de voisinage, on distingue des CHC à développement extra hépatique appendus à la surface du foie par un pied vasculaire, des CHC encapsulés qui repoussent en périphérie les structures vasculaires du foie de voisinage et les CHC infiltrants qui envahissent rapidement les structures vasculaires de voisinage. Cette classification a des implications sur le plan de l'aspect radiologique et sur le plan thérapeutique. Sur le plan microscopique, en fonction du degré de différenciation on distingue des CHC bien, moyennement ou peu différencié. Cette classification n'a pas de valeur pronostique. Il faut individualiser le CHC fibrolamellaire qui est toujours encapsulé. Il est de meilleur pronostic et survient chez des adultes jeunes ne présentant pas de cirrhose et ayant un taux d'alpha foetoprotéine (AFP) normal.

### 1.3. Circonstances de découvertes

Le foie est masqué par le rebord chondro-costal, seuls les CHC de taille importante peuvent être découverts à l'examen clinique. Par ailleurs, la réserve fonctionnelle hépatique est suffisante pour masquer pendant longtemps les perturbations biologiques produites par le CHC. Le plus souvent les CHC de petites tailles sont asymptomatiques. Ils peuvent être découverts lors d'examen de dépistage ou par hasard lors d'une échographie ou d'une tomodensitométrie abdominale.

La plupart des CHC découverts sur des signes cliniques sont de taille très importante. Le patient peut présenter des douleurs de l'hypochondre droit avec une irradiation dans l'épaule. L'examen clinique peut percevoir le bord antérieur du foie dur et irrégulier en raison de la tumeur et de la cirrhose associée.

Le patient peut présenter des signes généraux d'une affection cancéreuse évoluée à type d'asthénie, d'anorexie, et d'amaigrissement et de nausée. La fièvre est un symptôme fréquent. Elle est expliquée par la nécrose centrale survenant dans une tumeur de taille importante.

Très souvent la première manifestation du CHC est une décompensation de la cirrhose sous-jacente. Il peut s'agir d'un ictère, d'une ascite, ou d'une encéphalopathie. Elle est expliquée par l'augmentation de taille de la tumeur qui remplace le parenchyme cirrhotique ou l'obstruction d'une branche de la veine porte par un thrombus tumoral.

Le CHC peut également être diagnostiqué à l'occasion d'une hémorragie par rupture de varices oesophagiennes ou en rapport avec une cause gastrique (ulcère, gastrite hémorragique, envahissement direct par la tumeur).

La complication la plus brutale et la plus grave est la survenue d'une hémorragie intra-péritonéale par rupture tumorale. C'est une circonstance révélatrice du CHC chez 2 à 5% des patients. Le diagnostic est habituellement fait lors de l'intervention chirurgicale réalisée en urgence.

Un ictère survient chez plus de 50% des patients. Il est le 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. Ces situations doivent être reconnues car elles permettent de proposer au patient un traitement à visée palliative.

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

### 1.4. 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.

### *1.4.1. 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. La présence d'une cirrhose ou d'antécédents d'hépatite virale documentés par des sérologies virales positives sont des éléments importants.

Si une tumeur hépatique suspecte sur une échographie ou une tomodensitométrie est associée à un AFP sérique normal ou élevé de manière insuffisante pour pouvoir affirmer le diagnostic, il faut discuter de l'intérêt d'une biopsie à l'aiguille ou d'une ponction cytologique. La biopsie à l'aiguille permet de faire le diagnostic de CHC mais elle peut être responsable d'hémorragie, de rupture tumorale ou rarement de dissémination tumorale sur le trajet de ponction.

La biopsie à l'aiguille est recommandée en cas de doute diagnostique important pour une lésion qui serait opérable s'il s'agissait d'un CHC. Dans ce cas, il faut réaliser dans le même temps une biopsie du foie non tumoral pour diagnostiquer une éventuelle cirrhose et préciser sa gravité.

Si le patient n'est pas candidat à un geste chirurgical, mais pourrait bénéficier d'un traitement palliatif, on peut réaliser une ponction de la tumeur pour examen cytologique. Cet examen à une sensibilité égale à celle de la biopsie à l'aiguille pour le diagnostic de CHC.

Si aucun traitement palliatif n'est envisageable, la biopsie ou la ponction pour examen cytologique ne présentent pas d'intérêt pour le patient.

### *1.4.2. Détermination de l'extension de la maladie*

Il faut répondre à 2 questions :

- la tumeur est-elle limitée au foie ?
- l'extension intra-hépatique de la tumeur permet-elle d'envisager une résection chirurgicale ?

#### *1.4.2.1. Les sites métastatiques*

Les plus fréquents sont les poumons, le péritoine, les glandes surrénales, et les os. Il convient donc de réaliser de manière systématique une radiographie pulmonaire et un scanner thoracique et abdomino-pelvien. Si une intervention chirurgicale est envisagée ou s'il existe des douleurs osseuses il convient également de réaliser une scintigraphie osseuse. La découverte d'une extension extra-hépatique aggrave sévèrement le pronostic du patient et contre-indique tout geste de résection chirurgicale.

#### *1.4.2.2. L'étendue de l'atteinte hépatique*

Elle est habituellement déterminée par le scanner hépatique tri-phasique : images sans contraste, à la phase artérielle et à la phase portale. Le CHC apparaît généralement comme une tumeur hyper-vasculaire qui devient isodense au parenchyme de voisinage lors de la

phase portale. Parfois, il n'est visible que sur les images sans produit de contraste. Il faut déterminer le nombre et la localisation des tumeurs, rechercher une atteinte vasculaire et la présence d'un thrombus tumoral intra-porte. Si un tel envahissement est suspecté, on peut réaliser un écho-doppler couleur ou une imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM). Dans certains cas, on peut avoir recours à une artériographie avec injection de Lipiodol et TDM 10 à 15 jours plus tard. C'est un examen très sensible pour la détection des petits CHC, il est cependant de moins en moins pratiqué du fait de l'augmentation de la qualité des images TDM ou d'IRM.

### 1.4.3. Evaluation du patient

Evaluation de la valeur fonctionnelle hépatique résiduelle et de l'état général du patient

#### 1.4.3.1. L'état cardiaque et pulmonaire

Elle doit être soigneusement évaluée si une résection hépatique est envisagée, car il s'agit d'une chirurgie majeure.

#### 1.4.3.2. L'évaluation de la fonction hépatique

et des éventuelles complications de la cirrhose sont de première importance pour déterminer le traitement optimal pour chaque patient. Les suites d'une chirurgie de résection hépatique sont dépendantes de la capacité de régénération du foie. Cette capacité est fortement altérée en cas de cirrhose. Par ailleurs, la cirrhose et l'hypertension portale qui en résulte s'accompagnent d'une forte altération de la production des facteurs de coagulation et d'une fréquente thrombopénie. Ces éléments augmentent le risque d'hémorragie et d'insuffisance hépatique grave après une résection hépatique.

Le risque opératoire est proportionnel au degré de l'atteinte fonctionnelle hépatique. Celle-ci peut être appréciée en fonction de paramètres cliniques et biologiques qui sont regroupés pour calculer le score de Child-Pugh.

Paramètres	1 Point	2 Points	3 Points
Bilirubine ( $\mu\text{mol/l}$ )	<35	35-50	>50
Taux de prothrombine (%)	100-55	54-45	<45
Albumine (g/l)	>35	28-35	<28
Ascite	0	+	++
Encéphalopathie	0	+	++

Child-Pugh grade A: 5-6 points, cirrhose fonctionnellement bien compensée

Child-Pugh grade B: 7-9 points, cirrhose en voie de décompensation

Child-Pugh grade C, 10-15 points, cirrhose décompensée

### 1.5. Dépistage du CHC.

La taille de la tumeur est un facteur pronostic important. Les patients ayant un CHC de moins de 5 centimètre ont un risque d'autres localisations intra hépatiques et de thrombose portale faible. Par ailleurs, le pronostic et les traitements varient selon la taille de la tumeur.

Ces éléments justifient donc tout à fait la réalisation d'un dépistage. Dans les pays occidentaux où la prévalence de l'hépatite virale est faible, le dépistage doit être réservé aux patients connus porteurs d'une hépatite virale B ou C au stade chronique et à tous les patients cirrhotiques. Il peut être basé sur la réalisation d'une biologie hépatique et d'un dosage d'AFP tous les 3 mois, associés à une échographie hépatique tous les 6 mois.

## 2. Diagnostic d'une tumeur secondaire du foie

### 2.1. Epidémiologie- Anatomie pathologique

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 de la choroïde et les tumeurs neuro-endocrines.

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

Pour d'autres tumeurs, comme par exemple les mélanomes de la choroïde, l'atteinte métastatique hépatique quasi-exclusive se fait par voie artérielle. Les facteurs prédisposants cette atteinte hépatique sont encore inconnus.

Le pronostic des métastases hépatiques déclarées est en général très sombre, même en cas de traitement agressif. La médiane de survie des métastases hépatiques des mélanomes de la choroïde est de 2 à 7 mois, celle des métastases hépatiques des cancers colorectaux est de 12 à 24 mois.

### 2.2. Histoire naturelle des métastases hépatiques

L'histoire naturelle des métastases hépatiques est connue pour de nombreux types histologiques. Elle est dérivée d'études rétrospectives faites chez des patients n'ayant pas bénéficié des techniques d'imagerie moderne. La durée de survie est meilleure quand le diagnostic des métastases hépatiques résulte de l'utilisation d'examen modernes de bonne qualité comme la tomodensitométrie (TDM) tri-phasique, l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) avec produit de contraste ou, pour les patients atteints de tumeurs neuro-endocrines, la scintigraphie aux analogues de la somatostatine. Elle dépend du nombre de métastases, de l'importance de l'atteinte hépatique (pourcentage de remplacement hépatique par le tissu tumoral) et du taux de progression tumorale propre à chaque tumeur. Ceci explique, qu'en l'absence de traitement, la survie des patients porteurs de métastases hépatiques de cancers colorectaux peut varier de 2 à 58 mois avec une médiane aux alentours de 16 mois. Les résultats sont encore plus variables pour les métastases hépatiques des tumeurs neuro-endocrines où des survies de 5 voire 10 ans sont possibles.

### 2.3. Circonstances de découverte

Il est rare que la découverte des métastases hépatiques soit le premier signe de la maladie cancéreuse. Dans ce cas le signe d'appel clinique peut être par ordre de fréquence

décroissante une douleur de l'hypochondre droit associée à une hépatomégalie, une baisse de l'état général avec amaigrissement et asthénie, une augmentation de volume de l'abdomen avec ascite, un ictère par rétention, une insuffisance hépatique d'apparition progressive...

Plus souvent il s'agit de la découverte fortuite d'une altération biologique hépatique (élévation des phosphatases alcalines, des gamma GT, des transaminases ou altération de la coagulation...) ou d'une image hépatique anormale lors d'une échographie hépatique.

En fait dans la majorité des cas, la maladie métastatique hépatique est asymptomatique et elle est découverte lors du bilan d'extension initial d'une affection cancéreuse (métastases hépatiques synchrones) ou lors d'un examen réalisé dans le cadre du bilan de suivi systématique d'un cancer traité préalablement (métastases métachrones).

## 2.4. Diagnostic des métastases hépatiques

Devant l'une de ces circonstances de découvertes, les examens biologiques (enzymes hépatiques, bilan de coagulation, marqueurs tumoraux) n'ont aucune valeur diagnostic directe. Il convient donc de réaliser un bilan morphologique hépatique.

Le test diagnostique idéal pour une prise en charge optimale des patients suspects de métastases hépatiques devrait être capable de répondre aux questions suivantes :

- Y a-t-il des lésions hépatiques ?
- S'agit-il vraiment de métastases hépatiques ?
- Toutes les métastases hépatiques présentes sont-elles détectées ?
- Les métastases détectées sont-elles résécables ?

Les questions 1 et 3 correspondent aux capacités de détection du test diagnostique utilisé c'est à dire sa sensibilité. Pour répondre à la deuxième question le test devra être capable de distinguer les lésions hépatiques bénignes (kystes, angiomes, hyperplasie focale) des métastases hépatiques et de ne pas décrire à tort des lésions en réalité inexistantes, c'est sa spécificité.

## 2.5. L'imagerie

### 2.5.1. L'échographie trans-pariétale

L'échographie est la technique d'exploration morphologique la plus accessible pour rechercher les métastases hépatiques. Sa spécificité pour le diagnostic des métastases est excellente, comprise entre 85 et 95%. Mais, en raison de fréquentes difficultés techniques (fenêtre acoustique limitée, interposition colique, obésité) sa sensibilité n'est que de 39 à 68%. Elle est insuffisante pour la détection des métastases inférieures à 1 cm de diamètre. L'échographie est cependant un excellent test pour différencier les lésions hépatiques solides (métastases, angiomes, tumeurs hépatocytaires) des kystes biliaires simples. Dans cette fonction, elle est très utile et complémentaire de la TDM. L'écho-doppler peut aussi être utile pour préciser les rapports des lésions détectées avec les vaisseaux intra-hépatiques.

### *2.5.2. La tomодensitométrie (TDM)*

La tomодensitométrie est actuellement la technique d'imagerie la plus utilisée pour l'évaluation du foie chez des patients suspects de métastases hépatiques. Les évolutions techniques, et en particulier le développement des scanners hélicoïdaux, ont considérablement amélioré l'efficacité de la TDM pour la détection des lésions hépatiques. L'utilisation de produits de contraste iodés injectés par voie intra-veineuse est indispensable pour la réalisation d'une exploration correcte du parenchyme hépatique.

Avec la technologie hélicoïdale, il est possible d'explorer la totalité du foie en moins de 25 secondes, durant une apnée, et d'éliminer les problèmes d'artéfacts respiratoires. La sensibilité de la TDM pour la détection des métastases hépatiques est comprise entre 75 et 84 %. Les faux positifs sont dus à la présence d'images hépatiques correspondant à de fausses lésions (îlots de stéatose, dilatation biliaire intra-hépatique locale, mauvais remplissage vasculaire) ou à la détection de lésions bénignes (angiomes, kystes biliaires ou hyperplasies nodulaires focales) décrites à tort comme métastases. La spécificité de la TDM pour le diagnostic de métastases hépatiques est bonne, comprise entre 85 et 97%.

### *2.5.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM)*

L'IRM hépatique offre de nombreux avantages pour le diagnostic des métastases hépatiques. Le contraste spontané en pondération T2 entre les métastases et le reste du parenchyme, est élevé. Il s'agit d'une technique non irradiante. Les produits de contraste utilisés sont peu néphrotoxiques et moins allergisants que les produits de contraste iodés.

#### *2.5.3.1. IRM sans injection*

En l'absence d'injection de produit de contraste la sensibilité de l'IRM pour la détection des métastases hépatiques est comprise entre 44 et 80 % et la spécificité entre 82 et 95%.

#### *2.5.3.2. IRM avec injection de Gadolinium*

L'injection de gadolinium permet une meilleure caractérisation des lésions en IRM. Elle améliore peu la sensibilité de l'examen.

#### *2.5.3.3. IRM avec injection de produits de contraste spécifiques du foie*

Ces produits de contraste (ferumoxide mangafodipir) sont captés de manière spécifique par le tissu hépatique normal. Ils augmentent donc le contraste entre les lésions tumorales qui ne le captent pas et le parenchyme normal et améliorent la sensibilité de détection des lésions hépatiques de petite taille. Ils donnent également une très bonne caractérisation des lésions, permettant d'éliminer les tumeurs bénignes (hémangiome, kyste, hyperplasies nodulaires focales).



### **2.5.4. Hiérarchisation des examens**

Le plus souvent l'échographie, la TDM éventuellement complétée par une IRM suffisent à apporter le diagnostic de présomption de métastases hépatiques. Un élément fondamental est donnée par la confrontation d'examens morphologiques de bonne qualité réalisés à quelques mois (2 à 3 mois) d'intervalle, confirmant l'apparition d'une lésion hépatique suspecte ou son augmentation de taille. Le recours à une biopsie hépatique trans-pariétale guidée par échographie n'est indiquée que si l'imagerie, et en particulier l'IRM, ne suffit pas à la caractérisation d'une lésion hépatique.

## **2.6. Bilan d'extension des métastases hépatiques.**

Il dépend de la nature du cancer primitif responsable de la survenue des métastases hépatiques. Son importance sera plus grande si un traitement (éventuellement curatif) est envisagé. La situation la plus fréquente est celle des métastases hépatiques des cancers colorectaux.

### **2.6.1. Recherche d'une récurrence loco-régionale**

L'examen clinique (palpation abdominale et toucher rectal) permet parfois de suspecter la présence d'une récurrence pelvienne ou anastomotique basse. La colonoscopie est l'examen le plus sensible pour la détection de récurrence anastomotique intra-luminale ou pour la recherche d'un second cancer colique. Elle est par contre peu performante pour la recherche d'une récurrence loco-régionale extra-luminale d'un cancer du rectum. En cas de doute à l'examen clinique on peut demander une échographie endorectale éventuellement complétée par une biopsie.

La sensibilité de la TDM est faible pour le diagnostic de récurrence locale, ganglionnaire ou péritonéale. Mais elle permet une évaluation globale de l'ensemble de la cavité péritonéale à la recherche d'autres localisations métastatiques.

La radiographie du thorax a une sensibilité inférieure à la TDM thoracique pour la détection des métastases pulmonaires. Une TDM thoracique est recommandée si une résection hépatique est envisagée.

### **2.6.2. Les marqueurs tumoraux**

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) présente un intérêt dans la prise en charge des patients suspects de métastases hépatiques de cancer colorectal. Il n'a pas de valeur diagnostique. S'il est élevé, sa normalisation après traitement est un facteur de bon pronostic

### **2.6.3. Tomographie par émission de positons**

La tomographie par émission de positons (PET) utilise un analogue du glucose, le 18F-FDG, pour mettre en évidence les différences de métabolisme entre cellules malignes et cellules bénignes. C'est un examen en cours d'évaluation qui peut être utilisée dans le bilan pré thérapeutique des métastases hépatiques des cancers colorectaux pour différencier lésions



bénignes et lésions malignes, rechercher des récurrences tumorales locales ou d'autres sites métastatiques.

#### **2.6.4. Cas particulier**

Cas particulier du bilan d'extension des métastases hépatiques des tumeurs neuro-endocrines. En plus des examens morphologiques utilisés dans le bilan d'extension des cancers colorectaux il peut être intéressant de réaliser une scintigraphie aux analogues de la somatostatine et des dosages hormonaux (en fonction du type initial de la tumeur neuro-endocrine).

### **2.7. Diagnostic différentiel des métastases hépatiques**

Le diagnostic de métastases hépatiques est en règle générale facile en raison du contexte clinique et de l'apparition d'une lésion suspecte ou de son augmentation de taille sur les examens morphologiques itératifs. En cas de difficulté de caractérisation d'une image sur une TDM, l'échographie permet d'éliminer un kyste biliaire, l'IRM avec injection de produit de contraste permet de caractériser une tumeur bénigne (angiome, hyperplasie nodulaire focale du foie...).

Le recours à la biopsie tumorale hépatique à l'aiguille, par voie trans-pariétale est exceptionnel. Il peut être motivé par la nécessité d'obtenir une preuve avant mise en route d'une chimiothérapie ou pour éliminer une tumeur primitive maligne du foie quand l'imagerie est d'interprétation difficile.