



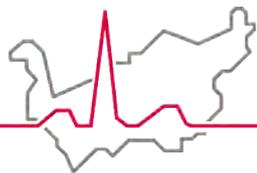
Hôpital du Valais
Spital Wallis

Le Carcinome Hépatocellulaire

Dr Philippe Renard

Service Hépatogastro-entérologie

Hôpital de Sion



Hôpital du Valais
Spital Wallis

Conflit d'intérêt

Participation congrès . ABBVIE, GILEAD



Hôpital du Valais
Spital Wallis

Epidémiologie

5° cancer sur terre

2° cause la plus fréquente de décès lié au cancer globalement

854,000 nouveaux cas/an

810,000 décès/an

CHC représente 90% ou plus de cancers du foie

Problème de santé majeur

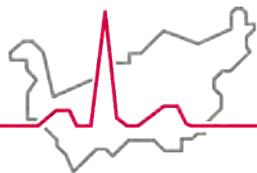
J hepatol 2018, 69. 182-236



Incidence pays Européens

Population numbers

Italy	10,733	The Netherlands	475
Germany	9,202	Croatia	466
France (metropolitan)	8,332	Republic of Moldova	448
Russian Federation	6,812	Slovakia	398
Spain	5,522	Belarus	327
United Kingdom	4,186	Bosnia Herzegovina	314
Romania	2,214	Denmark	311
Poland	1,998	Ireland	239
Ukraine	1,567	Slovenia	216
Greece	1,054	Norway	190
Portugal	1,004	Lithuania	175
Austria	955	Albania	171
Czech Republic	919	Latvia	154
Switzerland	811	FYR Macedonia	135
Serbia	799	Luxembourg	68
Belgium	645	Estonia	64
Bulgaria	640	Cyprus	56
Hungary	630	Montenegro	51
Finland	620	Malta	19
Sweden	490	Iceland	10



CHC Facteurs de risque.

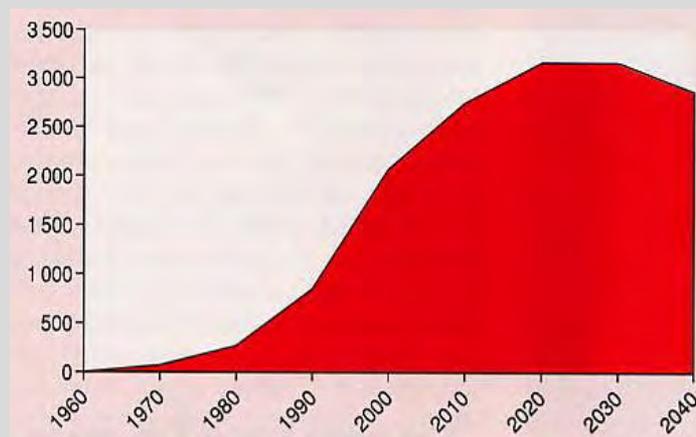
Cirrhose +++, plus de 90% des CHC surviennent sur foie cirrhotique dans le monde occidental

INCIDENCE 1-8%/ AN SI CIRRHOSE

L'incidence du CHC est en augmentation : lien avec les hépatites virales

Table 2. Geographical distribution of main risk factors for primary liver cancer world-wide.

	Alcohol (%)	HBV (%)	HCV (%)	Others (%)
Europe				
Western	32	13	44	10
Central	46	15	29	10
Eastern	53	15	24	8
North America	37	9	31	23
Andean Latin America	23	45	12	20
Asia				
East Asia	32	41	9	18
Asia-Pacific	18	22	55	6
South-East Asia	31	26	22	21
Africa				
North Africa, Middle East	13	27	44	16
Southern (sub-Saharan)	40	29	20	11
Western (sub-Saharan)	29	45	11	15



D'après Deuffic *et al.*

Poynard T. Hépatite C : De la contamination aux complications. Hépatogastro 1999;6 (hors série mai 1999): 5-6

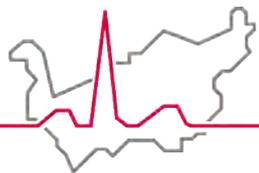


Dépistage

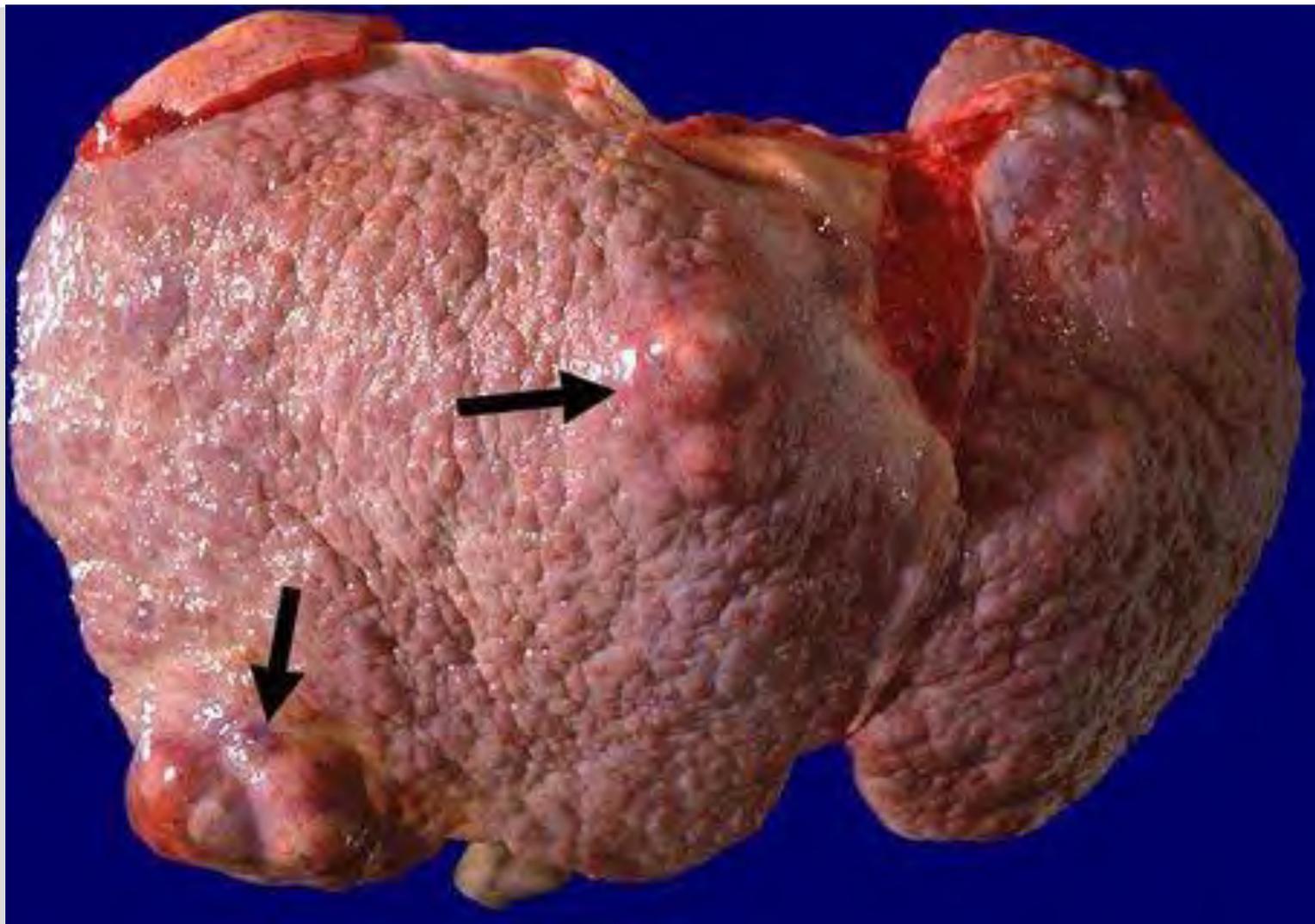
Les malades cirrhotiques (autre avec haut risque), doivent bénéficier d'un programme de dépistage.

Echographie hépatique tous les 6 mois. (3 mois ; pas de bénéfice, 12 mois : diminution de la survie car peu de tumeur précoce vus)

Biologie et AFP moins clairs.



Hôpital du Valais
Spital Wallis





Diagnostic

Biopsie : échoguidée (peu utilisée). Interprétation parfois difficile.

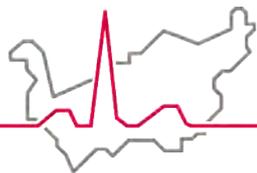
Radiologie dynamique (idéalement IRM+Primovist). (Si CI à l'IRM, TDM hépatique 4 temps). Critères de Barcelone.

Si cirrhose : nodule >10 mm, prise de contraste artérielle et wash out portal : CHC.

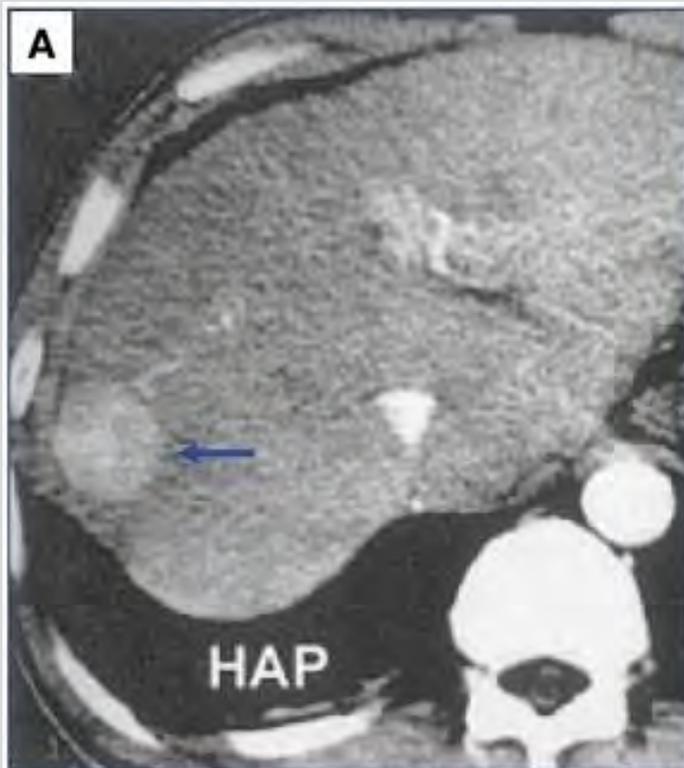
Si nodule < 10 mm nouvelle IRM 3 mois plus tard, pendant 1an. Si stable echo¹/6 mois.

Si nodule atypique >10 mm histologie. Si non contributive : répéter la PBH.

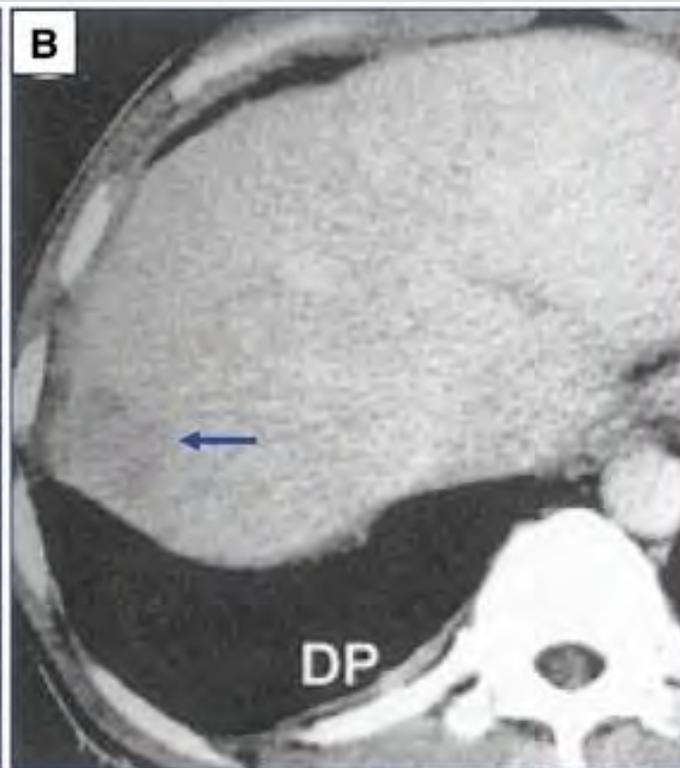
Sinon souvent révélé par une complication ou une aggravation de la cirrhose. A ce moment là pronostic très mauvais.



Imagerie dynamique d'un CHC



hypervascularisation artérielle précoce



lavage (« washout ») portal



Hôpital du Valais
Spital Wallis

CHC évolution

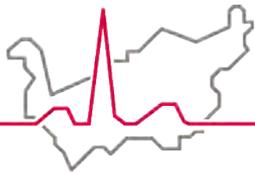
Pronostic très médiocre

**810,000 morts/an 854,000 nouveau CHC/an (95%
décès)**

**Au moment du diagnostic : 45% des malades rèvent
déjà que de best supportive care.**

**Décès le plus souvent lié à une décompnsation de la
cirrhose sous jacentesans que la maladie n'ait eu le
temps de disséminer.**

J hepatol 2018, 69. 182-236
Hepatology 2010, 52 sup4 :1238A



Algorithme de diagnostic et staging devant un nodule sur 1 foie cirrhotique.

Child Pugh, MELD.

Varices oesophagiennes, Gradient de pression sus hépatique.

Comorbidités, EG, Karnovski.

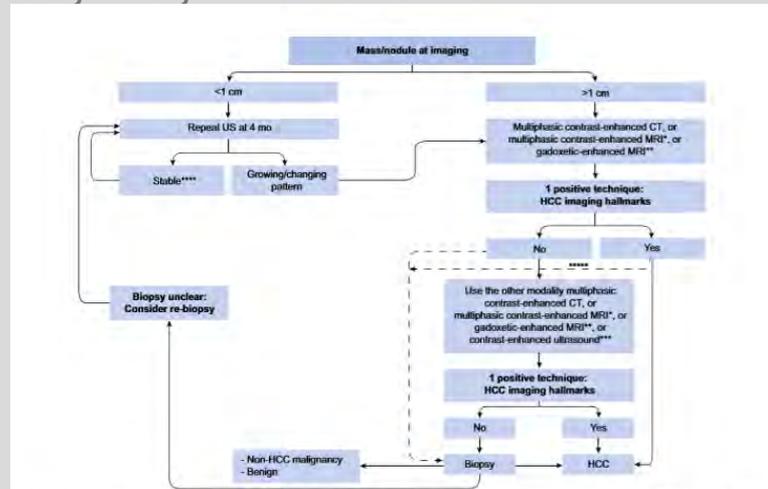


Fig. 2. Diagnostic algorithm and recall policy in cirrhotic liver. *Using extracellular MR contrast agents or gadobenate dimeglumine. **Using the following diagnostic criteria: arterial phase hyperenhancement (APHE) and washout on the portal venous phase. ***Using the following diagnostic criteria: arterial phase hyperenhancement (APHE) and mild washout after 60 s. ****Lesion <1 cm stable for 12 months (three controls after four months) can be shifted back to regular six months surveillance. *****Optional for centre-based programmes.



Hôpital du Valais
Spital Wallis

Décisions de traitement.

Les malades doivent être discutés en colloque dédié multidisciplinaire spécialisé. (Tumor-Board)

En fonction du diagnostic et du staging les différentes possibilités thérapeutiques seront décidées.

J hepatol 2018, 69. 182-236



Traitement préventif

Dépister les hépatopathies

Vaccination anti virale B

Traiter le VHC

Prévenir les cirrhoses (prise en charge Oh et autre étiologie)

Prévenir et traiter la NASH

Role hépato protecteur et sur l'incidence du Café.



CHC

Moyens thérapeutiques

Transplantation hépatique

Chirurgie : exérèse, hépatectomie D, G, uni, bi ou tri-segmentectomie, Wedge.

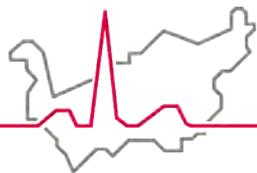
Thermo-ablation : Mico-onde, radiofréquence.

Chimio-embolisation (TACE), Radio-embolisation (SIRT).

Radiothérapie externe.

Traitement systémique.

Best supportive care.



Algorithme BCLC

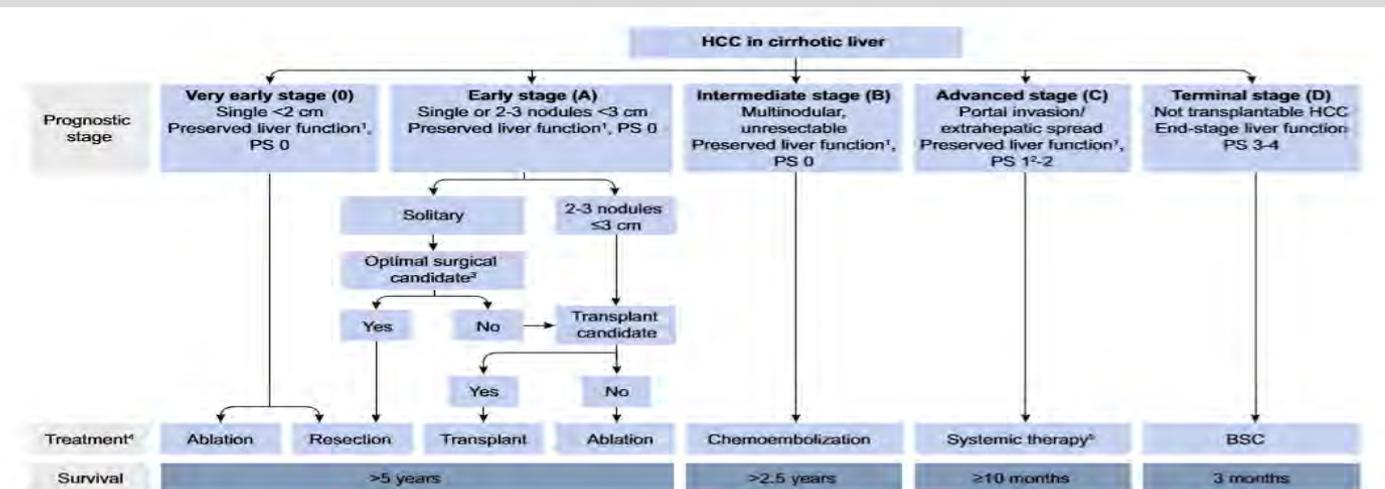


Fig. 3. Modified BCLC staging system and treatment strategy. ¹"Preserved liver function" refers to Child-Pugh A without any ascites, considered conditions to obtain optimal outcomes. This prerequisite applies to all treatment options apart from transplantation, that is instead addressed primarily to patients with decompensated or end-stage liver function. ²PS 1 refers to tumour induced (as per physician opinion) modification of performance capacity. ³Optimal surgical candidacy is based on a multiparametric evaluation including compensated Child-Pugh class A liver function with MELD score <10, to be matched with grade of portal hypertension, acceptable amount of remaining parenchyma and possibility to adopt a laparoscopic/minimally invasive approach. The combination of the previous factors should lead to an expected perioperative mortality <3% and morbidity <20% including a postsurgical severe liver failure incidence <5%. ⁴The stage migration strategy is a therapeutic choice by which a treatment theoretically recommended for a different stage is selected as best 1st line treatment option. Usually it is applied with a left to right direction in the scheme (i.e. offering the effective treatment option recommended for the subsequent more advanced tumour stage rather than that forecasted for that specific stage). This occurs when patients are not suitable for their first line therapy. However, in highly selected patients, with parameters close to the thresholds defining the previous stage, a right to left migration strategy (i.e. a therapy recommended for earlier stages) could be anyhow the best opportunity, pending multidisciplinary decision. ⁵As of 2017 sorafenib has been shown to be effective in first line, while regorafenib is effective in second line in case of radiological progression under sorafenib. Lenvatinib has been shown to be non-inferior to sorafenib in first line, but no effective second line option after lenvatinib has been explored. Cabozantinib has been demonstrated to be superior to placebo in 2nd or 3rd line with an improvement of OS from eight months (placebo) to 10.2 months (ASCO GI 2018). Nivolumab has been approved in second line by FDA but not EMA based on uncontrolled phase II data. ASCO, American Society of Clinical Oncology; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; MELD, model for end-stage liver disease; PS, performance status; OS, overall survival. Modified with permission from⁶⁷.



Traitement du CHC : chirurgie

- Surgery is the mainstay of HCC treatment
 - Best outcomes of any treatment in well-selected candidates
 - 5-year survival of 60–80%
- **Liver resection** and **transplantation** is first option with early tumours
 - Extended to other stages after non-surgical tumour downstaging

Recommendations	Level of evidence	Grade of recommendation
Surgical resection is the treatment of choice in patients with HCC arising on a non-cirrhotic liver	Low	Strong
Indications for resection of HCC in cirrhosis should be based on: <ul style="list-style-type: none">• Multi-parametric composite assessment of liver function• Portal hypertension• Extent of hepatectomy and expected volume of future liver remnant• Performance status• Patient co-morbidities	High	Strong
Peri-resection mortality in cirrhotic patients should be <3%	High	Strong

Pas d'évidence actuelle pour des traitement adjuvant



Evaluation des risques de la chirurgie hépatique chez un cirrhotique

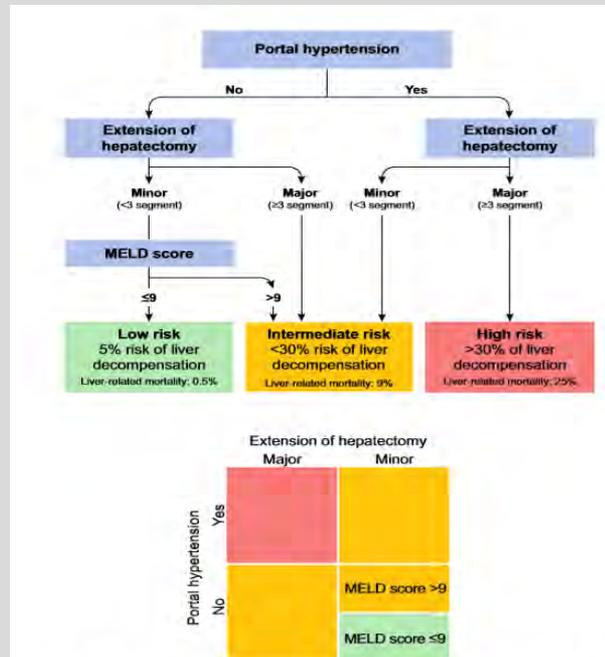


Fig. 4. Multi-parametric assessment of the risk of liver decompensation after LR for HCC in cirrhosis. Simplified decisional algorithm identifying high (red), intermediate (yellow) and low (green) risk of liver decompensation, according to a hierarchic interaction of the three main determinants of liver insufficiency: portal hypertension, extent of resection and liver function. HCC, hepatocellular carcinoma; LR, liver resection. Adapted from³⁴⁸ with permission.



CHC et chirurgie en pratique.

Critères chirurgicaux d'opérabilité : au cas par cas, fonction de la taille du siège et du nombre de lésion.

Toujours fonction du sacrifice hépatique et de la volumétrie hépatique restante.

CHILD PUGH A, MELD <9, éventuellement clearance au vert d'indocyanine

Pas d'HTTP : Gradient de pression portale < ou = 10, pas de VO ou de grosse voie de dérivation portale à l'imagerie.

Fonction des comorbidités et de l'opérabilité d'une manière globale.



CHC et Transplantation hépatique

C'est le traitement «idéal» : traite CHC et cirrhose
CHC est avec la NASH l'indication de TH qui
augmente le plus actuellement.

Les critères de Milan sont l'élément clé :

1 nodule <5 cm

<ou=3 nodules <ou= 3 cm

pas d'invasion vasculaire.

TH meilleur traitement si Milan+ et résection non
possible

L'invasion vasculaire et/ou les métastases
extrahépatiques sont des contre-indications
absolues.



Autres thérapeutiques curatives

Radiofréquence : traitement standard pour BCLC0 et non éligible pour une chirurgie.

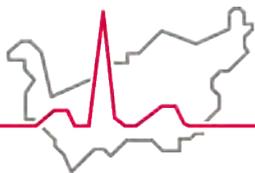
Petit CHC <2cm, BCLC0, bien situé, peut être le traitement de 1° ligne mais si chirurgie possible.

Micro-onde. Idem mais recul moindre

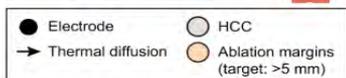
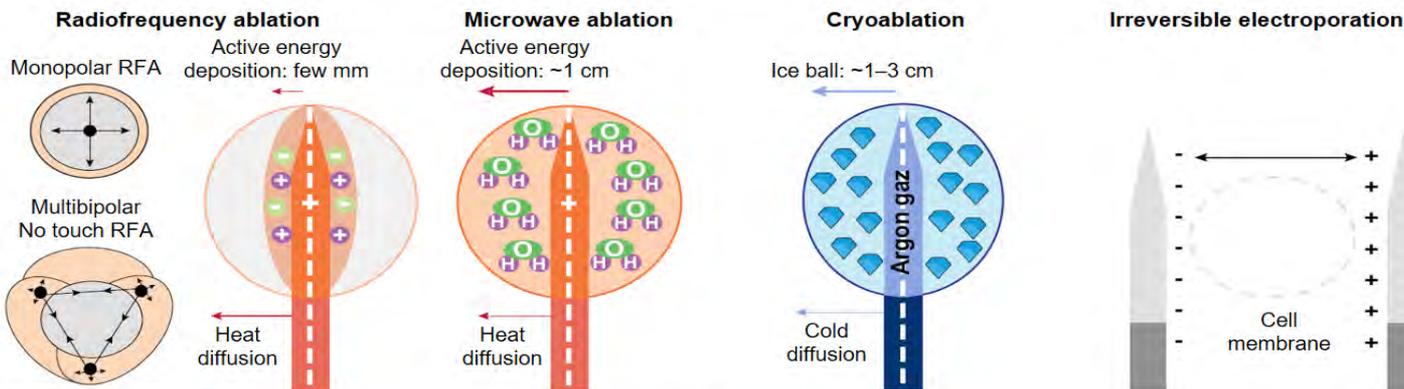
Alcoolisation si radiofréquence et chirurgie impossible et lésion <2cm.

Radiothérapie externe conformationnelle en cours d'investigation.

CHILD PUGH B 7 MAXIMUM



Technique d'ablation per cutanée



Advantages Limitations

- Well-evaluated treatment (reference)
- Multipolar mode: increases volume and predictability (margin) of ablation zone
- Thermal injury of adjacent structure
- Heat sink effect (near major vessels)
- Multipolar mode is less sensitive to heat sink effect

- Higher and faster temperature picks reached than with RFA (less sensitive to heat sink effect than monopolar RFA)
- No reliable endpoint to set the amount of energy deposition

- Easy monitoring with imaging of ice ball progression
- Cryoshock with first device
- Limited clinical data available with new devices

- Limited risk of thermal injury to neighbouring critical structures
- Unsentive to heat sink effect
- Advantage of multipolar mode (no touch technique, predictability of margins)
- Only preliminary clinical data
- General anaesthesia using curare and major analgesic drugs is mandatory

Nault J-C, et al. J Hepatol 2018;68:783–97
EASL CPG HCC. J Hepatol 2018; doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019





Chimio-embolisation (TACE)

Traitement palliatif, données robustes.

Recommandé malade BCLC B, la plus sélective possible.

L'utilisation de micro-billes chargées chimiothérapie est équivalente une TACE conventionnelle.

Contre-indiquée si :

Maladie décompensée

Child Pugh > B 7

Insuffisance rénale

Invasion vasculaire (Thrombose porte)

Atteinte extra-hépatique.



Hôpital du Valais
Spital Wallis

Radio-Embolisation SIRT

Microbille chargées Ytrium 90. Traitement efficace
CHILD PUGH < B8

Peut être réalisée en cas de thrombose porte ou de
lésion volumineuses localisées à un lobe.

Non faite à Sion

mars 20

J hepatol 2018, 69. 182-236



Traitement systémiques

Sorafénib

Regorafenib

Nivolumab

Atezolizumab + Bevacizumab

Lenvatimib : Survie 37,9 vs 21,3 mois comparé à la TACE (phase 2).

Multiples autres molécules en cours d'essai.



Liste des essais en cours en 2018

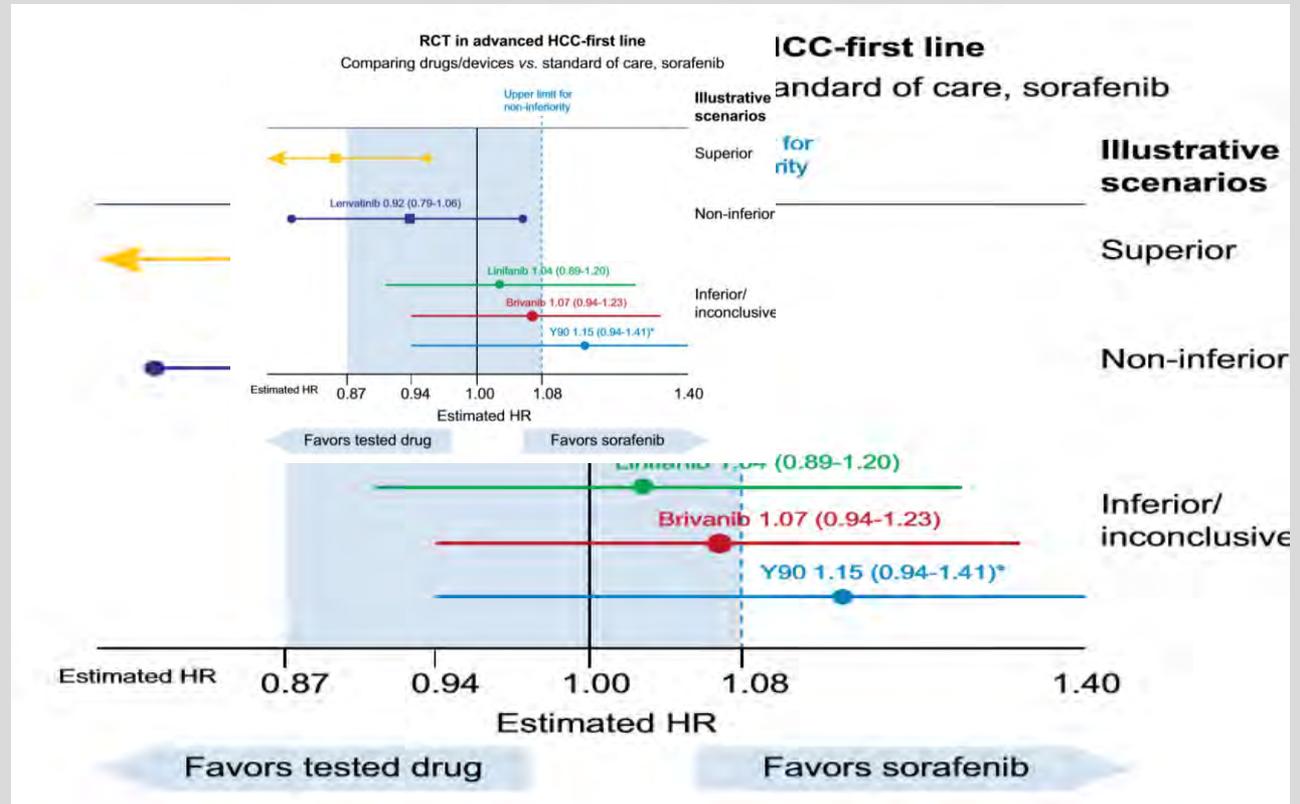
Table 5. Phase III clinical trials testing molecular targeted therapies and devices in advanced HCC.

Trial	Drug	n	Median OS (months)	Hazard Ratio (95% CI)	p value
Phase IIIa					
SIGNAL ¹	Sorafenib	280	10.1	0.80	<0.001
	Placebo	280	7.9	(0.53-0.93)	
Aurixi Pacific ²	Sorafenib	150	6.2	0.68	0.01
	Placebo	26	4.3	(0.4-0.83)	
SIRIUS ³	Sorafenib	630	7.9	1.1	0.80
	Placebo	549	10.2	(1.13-1.51)	
BOLIV ⁴	Regorafenib	577	9.3	1.01	0.83
	Placebo	528	9.8	(0.84-1.21)	
ECCO ⁵	Lenvatinib	214	8.1	1.06	
	Placebo	521	8.8	(0.86-1.22)	
SIGNAL2 ⁶	Sorafenib + Edoxibat	302	6.3	0.81	0.2
	Placebo	328	8.1	(0.79-1.06)	
BOLIV2 (ongoing) ⁷	Regorafenib	478	13.6	0.82	<0.001
	Placebo	476	12.2	(0.79-1.06)	
AURIXI2 ⁸	Sorafenib + docetaxel	175	9.1	1.06	n.s.
	Placebo	172	10.1	(0.8-1.3)	
SIGNAL3 ⁹	Sorafenib + VEGF	88	11.8	1	n.s.
	Placebo	102	11.8	(0.7-1.4)	
SIGNAL4 ¹⁰	SIRT (T-90)	364/439	8	1.15	n.s.
	Placebo		9.9	(0.94-1.42)	
SIGNAL5 ¹¹	SIRT (T-90)	182	8.8	1.12	n.s.
	Placebo	178	10	(0.88-1.45)	
Phase IIIb					
BOLIV3 ¹²	Regorafenib	263	9.4	0.89	0.11
	Placebo	132	8.2	(0.69-1.1)	
FV31613 ¹³	Favipirivon	102	7.6	1.05	0.88
	Placebo	104	7.2	(0.84-1.27)	
BOLIV4 ¹⁴	Regorafenib	203	9.2	0.85	0.11
	Placebo	102	7.6	(0.72-1.01)	
BOLIV5 ¹⁵	Regorafenib	279	10.6	0.83	<0.001
	Placebo	189	7.8	(0.59-0.76)	
BOLIV6 ¹⁶	Tremfemab	236	8.4	0.97	n.s.
	Placebo	118	9.1	(0.79-1.11)	
CRESIDA2 ¹⁷	Cabozantinib	102	10.2	0.76	<0.0001
	Placebo	257	8.9	(0.63-0.92)	

Abbreviation: n.s., not significant; OS, overall survival; HCC, hepatocellular carcinoma; VEGF, vascular endothelial growth factor; SIRT, sorafenib; Edoxibat, Edoxibat; docetaxel, docetaxel; Favipirivon, Favipirivon; Tremfemab, Tremfemab; Cabozantinib, Cabozantinib.



Comparaison Lenvatinib vs autres thérapeutiques



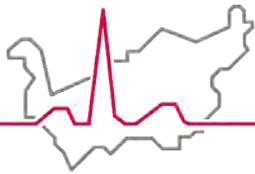


Problèmes en suspens

Algorithme BCLC n'inclut pas les thérapies combinées.

Dépistage du CHC veut dire dépister les cirrhoses. Ce d'autant plus que beaucoup de malades sont diagnostiqués trop tard.

Pas de traitement actuellement pour BCLB D (sauf TH, mais pb de greffon et de liste d'attente souvent rédibitoires) ou Child Pugh ≥ 8 .



CHC sur cirrhose

conclusions

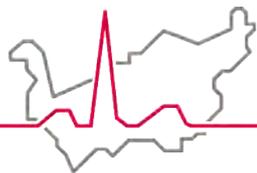
Maladie grave. Survenant sur une autre maladie grave.
Importance cruciale d'un dépistage précoce par échographie semestrielle chez tout malade cirrhotique.
45% des malades sont encore diagnostiqués à un stade de soins de support.

Le staging est primordial pour optimiser les décisions thérapeutiques.

La chirurgie, la TH et la radiofréquence sont des thérapeutiques curatrices.

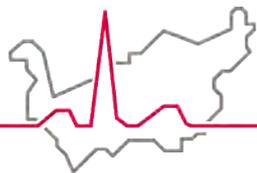
Celles-ci sont basées sur l'algorithme du BCLC.

De multiples drogues ou combinaisons sont en cours d'étude ou d'émergence et devraient probablement augmenter la survie.

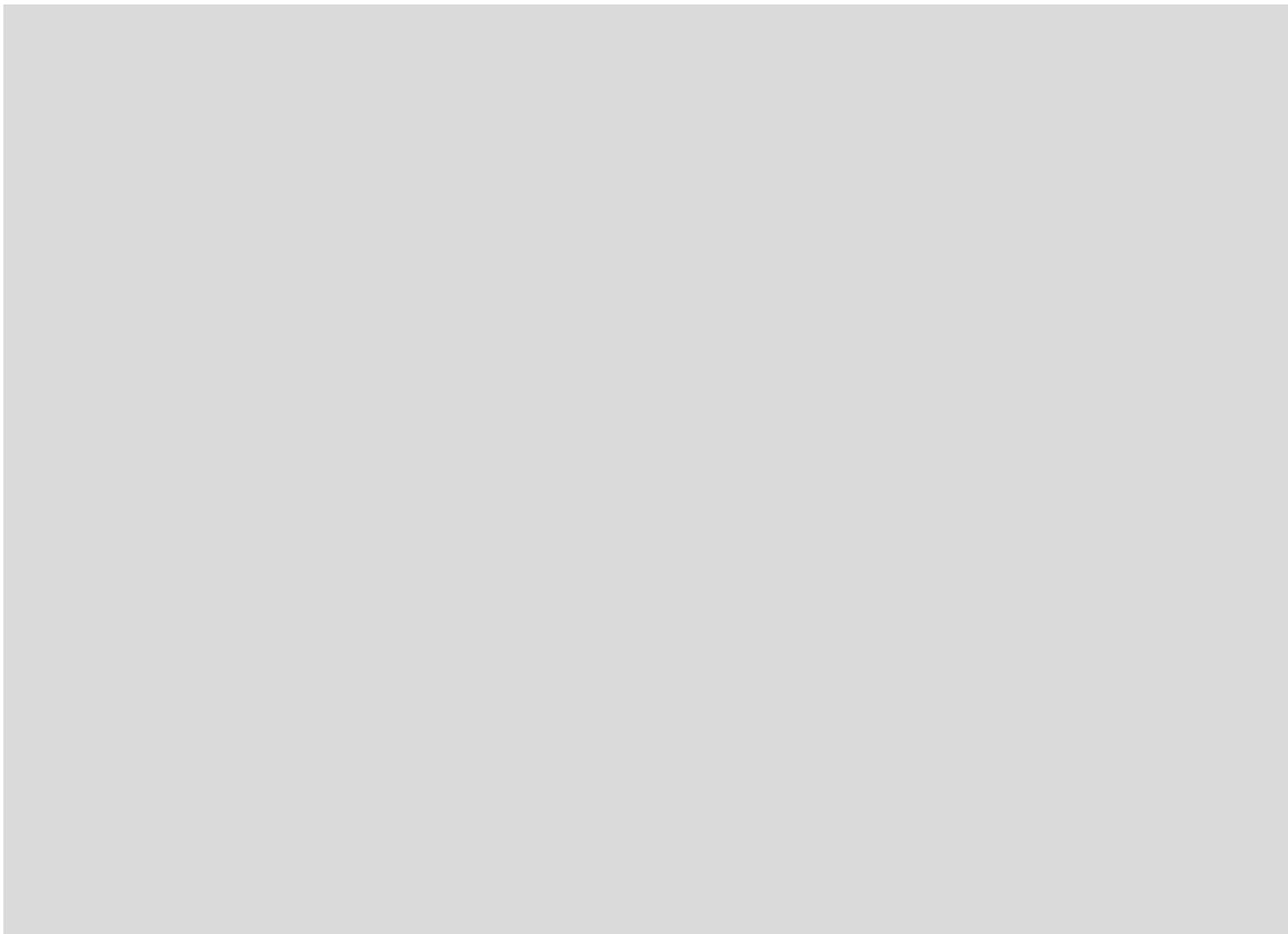


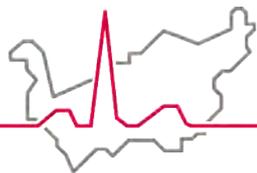
Hôpital du Valais
Spital Wallis

Merci pour votre attention

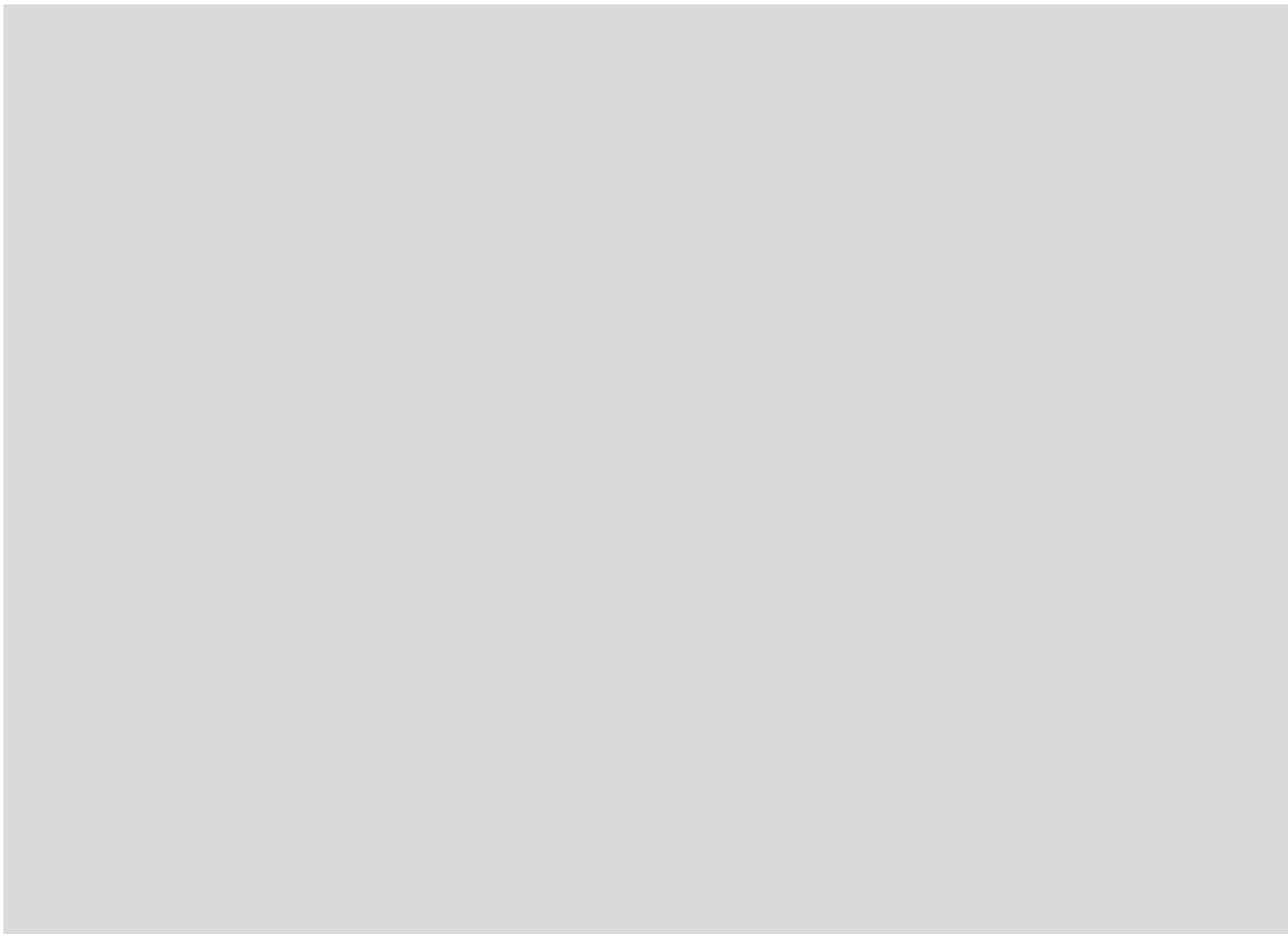


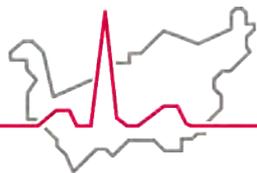
Hôpital du Valais
Spital Wallis





Hôpital du Valais
Spital Wallis





Hôpital du Valais
Spital Wallis

