

# Modalités de prise en charge thérapeutique du carcinome hépatocellulaire sur cirrhose

Julien Dubrez, Poitiers

réunion DESC/SCVO janvier 2004

# Introduction

- Incidence :
  - 5-35 / 100 000 Afrique, Chine, Asie
  - 1-20 / 100 000 Europe, Amérique du N
- 90 % sur cirrhose :
  - Alcool
  - HBV-HCV
  - Hémochromatose
- Évolution naturelle : décès en 6 à 12 mois

# Traitement : moyens

- Curatif :
  - transplantation
  - résection
  - destruction percutanée :
    - injection d'alcool, d'acide acétique
    - radio-fréquence
- palliatif :
  - chimio-embolisation intra-artérielle
  - lipiodol radio-actif
  - hormonothérapie : anti-estrogènes, anti-androgènes...

# Peut-on proposer un traitement curatif ?

- OUI si :
  - carcinome de petite taille
    - dans tous les cas si **< 5 cm**
    - discuté si **> 5 cm**
  - absence d 'extension extra-hépatique
    - métastases ggl, à distance
    - envahissement vasculaire (thrombose porte)
  - nombre de nodules **< 3**

*Bruix J, Conférence de consensus  
Barcelone-2000, J Hepatol; 2001*

# Traitement curatif

- Concernera 10 % des patients
  - entre 20 et 80 % de survie sans récurrence à 4 ans dans les meilleurs cas :
    - Si transplantation
    - Si moins de 3 nodules  $< 3$  cm ou 1  $< 5$  cm
- (mazzafredo V, N Engl J Med; 1996),(bismuth H, Ann Surg; 1993)*
- Risque global de récurrence : 100 % à 5 ans

# Peut-on proposer une transplantation ?

- Age < 65
- Tumeur < 5 cm ou < 3 nodules < 3cm
- Absence de thrombose porte
- Absence de réplication virale

# Transplantation : résultats

- Survie globale sans récurrence à 5 ans > 60 %  
(*Figueras J, Hepatology 1997; Ringe B, World J Surg 1991; Mazzaferro V, N Engl J Med 1996*)
- Jusqu' à 80 % à 4 ans sans récurrence si < 3 nodules < 3 cm  
(*Mazzaferro V, N Engl J Med 1996*)
- Si critères de sélection respectés : meilleur trt  
(*Bismuth H, Ann Surg 1993*)
- mais problème :
  - mortalité (10 %) et morbidité lourde
  - C.I. fréquentes
  - disponibilité des greffons

# transplantation ou autre ?

- Transplantation : meilleurs résultats survie
- Mais nombreux malades décèdent ou sortent de la liste d'attente : pas pris dans statistique  
Des échec de transplant.
- Chirurgie, destruction percutanée ou chimio-embolisation IA d'intervalle ? Pour tous les malades ?

# Que faire pendant l'intervalles ?

- Progression tumorale +++
- on peut proposer
  - alcoolisation
  - chimio-embolisation
  - résection limité

*(Trinchet JC, J Hepatol 1997)*

- quelques études : Chimiothérapie péri-op  
*(cherqui D, Cancer 1994)*

Lipiodol radioactif

# Peut-on proposer une résection ?

- C.I. à l'exérèse chirurgicale : *(Belghiti, J Chir 1999)*
  - Insuffisance hépatocellulaire : Child B et C
  - TP < 50 %
  - Ascite non contrôlée
  - Thrombose porte
  - Compression des voies biliaires
  - Atrophie hépatique
- Child A : critère insuffisant
  - évaluation du risque opératoire :
    - Degré de fibrose : Biopsie hépatique +/-
    - Degré d'HTP : fogd VO > grade 2
    - Degré d'activité virale : cytolyse > 2N

*(Bruix J, gastroenterology 1996) (Noun R, world J surg 1997)*

# Résection : résultats

références	Survie à 5 ans globale	Survie sans récurrence à 5 ans
Belghiti J	—	0 %
Izumi	59 %	20 %
Kosuge , hepatogastro 1993	44 %	25 %
Nakajima	57 %	37 %

# Résection : résultats

- **Survie globale à 5 ans : 45 à 60 %**

*kosuge T, Hepatogastroentero 1993; Nakajima Y, Am J Surg 1996*

- **Survie à 5 ans sans récurrence : 20 %**

*Buffet C, EMC 1998*

- **Mortalité opératoire : 5 à 10 %**

*Launois B, Ann gastroent hepatol 1996, gastro entero Clin Biol 1997*

- **Morbidité importante : décompensation cirrhose**

- **Mortalité à long terme :**

– **Récurrence > 90 % à 5 ans et 100 % si suivi long**

*Belghiti J, Ann Surg 1991; Poon RTP, Ann Surg 2000*

# FDR de récurrence après résection

- Caractérisation tumorale :
  - Faible différenciation
  - Embols vasculaires
  - AFP élevée *(Liver cancer group of japan, cancer 1994)*
- Étendue de la résection :
  - Territoire portal adjacent = Bisegmentectomie
  - Diminue le risque de récurrence *(Makkuchi M, 1998)*
- Nature de l'hépatopathie sous-jacente :
  - Virale et active majeure la récurrence *(Bruix J, Hepatol 1997)*

# Peut-on proposer une destruction percutanée ?

- Méthodes actuelles :
  - Alcoolisation (la plus étudié) 4 à 8 séances
  - Radiofréquence 1 à 2 séances
- C.I. :
  - < 3 nodules, 1 nodule < 5 cm
  - Ascite non contrôlée
  - Degré d'IHC intervient moins

# Méthodes

- Alcoolisation :

- Taille < 3 cm destruction 80-90 %
- Taille > 3 cm destruction 60 %

*(Bruix J, Best pract res clin gastroenter 1999)*

- Radiofréquence + efficace si T < 3 cm

- Morbidité RF > alcoolisation : 8 % vs 0 %

*(Livraghi T, radiology 1999)*

- Risque de greffe tumorale : RF > alcoolisation : 12 % vs 1 %

*(Di Stasi M, Scand J Gastroenter 1997; Llovet JM, hepatology 2001)*

# Destruction percutanée : résultats

références	Nbre de malades	Survie à 4 ans	Survie à 5 ans
Castells	30	34 %	
Livraghi Radiology 1995	746		Child A : 47 % Child B : 29 %
Ishii Cancer 1996	84	48 %	
Ohnishi Hépatol. 1996	94	63 %	49 %

# Destructions percutanées

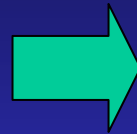
## résultats

- Survie globale à 5 ans : jusqu'à 50 %
- Morbidité : 0 à 8 %
  - RF > Alcoolisation (*Livraghi T, Radiology 1999*)
- Risque de greffe tumorale :
  - RF > Alcoolisation : 12 % vs 1 %  
(*Di Stasi M, Scand j gastroentero 1997; Llovet JM, Hepatology 2001*)
- Récidive : comparable trt chir.

# Faut-il faire une résection ou une destruction percutanée ?

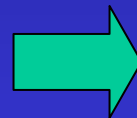
- Pas d'études récentes comparatives randomisées
- Survie identique (*Yamamoto J, Hepatology 2001*)
- Efficacité comparable pour Child A
- Avantage DP car faible morbidité
- Mais critères de choix :

Diamètre < 3cm  
2-3 nodules disséminés  
Localisation profonde



Destruction  
percutanée

Diamètre > 3-5 cm <  
2-3 nodules groupés  
Localisation + superficielle



Résection  
chirurgicale

# Traitements palliatifs

- Métastases ggl et à distance
- Envahissement vasculaire
- Nbre nodules  $> 3$
- Grosse tumeur ( $> 5$  cm)

# Traitements palliatifs

- Chimio-embolisation intra-artérielle
  - Action combinée :
    - Cytostatique : Adriamycine, 5 FU, Cis-platine
    - Agent occlusif : Lipiodol
  - CI : thrombose porte, ascite non contrôlée, CHC diffus, IHC importante : risque nécrose hépatique grave (*grpe d'étude trt CHC, N Engl J 1995*)
  - Morbidité : 22 %
  - Mortalité : 7 % (*Ryder SD, Gut 1996*)
  - 5 essais randomisés : un seul conclu au bénéfice sur survie à 2 ans (*Ganne-Carrier N, gastroenterol Clin Biol 2002*)
  - 1 essai rétrospectif : survie comparable à 5 ans CE, résection, transplantation (*Bronowicki JP, J Hepatol 1996*)

# Traitements palliatifs

- Injection intra-artérielle de lipiodol radioactif
  - Essais randomisés :
    - Pas d'augmentation de survie / CE
    - Évolution tumorale ralentie
    - Toxicité faible et effet indésirable < à CE

*(Raoul JL, Hepatology 1997)*
- Autres TRT sans bénéfice prouvé sur survie
  - Hormonothérapie : anti-estrogène/androgène
  - INF Alpha *(Ganne-callier N, GCB 2002)*
- Évaluation en cours :
  - Octréotide, pravastatine, mégestrol

Peut-on proposer un traitement curatif ?

OUI si

*Nombre < 3*

*absence de métastase*

*Absence envahissement vasculaire*

Petit CHC : < 5 cm

Grand CHC : > 5 cm

Peut-on proposer une transplantation ?

OUI si

Age < 65

Taille < 5 cm ou - de 3 nodules < 3 cm

Absence de thrombose porte

Absence de répliation VHB

Disponibilité du greffon

NON

Traitement curatif compromis

Transplantation évaluation en cours  
(Yao FY, Hepatology 2001)

Traitement palliatif

Quel traitement d'intervalle ?

Peut-on proposer une résection ?

NON

OUI si

Absence de thrombose porte

IHC modérée : Child A

HTP modérée : fogsd

+/- degré de fibrose : BH

Discussion résection / destruction percutanée ?

Peut-on proposer une destruction percutanée ?

OUI si

Ascite contrôlée

absence de troubles de coag

Child A, B, C

O < 3 cm

2-3 nodules  
disséminés profonds

O > 3-5cm<

2-3 nodules groupés

HEPATECTOMIE

# Traitement des récurrences

- Possible dans 60 %
- Justifié car quel que soit le trt (chir, Chimio-Embol, alcoolisation) :
  - Bénéfice de survie à 3 ans vs rien : 43 % vs 0 %  
(*Pocard M, GCB 1997*)
- Proposé en préventif : risque de survenue diminué
  - Après premier traitement chir ou percut  
(*Cherqui D, Cancer 1994*)
  - En péri-opératoire :
    - évaluation en cours de l'injection IA par lipiodol radioactif  
(*Lau WY, lancet 1999*)
    - INF Alpha adjuvant de la chirurgie dans le HVC  
(*Kubo S, Ann Int Med 2001*)