

# Quelle prise en charge lorsque le carcinome hépatocellulaire n'est pas opérable ?

Vianney Bouygues

CHU Rennes

Journées DESC/SCVO, Rennes janv.2007

# Introduction

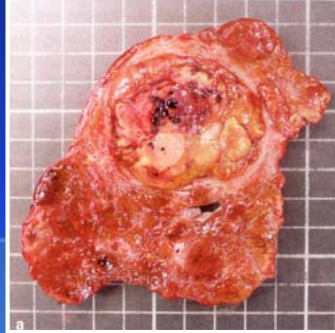
- 90 % CHC sur hépatopathie chronique
- Incidence en augmentation<sup>1</sup>
- Programmes de surveillance (échographie,  $\alpha$ FP)
- Mais traitement chirurgical possible chez 30% patients<sup>2</sup>

## *Traitements curatifs*

- traitements chirurgicaux (TH, RH)
- traitements percutanés (RF, OH, autres)
- radiothérapie conformationnelle ?

## *Traitements palliatifs*

- traitements par voie intra-artérielle (CE, CTIA, RT métab., autres)
- traitements par voie systémique (hormono $\theta$ , chimio $\theta$ , IFN $\alpha$ )



1 tumeur



Lésion précancéreuse



récidive +++



### Choix thérapeutique



Insuffisance hépatocellulaire (avérée ou potentielle)

60% décès liée à cirrhose

**extension tumorale**

- Nombre*
- Taille*
- Extension vasculaire*
- Métastases*

**gravité cirrhose**

- Child-Pugh*
- Symptomatique ou non*
- IHC biologique*
- HTP*

**état général**

- Stade OMS*
- Comorbidités*

# Sur quels critères récuser la chirurgie ?

- **Contre-indications à la transplantation<sup>1</sup>:**
  - Métastases, ganglions, envahissement vasculaire
  - Non respect des critères de Milan  $\pm$  élargis (critères UCSF)
  - Tumeur peu différenciée ?
  
- **Contre-indications à la résection:**
  - Métastases EH, thrombose tumorale tronc porte ou VCI
  - Lésions multiples bilobaires, envahissement convergence biliaire
  - Volume fonctionnel hépatique résiduel  $<50\%$  ( $<30\%$  sur foie sain), Child C  $\pm$  B
  - HTP
  - la taille n'est pas une contre-indication absolue
  
- **Contre-indications d'ordre général : âge, comorbidités**

# Traitements non chirurgicaux

## 1. Traitements de destruction percutanés

- la radiofréquence
- l'alcoolisation
- les autres modalités

## 2. Radiothérapie conformationnelle

## 3. Traitements par voie intra-artérielle

- la chimioembolisation lipiodolée
- la chimiothérapie intra-artérielle
- le lipiodol radiomarqué

## 4. Traitements médicaux

# Traitements percutanés

## 1. radiofréquence (1)



### ■ Principe:

- destruction thermique localisée (nécrose coagulation)
- différentes électrodes: diamètre max entre 2,5 et 5cm

### ■ Indications:

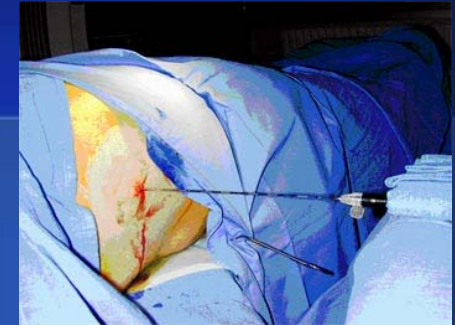
- idéalement  $\leq 3$  nodules  $\leq 3$ cm (possible jusqu'à 5cm), bien repérées
- Child A ou B

### ■ Contre-indications:

- tb hémotase ( $Pq < 50000$ ,  $TP < 50\%$ ), ascite abondante, infection
- localisations à risque, mal visibles, non accessibles

# Traitements percutanés

## 1. radiofréquence (2)



### ■ Résultats:

#### ■ *Destruction tumorale: 74%<sup>1</sup>*

selon la taille tumorale<sup>1</sup>

≤3cm=90%

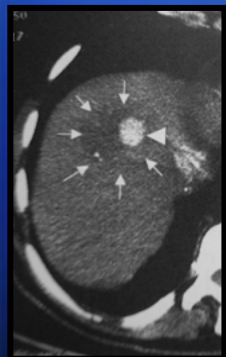
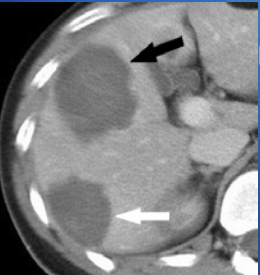
3,1-5cm=71%

≥5cm=25%

- *Complications:* - mortalité= 0,3%  
- morbidité= 9,5%<sup>3</sup>

#### ■ *Récidive<sup>3</sup>:*

	1 an	3 ans	5 ans
Tumeur traitée	4%	10%	10%
Nouvelles tumeurs	14%	49%	81%



<sup>1</sup>Lu et al., Radiology 2005

<sup>2</sup>Livraghi et al., Radiology 2000

<sup>3</sup>Lencioni et al., Radiology 2003

# Traitements percutanés

## 1. radiofréquence (3)

### ■ *Survie globale:*

	N	1an	3 ans	5 ans
Lin <i>et al.</i> , 2005	62	93%	74%	-
Tateishi <i>et al.</i> , 2005	664	94%	77%	54%
Lencioni <i>et al.</i> , 2005	187	97%	71%	48%
Shiina <i>et al.</i> , 2005	118	97%	81%	-
Chen <i>et al.</i> , 2006	71	96%	71%	-
		<b>95%</b>	<b>76%</b>	<b>53%</b>

### ■ Perspectives d'amélioration (CHC évolué >5cm)

- occlusion artérielle adjuvante: 90% réponse complète pour CHC de 3,5 à 8,5 cm mais 19% récurrence locale à 1 an<sup>1</sup>
- associations thérapeutiques: RF + CE, RF + OH
- guidage par IRM (séquence thermosensible)
- améliorations technologiques (électrodes multipolaires)

<sup>1</sup>Rossi *et al.*, *Radiology* 2000

# Traitements percutanés

## place de la RF par rapport à la chirurgie

- Classiquement: hépatectomie= traitement de référence du petit CHC et traitements percut proposés aux patients non opérables
- Mais: - indications optimales communes

2/3 études rétrospectives (N=308)

1 étude randomisée<sup>1</sup>(N=161)

SSR

résection > RF (+10%)

résection = RF

SG

résection = RF

résection = RF (4 ans)

- Pour: morbi-mortalité bien inférieure, moins invasif, hospit°+ courte, préservation parenchyme « sain »



**RF = traitement de première intention du petit CHC ?**

# Traitements percutanés

## place de la RF par rapport à la chirurgie

	ttt percutané	résection
1 nodule	≤ 3cm	3-5cm
2 ou 3 nodules	éloignés	même segment
Localisation	profonde	superficielle
Fct° hépatique	bonne	excellente
HTP	oui	non
Risque de récurrence	jugé élevé	jugé faible

Ganne-Carrié *et al.*, GCB 2002

### ■ Autres aspects de la complémentarité:

- abord laparotomique ou laparoscopique (100% destruction complète<sup>1</sup>)
- RF pour récurrence après résection
- ttt percut en attente de transplantation (« drop-out »=10% à 1an)

<sup>1</sup>Curley *et al.*, Ann Surg 2000

# Traitements percutanés

## 2. autres modalités

### alcoolisation

*en curatif*, supériorité de la RF sur OH établie par 4 études randomisées:

	Nécrose	nb séances	reproductibilité	récidives	survie 2-4ans	complications /sévères
OH	-	4 à 8	-	-	-	+ / =
RF	+	1 à 2	+	+	+	- / =

*en palliatif*,

- procédure « one shot » pour tumeur de 5 à 10cm<sup>1</sup>
- alcoolisation par voie intra-artérielle: CHC infiltrants avec envahissement portal segmentaire<sup>2</sup>
- association OH + CE > CE seule<sup>3</sup> ou OH seule<sup>4</sup>

### acétisation

micro-ondes

laser

cryothérapie

<sup>1</sup>Giorgio et al., Eur J Ultrasound 1998

<sup>2</sup>Seror et al., Radiology 2005

<sup>3</sup>Bartolozzi et al., Radiology 1995

<sup>4</sup>Allgaier et al., Int J Cancer 1998

# Radiothérapie conformationnelle (1)

- CHC longtemps considéré comme résistant à la radiothérapie
- Radiosensible si dose délivrée suffisante



RTC: ciblage tumoral 3D

## ■ Essai phase II RTF1<sup>1</sup>

- petit CHC, non éligible pour ttt curatif
- 66 Gy
- réponse objective =91% (complète=78%)
- toxicité aiguë =15%
- récurrence in situ =26%, SSR =34 mois

## ■ Essai asiatique

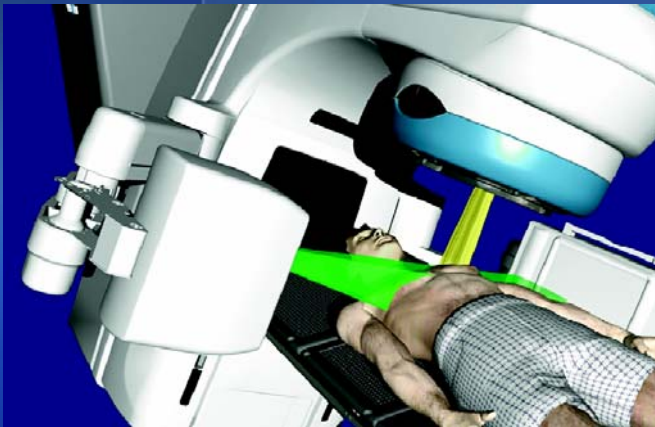
- CHC 6 à 25 cm (14 thrombose porte ou cave)
- 40-60 Gy
- réponse objective =61%
- toxicité aiguë =0%
- récurrence =0%, survie globale = 40% à 2 ans

⇒ Efficacité et tolérance

# Radiothérapie conformationnelle (2)

## ■ Avantages:

- disponibilité
- plusieurs lésions, localisations sup et centrales
- non invasif, patients fragiles, déjà traités



## ■ Perspectives:

- associations: radio-sensibilisants, CE
- nouvelles modalités (asservissement respiratoire, modulation d'intensité)
- protonthérapie



place de la RTC dans l'algorithme thérapeutique ?  
essais randomisés phase III +++ (SSR et SG ?)

# Traitements par voie intra-artérielle

## 1. chimio-embolisation lipiodolée (1)

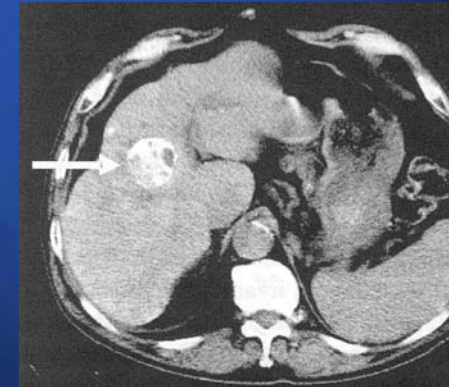
### ■ Principe



Hypervasc° artérielle  
du CHC (85 à 100%)



Rétention intense et  
durable du lipiodol par  
CHC



Ischémie induite par  
occlusion artérielle  
(embolisation supra-  
sélective)



Très fortes doses  
d'antimitotique  
localement, faible  
imprégnation systémique  
(doxo, cisplat)

- chimioembolisation vs embolisation simple<sup>1,2</sup>: taux de réponse et survie identiques

# Traitements par voie intra-artérielle

## 1. chimio-embolisation lipiodolée (2)

### ■ Résultats discordants:

- hétérogénéité des études

- 90→98: 4 études randomisées vs ttt symptomatique:

α réponse objective: 16 à 55%

α pas de gain de survie (dégradation fct° hépatique ++)

- critères d'inclusion plus restrictifs, fct° hépatique conservée:

	N	rép obj	CEL*	E*	contrôle*	p
<i>Llovet, 2002</i>	112	CE=35/ E=43%	63%	50%**	27%	0,009
<i>Lo, 2002</i>	80	27%	31%	-	11%	0,002

\* survie à 2 ans      \*\*vs CEL p>0,05

- intérêt de la CEL confirmée par 2/3 métaanalyses récentes

### ■ Effets indésirables fréquents:

α complications graves =10%

α mortalité = 2-6%

# Traitements par voie intra-artérielle

## 1. chimio-embolisation lipiodolée (3)

### ■ En pratique:

- respect des contre-indications +++
- *En situation palliative:*

- ⊠ patient en bon EG
- ⊠ cirrhose bien compensée (Child  $\leq$  B7)
- ⊠ CHC localisé sans thrombose porte



répétition des injections uniquement si réponse objective initiale  
...modalités optimales ?



- *Autres indications (bénéfice non prouvé):*

adjuvant

- ⊠ ↓ taille tumorale pour rendre possible résection
- ⊠ ↓ risque de récurrence en postop
- ⊠ attente de transplantation

néoadjuvant

# Traitements par voie intra-artérielle

## 2. chimiothérapie intra-artérielle

- Aucune étude randomisée de phase III
- Des résultats intéressants dans des séries rétrospectives ou phase II hétérogènes:
  - réponse objective: 15-40%, parfois réponse complète (16%<sup>1</sup>)
  - résections secondaires possibles<sup>2</sup>
- Mais:
 

- pas de bénéfice sur la survie démontré
  - morbidité et mortalité non négligeables
  - Pas de différence de SG avec chimio IV dans 2 essais randomisés
- Perspectives:
 

résultat prometteur de l'association avec radiothérapie conformationnelle<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Obi et al., Cancer 2006

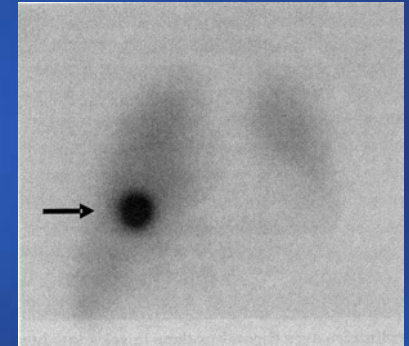
<sup>2</sup>Clavien et al., Surgery 2002

<sup>3</sup>Ben-Josef et al., J Clin Oncol 2005

# Traitements par voie intra-artérielle

## 3. Lipiodol radiomarqué (1)

- Principe:
  - idem chimio-embolisation
  - isotope radio-actif ( $^{131}\text{I}$ )
    - ⇒ Irradiation interne vectorisée
- 2 essais randomisés:



lipiocis® vs ttt sympto<sup>1</sup>  
(CHC avec thrombose porte)



amélioration SG

lipiocis® vs CE<sup>2</sup>



rép. tumorale et SG à 1 an identiques  
tolérance meilleure (↓thromboses artérielles)

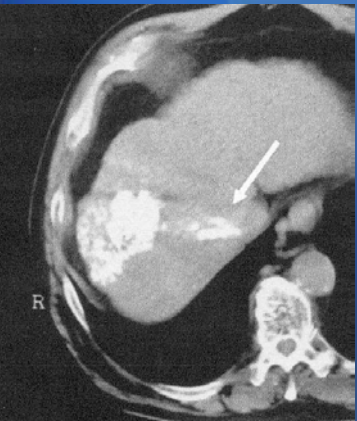
- Limites:
  - isolement d'1 semaine (pb disponibilité)
  - risque de pneumopathie infiltrative diffuse grave (2%)

# Traitements par voie intra-artérielle

## 3. Lipiodol radiomarqué (2)

### ■ indications:

- AMM Lipiocis®: « ttt des CHC avec thrombose de la veine porte, non résécables et non transplantables »
- alternative à la chimioembolisation en situation palliative
- ttt adjuvant à la résection ( $\downarrow$ récidives,  $\uparrow$ SSR,  $\uparrow$ SG)<sup>1</sup>



### ■ Perspectives:

- association Lipiocis + chimio $\theta$  ( 47% réponse<sup>2</sup>)
- autres isotopes:  $^{188}\text{Re}$  (isolement 24h, tumeurs volumineuses)
- autres vecteurs: microsphères marquées

<sup>1</sup>Lau et al., Lancet 1999

<sup>2</sup>Raoul et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006

# Traitements par voie intra-artérielle

## 4.nouvelles pistes

### Déplétion en arginine plasmaticque

- principe: auxotrophie pour l'arginine du CHC
- en pratique: embolisation hépatique<sup>1</sup> (→ libération d'arginase) ou inj° IM d'arginine desaminase pégylée (CHC avancé ou métastatique)<sup>2</sup>

- très bonne tolérance
- 84% stabilité ou régression CHC (10% rép. complète)



phase III ++

### virathérapie

- principe: réplication sélective dans cellules cancéreuses
- essai chez l'animal avec le VSV<sup>3</sup>

- absence d'hépatotoxicité
- 18% destruction complète

<sup>1</sup>Cheng et al., Cancer Lett 2005

<sup>2</sup>Izzo et al., J Clin Oncol 2004

<sup>3</sup>Shinozaki et al., Hepatology 2005

# Traitements médicaux (1)

## Chimiothérapies systémiques

- très nombreuses études, résultats décevants: taux réponse max= 20%, toxicité importante, aucun gain de survie<sup>1</sup>, voire altération qualité de vie, cas de réactivations mortelles du VHB<sup>2</sup>
- pas de place pour chimioθ hors essais

## Hormonothérapies

- tamoxifène
- antiandrogènes
- analogue somatostatine (octréotide)
- analogues vit D (Séocalcitol)

aucun effet en palliatif sur le CHC

## Immunothérapie (IFN $\alpha$ )

# Traitements médicaux (2)

## Nouvelles pistes

- **Pravastatine (Elisor®):**

- ralentissement progression et diffusion métastatique chez l'animal<sup>2</sup> (↓ activité métalloprotéinase ?)
- 1 essai phase II: gain de survie de 9 mois<sup>3</sup>

- **thérapies ciblées:** anti-EGFR (Iressa®, Tarceva®, Erbitux®), anti-VEGF (Avastin®)

- chez l'animal, effet prophylactique sur développement du CHC + inhibition croissance tumorale

⇒ protocole Iressa (phase III): prévention récurrence après résection ou ttt percutané

⇒ protocole Erbitux-Gemox (phase II): ttt du CHC avancé

<sup>1</sup>Leung et al., Clin Cancer Res 1999

<sup>2</sup>Taras et al., J Hepatol 2007

<sup>3</sup>Kawata et al., Br J Cancer 2001

# Traitement symptomatique



inclure les malades dans des études +++  
développer prise en charge pluridisciplinaire

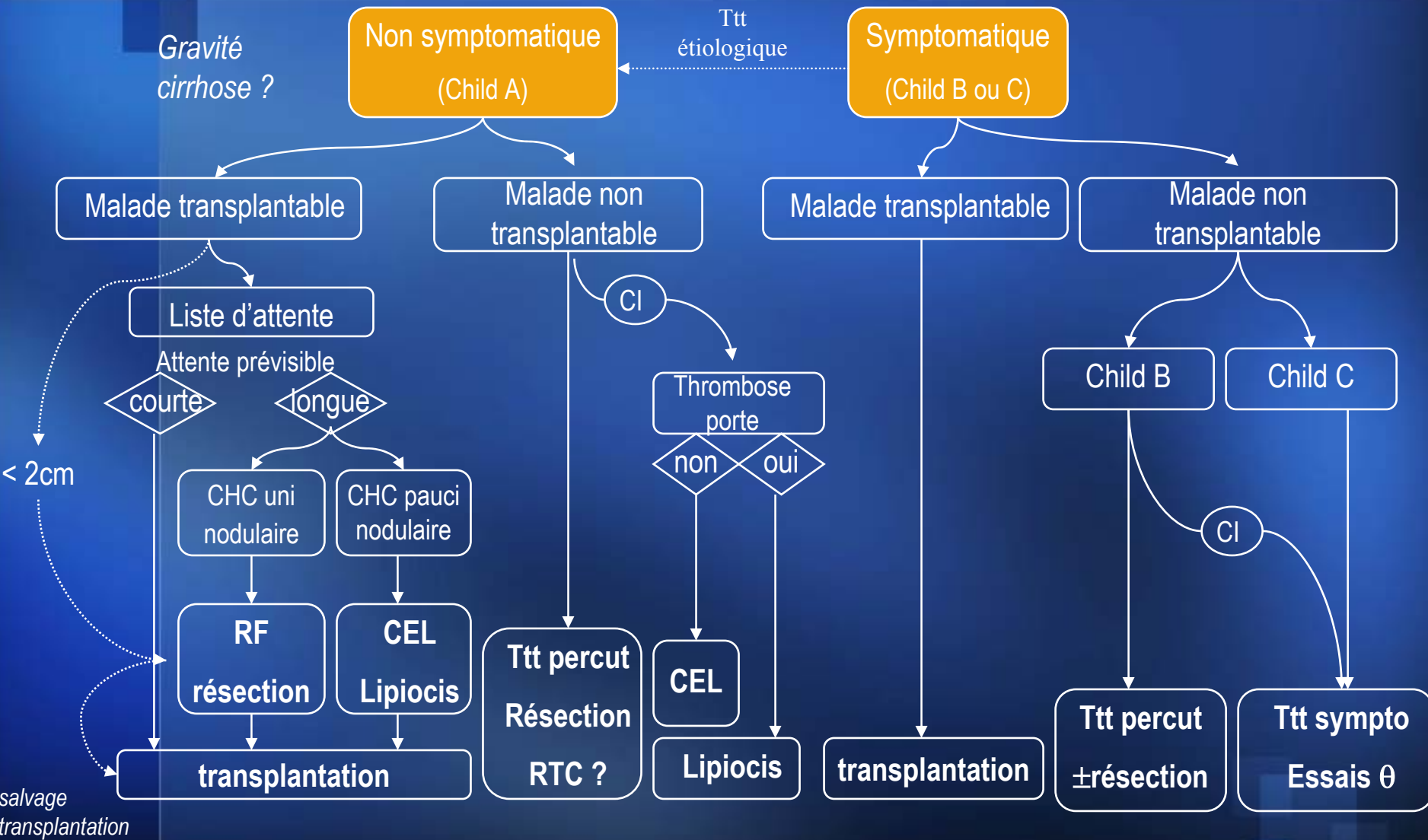
# Conclusion

- En 2007, pronostic du CHC reste mauvais (>6000 décès /an en France)
- 70 à 80% d'emblée non accessibles à un ttt curatif
- Grande hétérogénéité dans les pratiques
- Seuls ttt non chirurgicaux ayant fait la preuve de leur efficacité: chimio-embolisation intra-artérielle, radiothérapie métabolique et conformationnelle et ttt percutanés mais ne s'adressent qu'à des petites tumeurs et/ou avec fonction hépatique conservée
- CHC évolué sur cirrhose symptomatique = impasse thérapeutique
- Pistes récentes: thérapie virale, antiangiogènes et anti-EGFR, déplétion en arginine plasmatique

*⇒ dépister le CHC à un stade précoce +++*

*⇒ développer de nouveaux ttt et stratégies (associations) en incluant une majorité de patients dans des essais thérapeutiques*

« petit » CHC  
(critères de Milan respectés ± élargis)



« gros » CHC  
(critères de Milan dépassés)

