Facteurs prédictifs de survie au cours du carcinome hépatocellulaire

Norsaf Bibani, Dorra Trad, Meriam Sabbah, Asma Ouakaa, Héla Elloumi, Dalila Gargouri, Jamel Kharrat,

Service de gastro-entérologie -Hôpital Habib Thameur / Faculté de medicine de Tunis,

RÉSUMÉ

Introduction: Malgré les progrès diagnostiques et thérapeutiques, la mortalité du carcinome hépatocellulaire (CHC) sur foie de cirrhose reste importante en l'absence de traitement curatif.Le but de notre étude était d'évaluer la survie et les facteurs pronostiques du CHC**.**

Méthodes: Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique sur une période de 13 ans (janvier 2002-octobre 2015), incluant tous les patients ayant un CHC sur foie de cirrhose. La survie a été étudiée selon Kaplan-Meier. Les facteurs pronostiques ont été déterminés par le test Log Rank.

Résultats: Quatre-vingt-quatorze patients ont été inclus (âge moyen 66,18 ans, sexe ratio 1,65). La cirrhose était virale B ou C dans 73,6%). Vingt-deux patients répondaient aux critères MILAN. La cirrhose était classée Child A, B et C dans respectivement 30,9%, 46,8% et 22,3% des cas. Un traitement curatif n'a été possible que chez 10 patients (11,2%). Dans notre étude, la survie moyenne était de 15,1 mois et la survie globale à 1 an et 2 ans était respectivement de 25,5% et 21,3%. Trois facteurs pronostiques indépendants ont été identifiés: un taux d'AFP> 400ng / ml; l'existence de thrombose vasculaire; et un traitement palliatif ou symptomatique.

Conclusion: Bien que le meilleur traitement du CHC reste préventif, l'utilisation de nouveaux scores pronostiques intégrés dans les algorithms thérapeutiques pourrait améliorer la prise en charge des patients.

Mots-clés

Carcinome hépatocellulaire, cirrhose, survie

SUMMARY

Key-words

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est actuellement le sixième cancer le plus fréquent à l'échelle mondiale et la troisième cause de décès par cancer dans les pays développés après les néoplasies pulmonaires et gastriques (1).
Malgré les avancées des moyens diagnostiques et thérapeutiques, le CHC reste une complication redoutable de la cirrhose grevée d'une lourde mortalité avec moins de 3% de survie à 5 ans en l'absence de traitement curatif (1). Une meilleure connaissance des facteurs pronostiques de cette pathologie et une bonne prévention pourraient probablement en améliorer la survie. Le but de notre étude était d'évaluer la survie au cours du CHC dans notre expérience et de dégager les principaux facteurs pronostiques.

MÉTHODES

Il s'agissait d'une étude rétrospective mono centrique sur une période de 13 ans (janvier 2002-octobre 2015) colligeant tous les patients atteint de CHC sur foie de cirrhose suivis au service de gastro-entérologie de l'hôpital Habib Thameur.
Le diagnostic de cirrhose était confirmé soit par l'histologie, soit par le fibro-test pour les patients atteints d'hépatite virale C, soit retenu sur un faisceau d'arguments : cliniques, biologiques, endoscopiques et radiologiques.
Etant donné que les critères diagnostiques du CHC ont évolué pendant notre période d'étude ; le diagnostic du CHC sur foie de cirrhose était retenu selon la date du diagnostic sur les critères suivants :Critères de Barcelone de 2000 (2), Critères de l'AASLD (American Association for the study of liver diseases) de 2005 (3), Critères de l'AASLD de 2010(4), Critères de l'EASL (European association for the study of liver) de 2012 (5).
Ont été exclus les patients présentant CHC sur foie sain ou d'hépatopathie chronique non cirrhotique. Les dossiers incomplets ont été également éliminés.
L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel SPSS 20.0. L'analyse de survie a été réalisée selon la méthode de Kaplan- Meier. La recherche des facteurs pronostiques de survie a été effectuée en analyse bivariée en comparant les courbes de survie par le test du Log Rank puis en analyse multivariée par régression logistique. Le seuil de signification p était fixé à 0,05

RÉSULTATS

Caractéristiques des patients
Pendant la période d'étude 94 patients atteints de CHC sur foie de cirrhose ont été inclus.
Le sexe ratio hommes/femmes était de 1,65.
L'âge moyen au moment du diagnostic était de 66,18 ans (extrêmes 43 -90 ans).
La cirrhose était secondaire au virus de l'hépatite C dans 42 cas (44,6%), au virus B dans 27 cas (29%), à l'alcool dans 1 cas, à la fois au virus B et C dans 1 cas, à une cirrhose biliaire primitive chez 1 cas, à l'alcool et au virus B dans 1 cas et indéterminée dans 21 cas (22 ,3%).
La découverte de CHC était concomitante avec le diagnostic de la cirrhose dans 55,3% des cas (N=52). Chez le reste des patients (N=42), il était diagnostiqué après un délai médian de 34 +/- 18 mois [6 – 144 mois] par rapport à la découverte de la cirrhose.
Le diagnostic de CHC reposait sur les critères de l'AASLD de 2005 puis de 2010 dans 66 cas dont 60 cas répondaient en plus aux critères de l'EASL de 2012, les critères de Barcelone dans 15 cas, les données échographiques en présence de signes d'envahissement tumoral et / ou élévation de l'AFP dans 13 cas.
Le bilan d'extension locorégional a révélé une thrombose de la veine porte avec ou sans extension aux branches portales intra-hépatiques dans 23 cas, une thrombose du tronc veineux spléno-mésaraique dans 4 cas, une thrombose de la veine mésentérique supérieure dans 2 cas, une thrombose de la veine cave inférieure dans 2 cas. Le bilan d'extension à distance a révélé 5 cas de métastases pulmonaires, 1 cas de métastase osseuse, 1 cas de métastase splénique et un cas de métastase surrénalienne.
Vingt deux patients de notre population d'étude (23,4 %) appartenaient au groupe petit CHC selon les critères de MILAN.
La cirrhose était classée Child A, B et C chez respectivement 30,9 %, 46,8% et 22,3% des patients.
Des varices œsophagiennes de grade I, II et III étaient retrouvé dans respectivement 14 cas (14,8%) , 48 cas (51%) et 16 cas (17%) , avec une proportion de 20,2% présentant des signes rouges.
Selon l'indice de performance de l'OMS, les patients étaient répartis en 55,3%(n=52) pour le stade 0 ; 39,3%(n=37) pour les stades 1et 2 ; et 5,3%(n=5) pour les stades 3 et 4.
Les stades I, II et III d'OKUDA étaient retrouvés chez respectivement 11,7%(n=11), 51,6% (n=48) et 37,2%(n=35) des cas.
Selon la classification de BCLC, les patients étaient classés en stade A dans 14,9% des cas (n=14), en stade B dans 27,7% des cas (n=26), en stade C dans 23,4% des cas(n=22) et en stade D dans 34% des cas(n= 32).
Le traitement curatif concernait seulement 10 patients (11,2%) répartit en 2 cas de résection hépatique et 8 cas de destruction percutanée (radiofréquence ou alcoolisation).
Le traitement palliatif par chimio embolisation intra-artérielle concernait 13 patients (15, 1%) et aucun de traitement anti-angiogénique par sorafénib n'était rapporté.
Pour le reste des patients (73,2%, n=63) ils n'étaient candidats qu'au traitement symptomatique.

Survie :
La durée du suivi médiane (période entre la date du diagnostic du CHC et la date de la dernière consultation, la date de décès ou la date de fin d'étude) était de 18 +/- 8 mois [0-84 mois]. La survie moyenne était de 15,1 mois. La survie à 1 an et 2 ans étaient respectivement de 25,5% et 21,3% (figure 1).

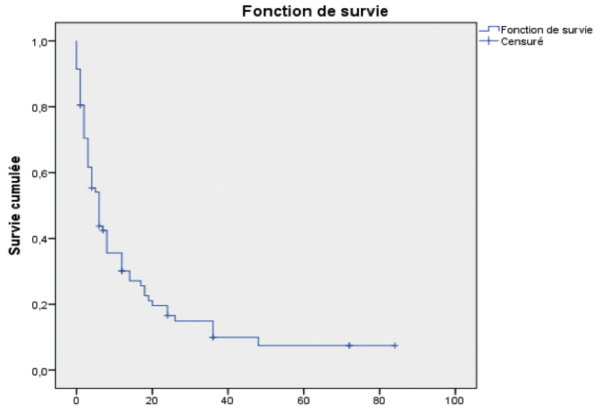

Figure 1: Courbe de survie globale des patients (Kaplan-Meier)

Facteurs pronostiques :
L'analyse bivariée par le test de Log-rank a permis de mettre en évidence les facteurs associés de manière statistiquement significative à une survie plus courte : un stade de Child-Pugh B ou C, l'absence de dépistage, un taux d'AFP >400ng/ml, l'existence d'une thrombose vasculaire, un CHC évolué selon la classification de Milan, Un score d'OKUDA III, un score de CLIP ≥ 3, un stade de BCLC C ou D, ainsi qu'un traitement palliatif ou symptomatique.
Les courbes de survie en fonction des différents facteurs pronostiques sont illustrées sur la figure 2.
En analyse multivariée par régression logistique, nous avons retrouvé 3 facteurs prédictifs indépendants de mortalité au cours du CHC : un un taux d'AFP >400ng/ml (OR 2,944 IC 95% [1,027-4,889], l'existence d'une thrombose vasculaire (OR 1,998 IC 95% [0.933-2,874], ainsi qu'un traitement palliatif ou symptomatique (OR 3,278 IC 95% [2,033-5,286].

DISCUSSION

D'après notre étude, le CHC sur foie de cirrhose est fréquemment lié aux virus hépatitiques B et C et touche généralement le sujet âgé de plus de 60 ans avec

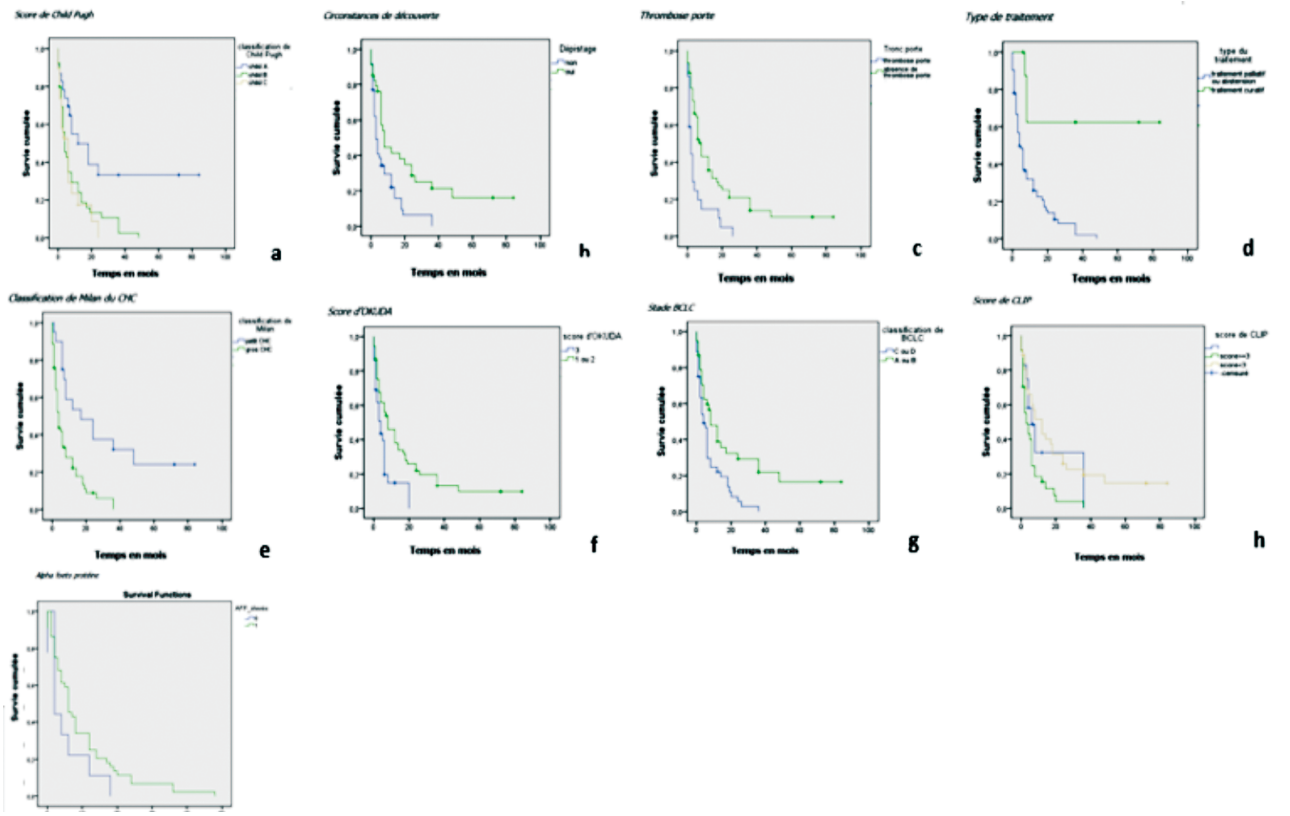

Figure 2 : Courbes de survie des patients selon les facteurs pronostiques (a score de Child Pugh, b circonstances de découverte, c thrombose porte, d type de traitement , e classification de Milan, f score d'OKUDA, g stade BCLC, h score de CLIP, i alphafoetoprotéine)

prédominance masculine nette. Le CHC était diagnostiqué dans plus que deux tiers des cas au stade de CHC évolué expliquant ainsi le nombre restreint des malades ayant bénéficié d'un traitement curatif (résection chirurgicale ou destruction percutanée).

Le pronostic de CHC compliquant une cirrhose en Tunisie reste défavorable avec une survie moyenne qui ne dépasse pas les 16 mois (6). Dans notre série, le pronostic de CHC était défavorable avec une survie moyenne 15,1 mois .La survie à 1 an et 2 ans étaient respectivement de 25,5% et 21,3% ;

Les facteurs associés à une survie plus courte retrouvée en analyse univariée sont à la fois lié au terrain (cirrhose classée Child B ou C, l'absence de dépistage) et à la tumeur elle-même (un taux d'AFP >400ng/l, l'existence d'une thrombose vasculaire, un CHC évolué selon la classification de Milan, Un score d'OKUDA III, un score de CLIP ≥ 3, un stade de BCLC C ou D et l'indication d'un traitement palliatif ou symptomatique).

Notre étude comporte néanmoins quelques limites :

La première limite serait l'absence de standardisation dans les critères diagnostiques en effet notre série s'étendant entre dans le temps a inclus des groupes de patients chez lesquels les critères diagnostiques n'ont pas été les mêmes.

Elle a inclut aussi des patients chez lesquels, le diagnostic de gros CHC a été posé sur un faisceau de preuves non consensuelles notamment un syndrome tumoral manifeste a fortiori avec envahissement vasculaire ou à distance chez des patients cirrhotiques.

De même aucun patient candidat à une résection chirurgicale n'a eu une évaluation préalable de la réserve hépatique par la clairance du vert d'indocyanine. L'évaluation de la fonction hépatique s'est basée essentiellement sur le score de Child.

Faute de moyens et de disponibilité, aucun cas de transplantation hépatique n'a été pratiqué.

Par ailleurs, ce travail possède plusieurs atouts ; Il s'agit d'une étude à large échelle ayant intéressé une population homogène avec un bon recul et des critères d'inclusion et d'exclusion stricts et très peu de perdus de vue. De ce fait, les résultats des tests statistiques étaient fiables et des conclusions solides et cohérentes ont pu être tirées. Le pronostic du carcinome hépatocellulaire est dans l'ensemble mauvais. Il dépend du stade de découverte du CHC et de la gravité de la cirrhose sous-jacente mais également du traitement (7). En effet, sans traitement efficace, la survie médiane du CHC est généralement <5 mois.

Les taux de survie du carcinome hépatocellulaire varient d'une étude à l'autre mais généralement de 20 à 65% à 1 an, 10-30% à 3 ans et 10-20% à 5 ans (8).

Un certain nombre d'études ont identifié des facteurs pronostiques au cours du CHC (tableau 2).

Devant la disparité de ces résultats, plusieurs classifications ont été établies afin de mieux évaluer ce pronostic (14). Les plus fréquemment utilisés sont celles d'OKUDA, CLIP et BCLC qui ont pour but de permettre une meilleure sélection du traitement.

La classification d'Okuda établie en 1985 (15) à partir de 850 cas de carcinome hépatocellulaire, a étudié la valeur pronostique des facteurs suivants : le volume tumoral, la présence d'ascite, la bilirubinémie et l'albuminémie. La cohorte avait une médiane de survie globale de 4,1 mois.

Tableau 2: Facteurs pronostiques et survie au cours du CHC selon certaines études

Auteur, année, pays, [réference]	Type d'étude	Effectif	Survie	Facteurs prédictifs de survie
Martins A et al 2006 ITALIE [9]	retrospective	207	Survie moyenne : 24 mois.	(score de Child-Pugh, score de MELD), Ascite, bilirubin and thomboseportale
Yaghi C et al 2006 LIBAN [10]	Prospective de cohorte	92	Survie globale de 44.8%, 32.8% et 17.6% à 1, 2 et 3 ans respectivement	Taux élevé de bilirubine, et de creatininémie.
Marrero JA et al 2005 ETATS UNIS [11]		239	La survie de la cohorte était respectivement de 58% et 29% à un et 3 ans.	Statut OMS (p<0.0001), MELD >10 (p = 0.001), Thrombose veine porte (p= 0.0001), taille tumorale > 4 cm (p = 0.001). Type de traitement. Score BCLC
Op den Winkel Met al 2012 ALLEMAGNE [12]		405	Survie moyenne : 18.1 mois (95%-CI: 15.2-22.2).	Ascite, bilirubine, phosphatase alcaline, AFP, nombre de tumors score BCLC Score de CLIP
Fenoglio L et al 2013 ITALIE [13]		256	22.4 mois (0-125 mois).	Délai de diagnostic (p < 0.01), score BCLC (p < 0.01) type de traitement (p < 0.05)
Notre étude TUNISIE 2002-2015	retrospective	94	Survie moyenne 15,1 mois Survie globale à 1 et à 2 ans : 25,5% et 21,3% respectivement	Score de Child-Pugh, absence de dépistage, AFP, Thrombose porte, stade selon la classification de Milan, score d'Okuda, CLIP, et BCLC.

Les auteurs ont montré des médianes de survie statistiquement différentes entre le stade I (11,5 mois), le stade II (3 mois) et le stade III (0,9 mois).
Cette classification a des limites du fait qu'elle n'inclut pas des facteurs pronostiques importants tel que le caractère uni ou multi nodulaire de la tumeur, l'existence d'une thrombose porte ou de métastases et le taux d'alpha-foetoprotéine. De plus, l'évaluation du volume tumoral est le plus souvent effectuée de façon subjective,La classification d'Okuda sera probablement abandonnée dans l'avenir car elle permet surtout de distinguer les patients avec un mauvais pronostic.
La classification CLIP a été réalisée en procédant à l'analyse rétrospective des facteurs influençant la survie de 435 patients porteurs d'un carcinome hépatocellulaire diagnostiqué de 1990 à 1992. Quatre facteurs indépendants prédictifs de la survie étaient identifiés : le stade de Child-Pugh, la morphologie et l'extension tumorale, le taux d'alpha-foetoprotéine et la présence d'une thrombose portale. Cette classification a été validée de façon interne et également au cours de plusieurs études prospectives (16, 17).
Cependant, l'une des variables utilisées dans la classification est le volume tumoral qui n'est pas souvent déterminé de façon objective en pratique courante et constitue ainsi une des limites de cette classification.
La classification BCLC est basée sur plusieurs études (18, 19) montrant que les malades possédant la meilleure survie sont ceux pouvant bénéficier d'un traitement à visée curative (résection chirurgicale, transplantation, alcoolisation, radiofréquence).Les auteurs ont donc défini quatre stades.
Deux réserves peuvent être émises concernant cette classification. Les patients stade Child-Pugh C porteurs de petits carcinomes hépatocellulaires peuvent être candidats à un traitement curatif par transplantation, ce qui n'apparaît pas dans la classification actuelle où ils sont placés dans le stade C. Elle n'a pas été validée dans des études prospectives indépendantes.
D'autres classifications ont également été établies (TNM, JIS, ITALICA, CUPI) (20-22) mais leur comparaison aux classifications sus citées donnent des résultats contradictoires (23-25). En effet, vu conclusion, en raison d'une homogénéité et d'une discrimination non parfaites (validité interne) et d'une transportabilité non absolue des modèles pronostiques dans différentes populations (validité externe), les scores pronostiques sont encore loin d'avoir une bonne confiance dans la prévision du résultat chez chaque patient. Pour ces raisons, les modèles pronostiques doivent être utilisés avec prudence, et les systèmes de stadification qui incluent des algorithmes thérapeutiques intégrés doivent être considérés comme un guide général uniquement et adaptés au cas par cas pour chaque patient (26).

CONCLUSION

Le CHC est un cancer de mauvais pronostic. La survie moyenne était de 15,1 mois. La survie à 1 an et 2 ans étaient respectivement de 25,5% et 21,3%.
L'analyse multivariée a permis de mettre en évidence 3 facteurs associés de manière statistiquement significative à une survie plus courte : un taux d'AFP >400ng/ml, l'existence d'une thrombose vasculaire, ainsi qu'un traitement palliatif ou symptomatique.
Bien que le meilleur traitement du CHC reste préventif par l'éviction des facteurs de risque hépatitiques, l'utilisation de nouveaux scores pronostiques, incluant notamment les facteurs pronostiques retrouvés dans notre série, pourraient permettre d'améliorer la prise en charge des patients si intégrées dans les algorithmes thérapeutiques.

REFERENCES

1. Tabrizian P, Roayaie S, Schwartz ME.Current management of hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2014;20:10223-7.
2. Josep M. Llovet, Josep Fuster, Jordi Bruix. The Barcelona Approach: Diagnosis, Staging, and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Liver Transplantation 2004;10(Suppl): 115–20.
3. Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2005;42:1208-36.
4. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology 2011;53:1020-2.
5. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology 2012;56:908–43.
6. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. J Clin Gastroenterol 2013;47(Suppl):2-6.
7. Giordano S, Columbano A. MicroRNAs: new tools for diagnosis, prognosis, and therapy in hepatocellular carcinoma? Hepatology 2013;57:840-7.
8. Korean Liver Cancer Study Group (KLCSG); National Cancer Center, Korea (NCC)Gut 2014 KLCSG-NCC Korea Practice Guideline for the Management of Hepatocellular Carcinoma. Liver 2015;9:267-317.
9. Martins A, Cortez-Pinto H, Marques-Vidal P, Mendes N, Silva S, Fatela N and al. Treatment and prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma. Liver Int2006;26:680-7.
10. Yaghi C, Sharara AI, Rassam P, Moucari R, Honein K, BouJaoude J and al. Hepatocellular carcinoma in Lebanon: Etiology and prognostic factors associated with short-term survival. World J Gastroenterol 2006;12:3575-80.
11. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL and al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. Hepatology 2005;41:707-16.
12. Op den Winkel M, Nagel D, Sappl J, op den Winkel P, Lamerz R, Zech CJ and al. Prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. Validation and ranking of established staging-systems in a large western HCC-cohort. PLoS One 2012;7:e45066.
13. Fenoglio L, Serraino C, Castagna E, Cardellicchio A, Pomero F, Grosso M and al. Epidemiology, clinical-treatment patterns and outcome in 256 hepatocellular carcinoma cases. World J Gastroenterol 2013;19:3207-16.
14. Blanc JF, Barbare JC, Boige V, Boudjema K, Créhange G, Decaens T and al. Carcinome hépatocellulaire. Thésaurus National de Cancérologie Digestive, juin 2015
15. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H and al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. Cancer 1985;56:918-28.
16. Levy I, Sherman M. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. Gut 2002;50:881–5.
17. Ueno S, Tanabe G, Sako K, Hiwaki T, Hokotate H, Fukukura Y and al. Discrimination value ofthe new western prognostic system (CLIP score)for hepatocellular carcinoma in 662 Japanese patients. Cancer of the Liver Italian Program. Hepatology 2001;34:529-34.
18. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semin Liver Dis 1999;19:329-38.
19. Vitale A, Saracino E, Boccagni P, Brolese A, D'Amico F, Gringeri E and al. Validation of the BCLC prognostic system in surgical hepatocellular cancer patients.Transplant Proc. 2009;41:1260-3.
20. Farinati F, Vitale A, Spolverato G, Pawlik TM, Huo TL, Lee YH and al.Development and Validation of a New Prognostic System for Patients with Hepatocellular carcinoma. PLoS Med2016;13:e1002006
21. Kudo M, Chung H, Haji S, Osaki Y, Oka H, Seki T and al. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma the JIS score compared with the CLIP score. Hepatology 2004;40:1396-405.
22. Leung TW, Tang AM, Zee B, Lau WY, Lai PB, Leung KL and al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Programstaging system: a study based on 926 patients. Cancer 2002;94:1760-9.
23. Lu W, Dong J, Huang Z, Guo D, Liu Y, Shi S. Comparison of four current staging systems for Chinese patients with hepatocellular carcinomaundergoing curative resection: Okuda, CLIP, TNM and CUPI. J Gastroenterol Hepatol 2008;23:1874-8.
24. Nanashima A, Omagari K, Tobinaga S, Shibata K, Sumida Y, Mine M and al. Comparative study of survival of patients with hepatocellular carcinoma predicted by different stagingsystems using multivariate analysis. Eur J Surg Oncol 2005;31:882-90.
25. Huang YH, Chen CH, Chang TT, Chen SC, Wang SY, Lee HS and al. Evaluation of predictive value of CLIP, Okuda, TNM and JIS staging systems for hepatocellularcarcinoma patients undergoing surgery. J Gastroenterol Hepatol 2005;20:765-71.
26. Maida M, Orlando E, Cammà C, Cabibbo G. Staging systems of hepatocellular carcinoma: a review of literature. World J Gastroenterol 2014;20:4141-50.

Tableau 1 : facteurs pronostiques retrouvés en analyse bivariée

		Survie moyenne en mois	p
Child A		33,7	0,03
B		9,4	
C		7,06	
Dépistage	oui	23,8	0,02
	Non	7,78	
AFP	<400ng/ml	22	<0,001
	>400ng/ml	4,27	
Thrombose vasculaire			<0,001
	non	18,8	
	oui	5	
CHC évolué	non	32,4	<0,001
	oui	7,96	
Okuda	I et II	18,6	0,05
	III	5,68	
Clip	0 à 2	22,5	0,04
	3 à 6	6,29	
BCLC	A et B	23,79	0,03
	C et D	7,5	
Traitement curatif		55,3	<0,01
Palliatif ou symptomatique		7,96	