

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

DESC/SCVO Rennes 2010

CHU POITIERS

Geoffrey GOUDARD

Contre-indication chirurgie

■ Transplantation :

- Extension extra hépatique
- Envahissement vasculaire
- Non respect des critères de Milan

■ Réssection chirurgicale :

- caractéristique tumeur :
 - Métastases extra hépatiques, lésions multiples bi lobaires
 - Envahissement convergence biliaire, thrombose tumorale vasculaire
- Fonction hépatique :
 - Child B et C, HTP (VO, ascite)
- estimation volume foie restant

■ D'ordre générale :

- Age, OMS, Co morbidités

Traitement curatif
possible?

CHC non
opérable

←

↓

Prise en charge ?

Destruction percutanée (1)

■ Principe

■ Application in situ d'un agent thérapeutique :

-courant alternatif (radiofréquence)=hyperthermie entre 60°C et 100°C = lésions ADN cellulaire irréversibles.

-éthanol ou acide acétique (alcoholisation)= déshydratation cellulaire.

 Nécrose tissulaire

Destruction percutanée (2)

■ Résultats (radiofréquence)

■ Destruction tumorale¹ : 74%

- Selon la taille :
 - de 3 cm = 90%
 - de 3 à 5 cm = 71%
 - + de 5 cm : 25%

■ Tolérance²

- Mortalité 0,11%
- Morbidité 9,5%

■ Survie

- Globale : autour de 50% à 5 ans³

1 : Lu et al Radiology 2005

2 : Lencioni et al Radiology 2003

3 : Tateishi Cancer 2005

Destruction percutanée (3)

■ Destruction percutanée vs résection

■ Études non randomisées^{1,2}

- Survie globale équivalente, survie sans récurrence en faveur chirurgie

■ études randomisées prospectives

		Survie globale	Survie sans récurrence	Taux complication
-Huang et al 2005	résection	À 5 ans : 81%	48%	—
	alcoolisation	À 5 ans : 86%	44%	—
-Chen et al 2006	résection	À 4 ans : 64%	51%	50%
	radiofreq	À 4 ans : 67%	46%	3%



Radiofréquence en 1er intention?

Destruction percutanée (4)

(radiofréquence)

■ Indications

- Respect critères de Milan
- Non opérable
- Cirrhose compensée (A ou B)

■ Contre-indications

- Ascite abondante
- Troubles sévères de l'hémostase
- Cirrhose Child C
- Tumeur sous capsulaire, à proximité des voies biliaires

Destruction percutanée (5)

(radiofréquence)

■ Complications

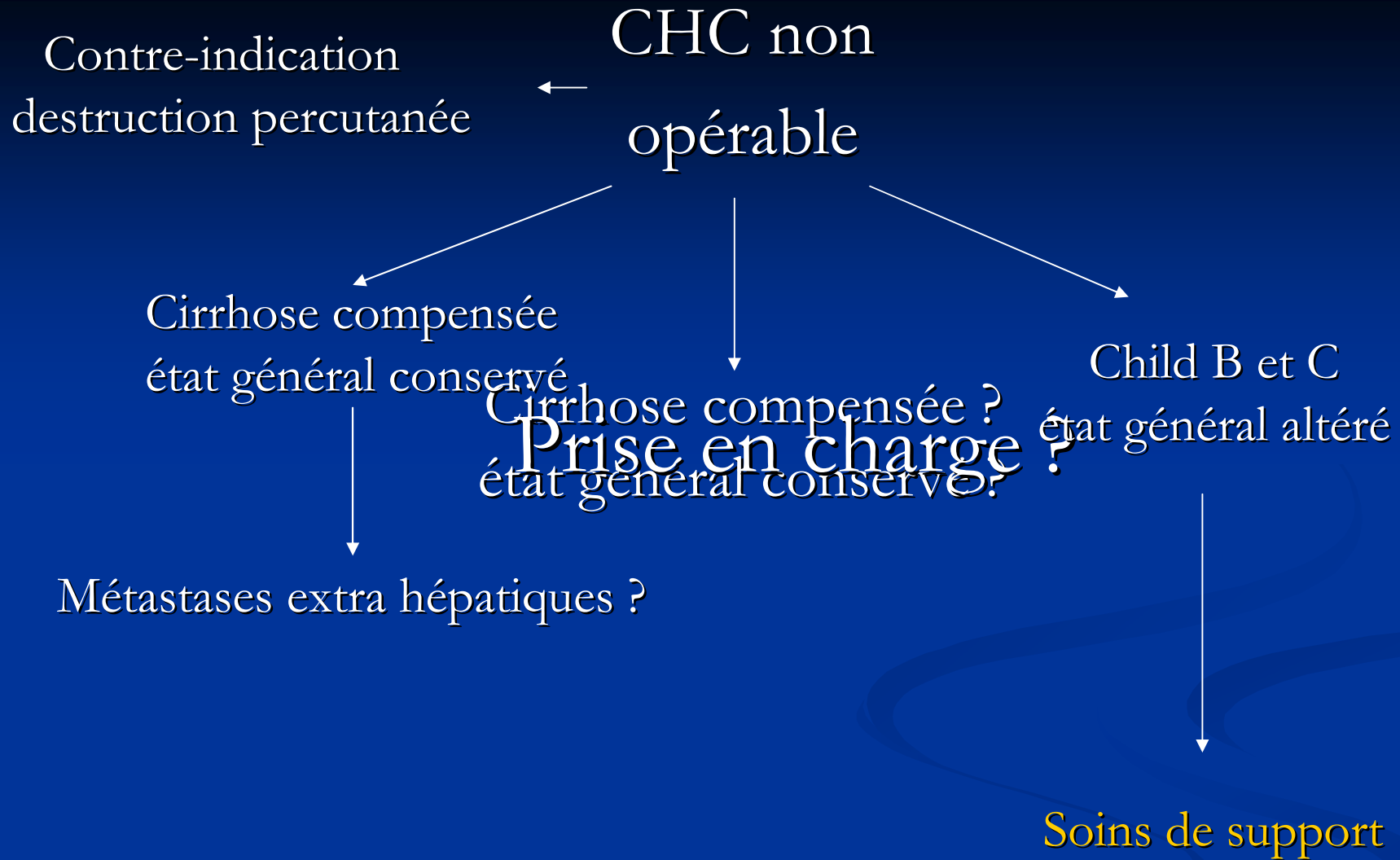
- Syndrome fébrile pendant 2, 3 jours
- Douleurs
- Hémorragie, hémobilie
- Sténose biliaire : angiocholite, abcès
- Essaimage sur le trajet de ponction
- Épanchement pleural

CHC non
opérable ←
Contre-indication
destruction percutanée

Traitement
palliatif

Traitements palliatifs disponibles

- traitement par voie artérielle
 - Lipiodol marqué
 - Chimioembolisation
 - Chimiothérapie intra artérielle
- Traitement par voie générale
 - Sorafenib (Nexavar©)
 - autres



Traitement systémique : Sorafenib (Nexavar©)(1)

■ Principe

- Inhibiteur de protéines kinases
(raf 1 et B raf, récepteur thyrosine kinase VEGF)
- Double mécanisme d'action
 - inhibition prolifération cellulaire et angiogénèse
 - augmentation de l'apoptose cellulaire
- Voie orale+++ , posologie : 400 mg x 2/j (comprimé)

Traitement systémique : Sorafenib (Nexavar©) (2)

■ Etudes

■ 1 essai phase II¹ :

137 patients child A ou B (72%/28%)

Survie globale 9,2 mois, médiane durée sans progression 4,2 mois

Effets secondaires acceptables

■ 2 essais phase III : SHARP, Asia-Pacific trial

_ sorafenib vs placebo

_ Population bien définie :

-OMS 0-2

-child pugh A

-CHC non curables dont 70% d'envahissement vasculaire et/ou métastase ganglionnaire ou viscéral extra hépatique

Traitement systémique : Sorafenib (Nexavar©) (3)

	Médiane survie globale (Sorafénib vs placebo)	survie sans progression (Sorafénib vs placebo)	survie sans progression clinique (sorafenib vs placebo)
SHARP	10,7 vs 7,9 (p 0,00058)	5,5 vs 2,8 (p 0,000007)	NS
Asia-pacific trial	6,5 vs 4,2 (p 0,014)	2,8 vs 1,4 (p 0,0005)	NS

■ Effets secondaires :

- Diarrhée (8% vs 2%)
- Syndrome main-pied (8% vs 1%)
- Anorexie
- alopécie

Traitement systémique : Sorafenib (Nexavar©) (4)

■ Indications

- CHC palliatif , non candidat pour traitement par voie artérielle
- Child-pugh A
- OMS 0-2
- En pratique, CHC multi nodulaire avec méta ganglionnaire ou viscérale et/ou anomalie flux portal

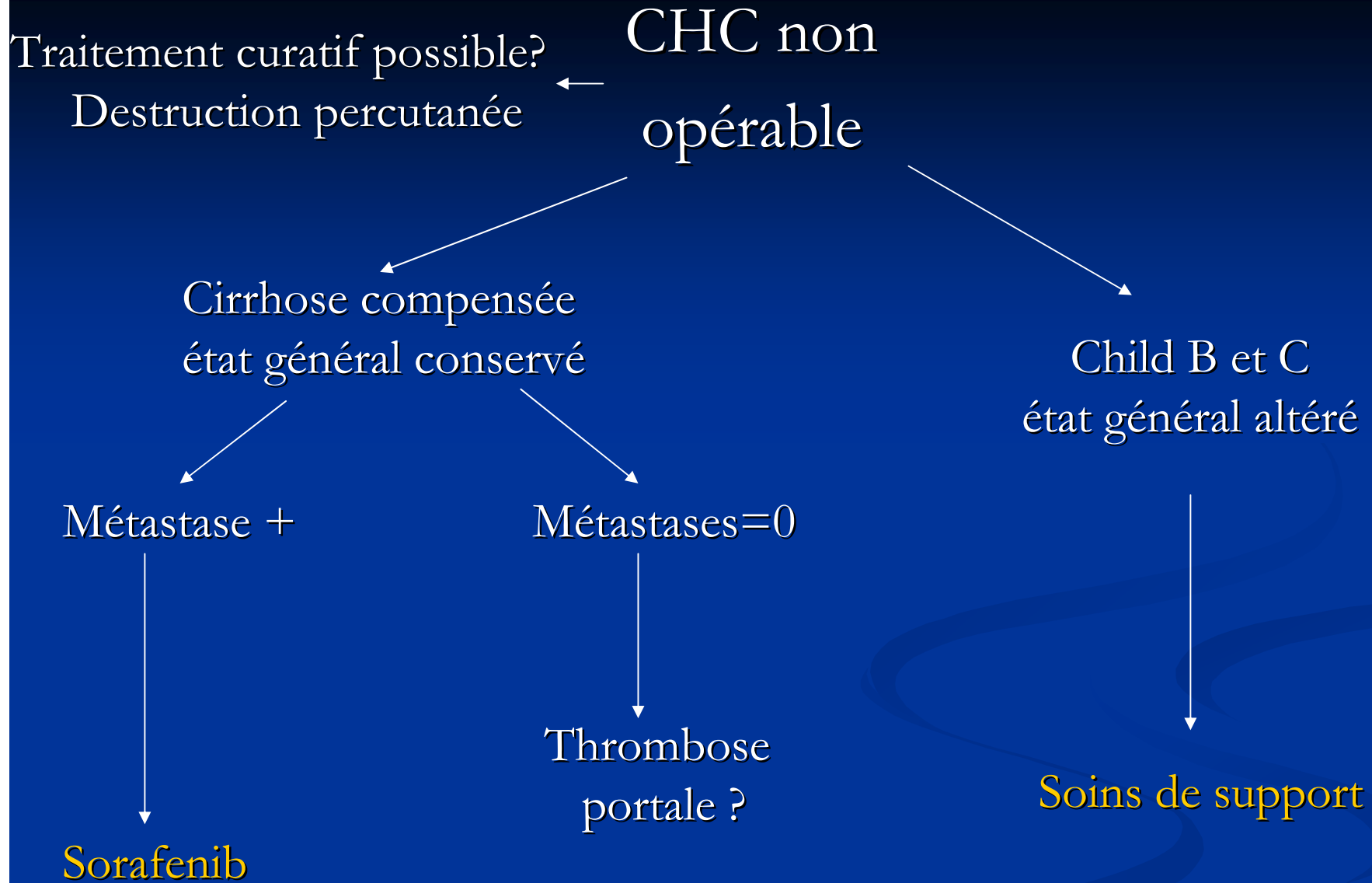
■ Contre-indications

- Cardiaque : HTA non contrôlée
- Infection sévère
- Hémorragie digestive datant de moins de 1 mois
- Anémie inf à 8,5, albumine inf à 28g/L, insuffisance rénale sévère

Autres traitements systémiques

- Anti-androgènes
- Interferon
- octréotide
- Chimiothérapie systémique

Aucun bénéfice démontré, utilisation non recommandée par l'HAS en pratique courante




traitement par voie artérielle :

1. lipiodol radioactif (Lipiodol®)(1)

■ Principe

- Utilisation d'un vecteur = Lipiodol avec une forte affinité tumorale:
 - produit de contraste se fixant préférentiellement dans la tumeur
 - élimination au bout de plusieurs mois alors que seulement quelques jours suffisent au niveau du parenchyme sain
 - passage systémique faible (poumons et faiblement thyroïde)
- Chargé par isotope radioactif (iode 131)

 Diffusion élective durable effet ionisant en intra tumoral avec peu d'effets secondaires sur les tissus sains.

traitement par voie artérielle :

1. lipiodol radioactif (Lipiodol®)(2)

■ Résultats

- efficacité prouvée chez les patients avec thrombose portale vs traitement symptomatique (Raoul *et al.*, *J NuclMed* 1994)
- meilleure tolérance clinique notamment moins de thrombose vasculaire secondaires par rapport à la chimioembolisation (Raoul *et al.*, *Hepatology* 1997)

➔ Patient avec cirrhose compensée et thrombose portale (HAS 2007)

■ Effets secondaires

- Fièvre transitoire
- Douleur lors de l'injection
- Rare anomalie bilan hépatique et thrombopénie
- Rare mais grave : pneumopathies infiltratives tardives (2%)

Inconvénient majeur est la nécessité d'isolement du patient en chambre durant une semaine et les mesures de protection du personnel soignant.


traitement par voie artérielle :

2. chimioembolisation (CE)(1)

■ Principe

■ 1er temps : chimiothérapie locale

- Utilisation d'un vecteur avec une forte affinité tumorale, chargé en chimiothérapie:

 .Libération forte dose d'antimitotique en intra tumoral
.Peu diffusion systémique de la chimiothérapie

- Type de vecteur :

.classiquement le lipiodol ou microparticules (DEBs)

-même efficacité et moins effets secondaires toxicité hépatique¹

-Augmentation de la réponse chez patients Child B et OMS précaire; pas d'effet sur la survie²

- peut être fait sous anesthésie locale

traitement par voie artérielle :

2. chimioembolisation (CE)(2)

■ Principe

■ 2ème temps : embolisation

- Vascularisation tumorale exclusivement artérielle à la différence du foie sain vascularisé par le système artériel et portal.

 Ischémie sélective de la tumeur par embolisation

- embolisation par un agent occlusif résorbable ou non (coils, éponge de gélatine)
- sélective : artère hépatique du côté de la tumeur
hyper sélective : artère nourricière de la tumeur
meilleure tolérance (IHC)

traitement par voie artérielle :

2. chimioembolisation (CE)(3)

■ Résultats :

■ CE vs traitement symptomatique :

- 1er études n'avaient pas montré de bénéfice sur la survie (critères inclusions trop larges)
- amélioration de la survie mais chez des patients bien sélectionnés : Child A et B, absence ascite, absence envahissement veineux^{1,2}
- 5 facteurs pronostics retrouvés prédictifs succès CE :
 - .nombre et taille lésion, envahissement portal
 - .fonction hépatique et ascite
 - .taux alpha foeto protéine

¹ : Llovet. Lancet 2002 ; 359 : 1734

² : Lo. Hepatology 2002 ; 35 : 1164

traitement par voie artérielle :

2. chimioembolisation (CE)(4)

■ Indications

- CHC non opérable
- Patient en bon état général
- Cirrhose hépatique compensée
- Absence de thrombose porte
- Non métastatique

■ Effets secondaires

- Syndrome post embolisation (2 à 7%):
 - fièvre, douleur hypochondre
 - nausées et vomissements
- Insuffisance hépatique (cirrhose avancée, bilirubine augmentée et TP abaissé)

traitement par voie artérielle :

3. chimiothérapie intra artérielle

■ Principe

- Via un cathéter dans branche de l'artère hépatique
- Chimiothérapie régionale avec forte imprégnation hépatique et faible au niveau systémique (cisplatine, 5 FU, doxorubicine)

■ Résultats

- Taux de réponse intéressant dans de petites études retrospectives^{1,2}
- Pas d'étude récente, pas d'études de phase III
- CE vs chimiothérapie intra artérielle :
 - Pas de différence de survie³, mais biais de sélection (tumeur avancée, groupes inhomogènes)

¹ : Obi.Cancer 2006

² : Itamoto J Surg Oncol 2002

³ : Okusaka. J Hepatology 2009 ; 51 : 1030

Perspectives :

■ Association thérapeutique

- Sorafenib + Chimioembolisation (essai phase II en cours (SOCRATES))
- Destruction percutanée + chimio embolisation
-amélioration qualité de vie¹, diminution mortalité^{2,3}

■ Évaluation Sorafenib chez patients Child B⁴

- augmentation des dysfonctions hépatiques chez ces patients (p 0,036)
- chute de moitié médiane de survie par rapport au patient Child-Pugh A.
(Registre Gidéon)

■ Lipiodol : Utilisation autres isotopes (rhénium 188)⁵

- diminution du temps d'hospitalisation
- tolérance et efficacité équivalente
Absence d'essai de phase III

¹ : Wang; Qual Life Res 2007

² : T.J.Vogl et al; Eur J Radiol 2009

³ : Marelli. Cancer treat Rew 2006

⁴ : Worms.2009 J clin gastroenter

⁵ : Bernal. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007

Radiothérapie conformationnelle

■ Principe

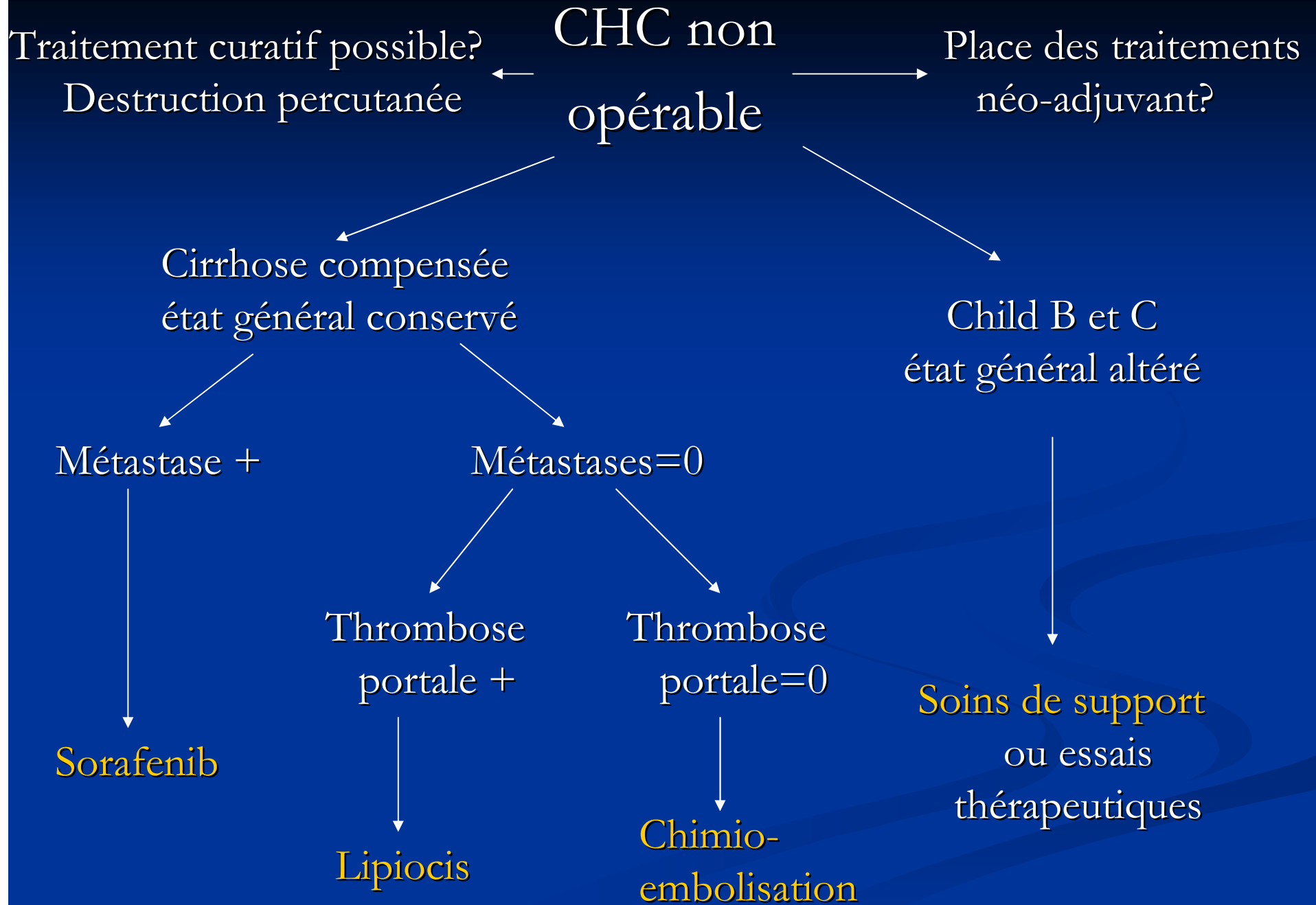
- Ciblage tumoral pour ordinateur en 3D

■ Résultats

- En monothérapie :
 - Efficacité et tolérance de la technique, si dose suffisante délivrée (plus de 50 grays) pour CHC évolué avec¹ ou sans thrombose portale²
- En association avec CE :
 - essais phase II³ : .survie a 2 ans autour de 40%
.médiante de survie autour de 18 mois
 - pas d'essai phase III
- En pratique, place de la radiothérapie non définie par l'HAS!!!

Conclusion

- 80% des patients avec CHC sont découverts à un stade non opérable.
- La chirurgie reste le traitement le plus efficace et donc de référence.
- nécessité dépister CHC à un stade précoce
 - surveillance échographique chez patient cirrhotique tous les 4-6 mois, par radiologue expérimenté
 - Perspective : dépistage de masse par tests non invasifs (fibrotest, fibroscan)



Perspectives (1):

Autres traitements systémiques

- **Thérapies ciblées : anti VEGF (avastin) et anti EGFR (tarceva, erbitux)**
 - Essais de phase II^{1,2,3} : -augmentation survie sans progression
-augmentation réponse avec stabilité des lésions
 - Pas essai phase III
- **Statines**
 - Efficacité prouvé sur l'animal⁴
 - Augmentation significative survie Elisor + CE⁵

1 : Thomas. J Clin Oncol 2009

2 : Thomas. Cancer 2007 3 : Siegel. J Clin Oncol 2008

4 : Taras. J hepaology 2007

5 : Graf. Digestion 2008

Perspectives (2): Association thérapeutique

■ Sorafenib

-Doxorubicine (Abou-Alfa. 14th european cancer conf 2007)

-augmentation significative effets secondaires graves (dysfonction ventriculaire, neutropénie, et insuffisance hépatique)

-Chimioembolisation

-essai phase II en cours (SOCRATES, SPACE)

■ Destruction percutanée + chimio embolisation

-amélioration qualité de vie¹, diminution mortalité^{2,3}

■ Lipiocis

-Association avec les antiangiogéniques (sorafénib)

-Association avec les chimiothérapies (cisplatine et doxorubicine)

-efficacité prouvé in vitro

¹ : Wang; Qual Life Res 2007

² : T.J.Vogl et al; Eur J Radiol 2009

³ : Marelli. Cancer treat Rew 2006

Perspectives (3): Autres indications

■ CE et downstaging

- Pas de surmorbidity induite par CE avant la chirurgie
- Possibilité de downstaging? (23% CHC stade III/IV secondairement éligible pour la transplantation)¹

■ Évaluation Sorafenib chez patients Child B ²

- augmentation significative des dysfonctions hépatiques chez ces patients (p 0,036)
- chute de moitié médiane de survie par rapport au patient Child-Pugh A.
(Registre Gidéon)

Perspectives (4): Amélioration techniques

■ **Lipiodol** : Utilisation autres isotopes (rhénium 188)¹

- diminution du temps d'hospitalisation
- tolérance et efficacité équivalente

Absence d'essai de phase III

■ **Chimio-embolisation** : Microparticules (DEBs)

- même efficacité que Lipiodol et moins effets secondaires notamment toxicité hépatique²
- Augmentation de la réponse chez patients Child B et OMS précaire; pas d'effet sur la survie³

1 : Bernal. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007

2 : Lammer. Cardiovascu Interv Radiol 2009

3 : Varela. J Hepatology 2007