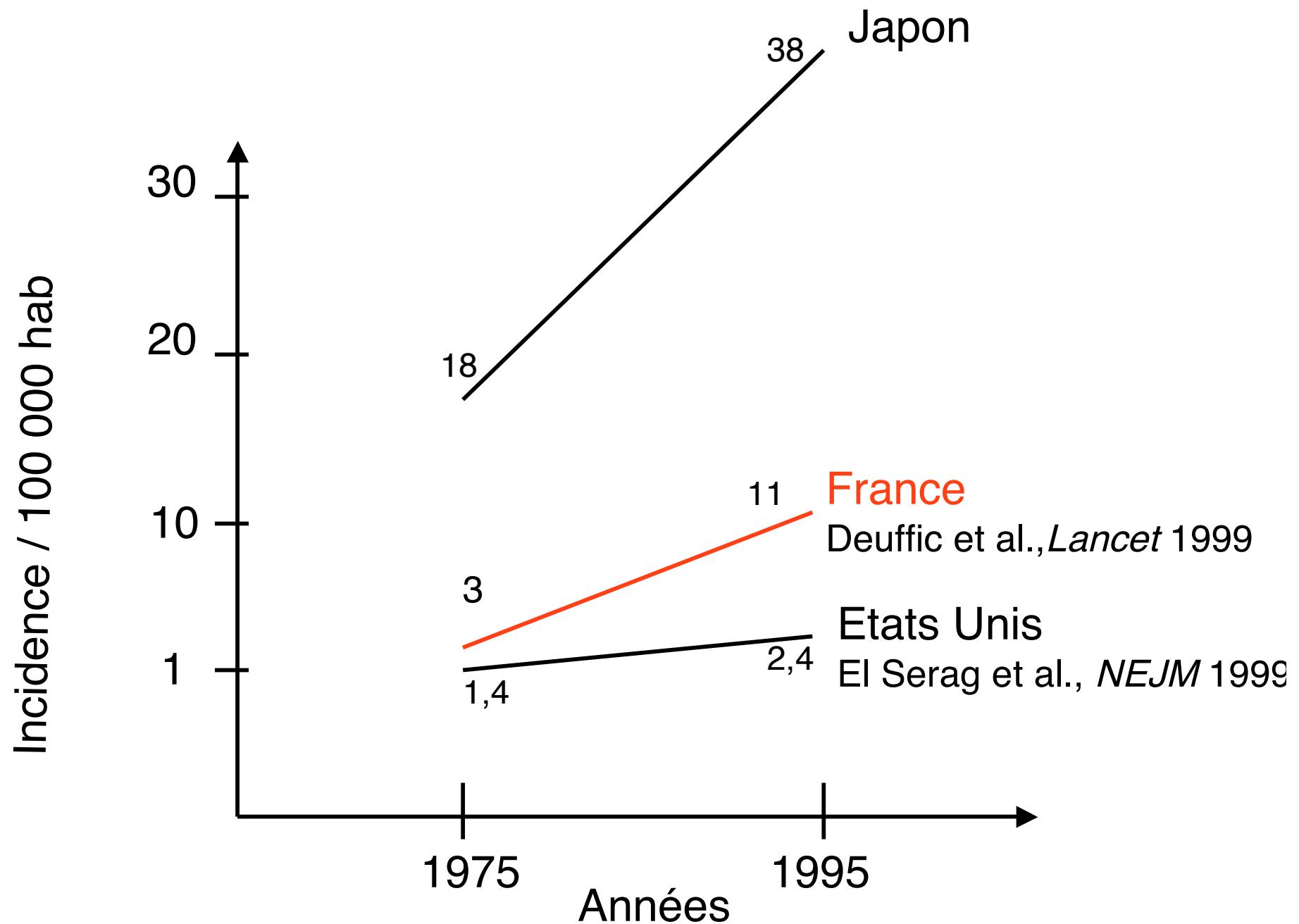
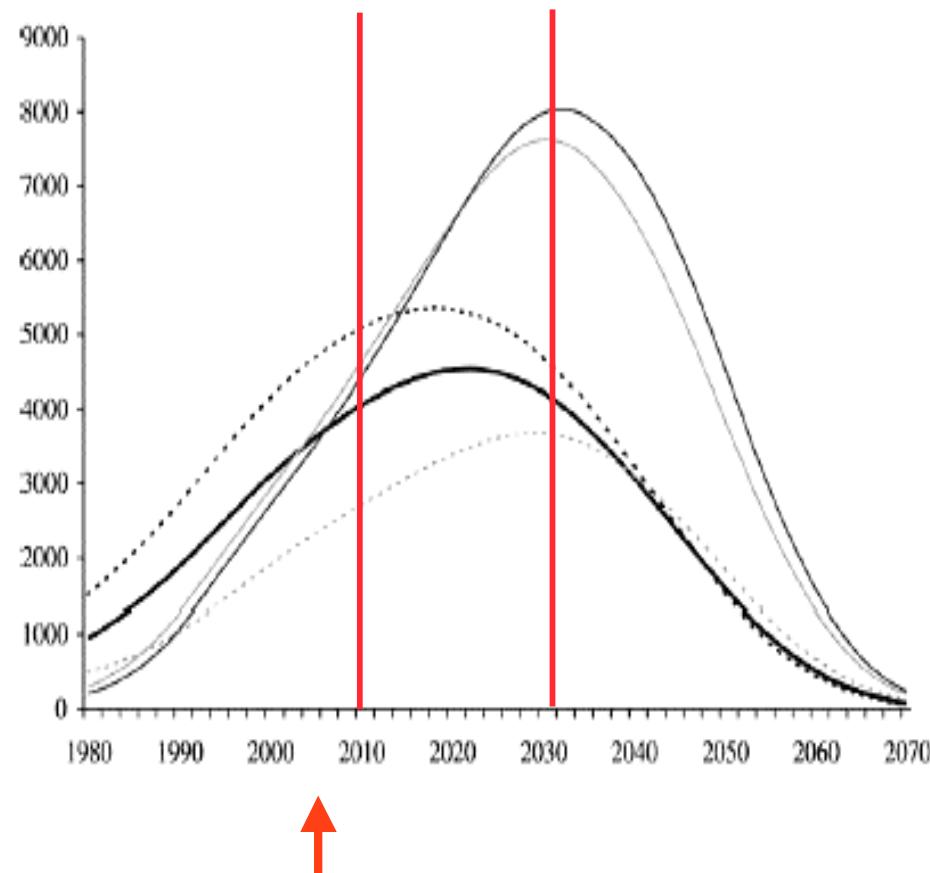


Dépistage, diagnostic et traitement du carcinome hépatocellulaire

Jean-Marie Péron

Service d'Hépato-Gastro-Entérologie
Fédération Digestive
Hôpital Purpan
et
INSERM U531
Toulouse





Deuffic et al. Hepatology 1999

AASLD PRACTICE GUIDELINE

Management of Hepatocellular Carcinoma

Jordi Bruix¹ and Morris Sherman²

Hepatology 2005; 42: 1208-1236

Carcinome hépatocellulaire

- Dépistage
- Diagnostic
- Traitement

Facteurs de risques

- Hépatite chronique B
- **Cirrhose**
 - Hémochromatose
 - Alcool
 - Virus B et C
 - Aflatoxine



2 à 5 % par an en cas de cirrhose

0,4 % par an en cas d'hépatite chronique B
(sans cirrhose)

- Sexe masculin
- Age

Faut il dépister ?

- Maladie assez fréquente
- Population cible
- Mortalité et morbidité importante
- Thérapie efficace
- Plusieurs études de cohorte
 - Sangiovanni gastroenterology 2004, Oka Hepatology 1990, Colombo NEJM 1991, Pateron J Hepatol 1994, Zoli Cancer 1996
- Une étude randomisée
 - 18 816 patients
 - Hépatite B
 - α -Foeto-protéine et échographie tous les 6 mois vs pas de surveillance
 - Diminution de la mortalité de 37%

Zhang BH J Cancer Res Clin Oncol 2004

Qui dépister ?

Hépatite chronique B sans cirrhose

- Incidence : 0,2 % à 0,5 % par an, 1% à partir de 70 ans
Beasley RP Lancet 1981, Sakuma K Hepatology 1998
- Risque relatif X 100 par rapport aux patients non infectés
- Le risque existe quelque soit le statut réplicatif
- Le risque persiste en cas de perte de l'Ag HBs
Yuen MF Hepatology 2004
- Les africains développent le CHC plus précocement
Kew MC Gastroenterology 1988

Recommandations

Hépatite chronique B sans cirrhose

- Asiatiques hommes > 40 ans
- Asiatiques femmes > 50 ans
- Africains > 20 ans
- Caucasiens : discussion au cas par cas
 - Charge virale
 - Sévérité de l'atteinte hépatique
 - Degré d'inflammation

Recommandations Cirrhose quelque soit l'origine

- Hépatite C
- Cirrhose alcoolique
- Hémochromatose génétique
- CBP

- Déficit en a1-antitrypsine
- Stéatohépatite non alcoolique
- Hépatite auto-immune

Recommandations Cirrhose quelque soit l'origine

- Hépatite C
- Cirrhose alcoolique
- Hémochromatose génétique
- CBP
- Déficit en a1-antitrypsine
- Stéatohépatite non alcoolique
- Hépatite auto-immune

Le risque persiste
après traitement
de la maladie causale

Une régression de la fibrose
ne doit pas faire supprimer
la surveillance

Dépister : à quel rythme?

- Une tumeur indétectable atteint 2 cm en **4 à 12 mois**
Ebara 1986 ; Yoshino 1983
- Le but est de détecter des tumeurs < 3 cm
- Pas de différence de survie chez les patients surveillés tous les 12 mois vs 6 mois

Trevisani Am J Gastroenterol 2002, Santagostino Blood 2003

- Pas de dépistage plus rapproché chez les patients à haut risque

α -foeto protéine

- 20 ng/ml
 - Sensibilité de 60 % : 40% des CHC ne sont pas diagnostiqués
- 200 ng/ml
 - Sensibilité de 22%



Inadapté pour un test de dépistage

Echographie

- Sensibilité de 65 à 80%
- Spécificité > 90%
- Supérieur au dosage de l'α-foeto-protéine
- Inconvénient
 - Opérateur dépendant

Recommandations

- Le dépistage doit se faire par échographie
- L'AFP seule ne doit pas être utilisée
- L'intervalle de surveillance doit être de 6 à 12 mois
 - 12 mois pour l' hépatite chronique B sans cirrhose?
- Cet intervalle ne doit pas être réduit si le risque de CHC augmente

Carcinome hépatocellulaire

- Dépistage
- Diagnostic
- Traitement

Diagnostic du CHC

- Tumeur > 2 cm :
 - α FP > 200 ng / ml
 - Aspect typique sur 1 examen radiologique : caractère hypervasculaire + washout au temps portal
 - TDM
 - IRM
 - Echo de contraste?
 - Aspect atypique : biopsie

Diagnostic du CHC

- Tumeur entre 1 et 2 cm
 - Aspect typique sur **2** examens radiologiques : **caractère hypervasculaire + washout au temps portal**
 - TDM
 - IRM
 - Echo de contraste?
 - Aspect atypique : biopsie
 - La taille de la lésion rend la biopsie difficile
 - Diagnostic histologique de CHC bien différencié parfois difficile

Diagnostic du CHC

- Tumeur entre 1 et 2 cm
 - Aspect typique sur **2** examens radiologiques : **caractère hypervasculaire + washout au temps portal**
 - TDM
 - IRM
 - Echo de contraste?
 - Aspect atypique : biopsie
 - La taille de la lésion rend la biopsie difficile
 - Diagnostic histologique de CHC bien différencié parfois difficile

→ 25% des lésions hypervasculaires sans washout < 2 cm ne sont pas des CHC

→ 31% des patients transplantés aux US pour une tumeur < 2 cm n'avaient pas de tumeur sur l'analyse de l'explant (666 patients)

Levy Ann Surg 2001

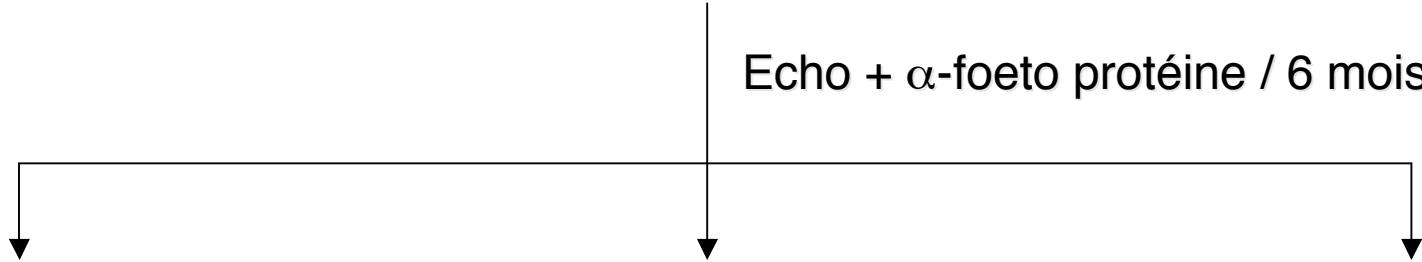
Wiesner Gastroenterology 2004

Diagnostic du CHC

- Tumeur < 1 cm
 - Le risque de CHC est faible
 - Le rendement de la biopsie est faible du fait de la taille
 - Le meilleur argument est l'évolution dans le temps

Patient cirrhotique

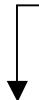
Echo + α -foeto protéine / 6 mois



Nodule > 2 cm

Patient cirrhotique

Echo + α -foeto protéine / 6 mois



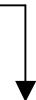
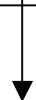
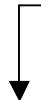
Nodule > 2 cm



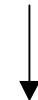
Aspect typique
sur 1 imagerie
ou
 $AFP > 200 \text{ ng/ml}$

Patient cirrhotique

Echo + α -foeto protéine / 6 mois



Nodule > 2 cm



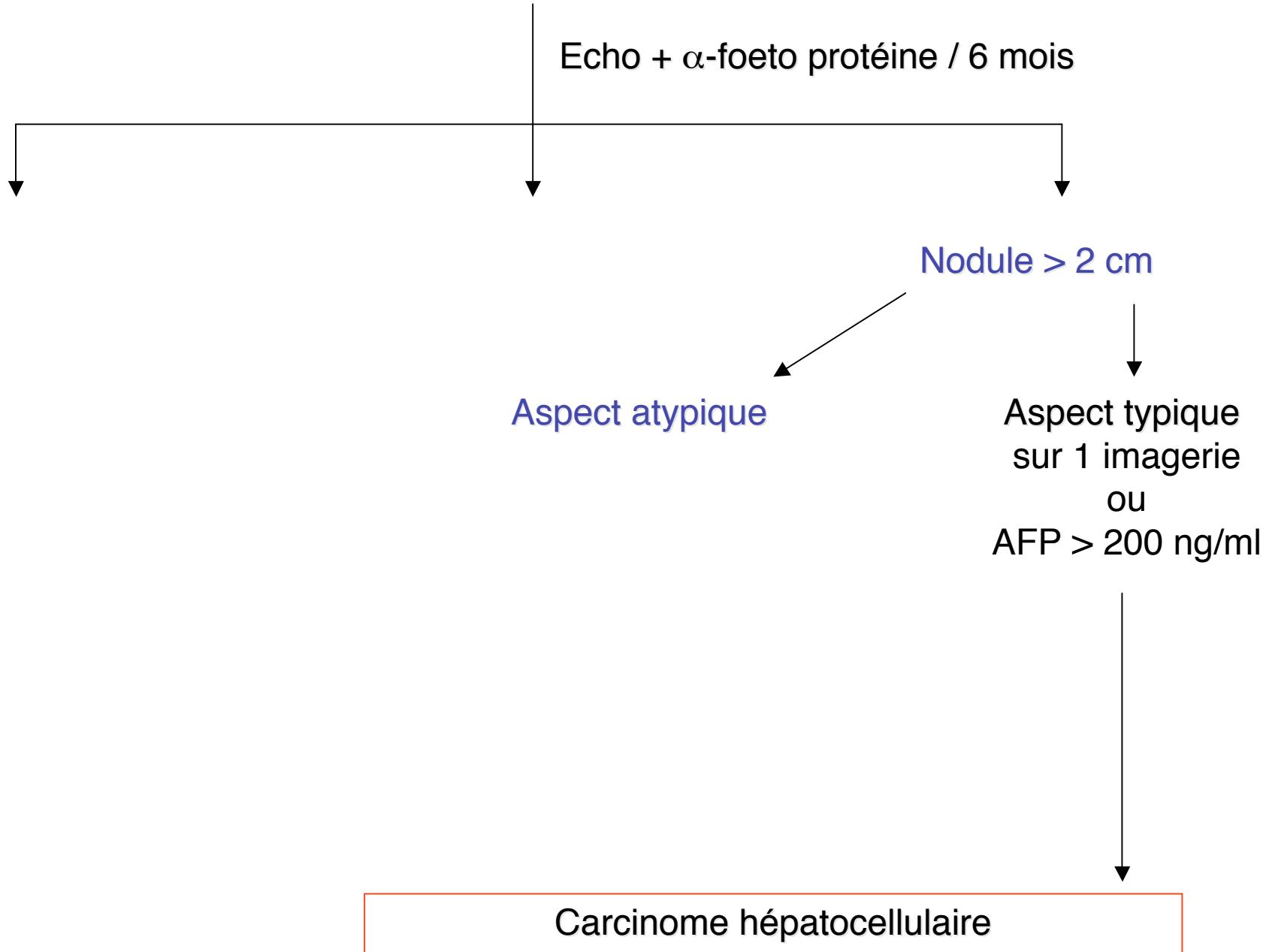
Aspect typique
sur 1 imagerie
ou
 $AFP > 200 \text{ ng/ml}$



Carcinome hépatocellulaire

Patient cirrhotique

Echo + α -foeto protéine / 6 mois

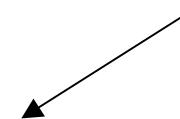


Patient cirrhotique

Echo + α -foeto protéine / 6 mois



Nodule > 2 cm



Aspect atypique



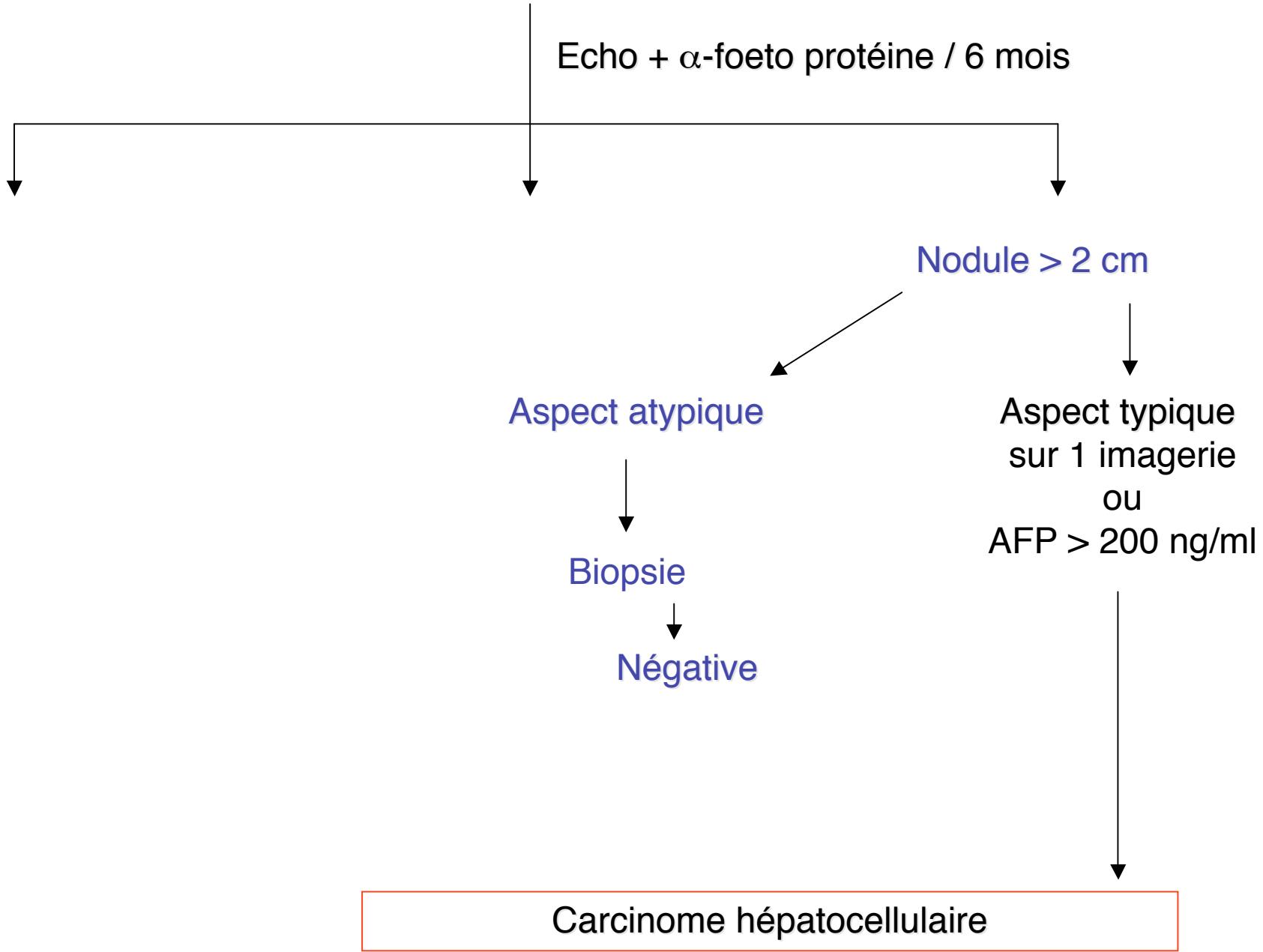
Biopsie

Carcinome hépatocellulaire

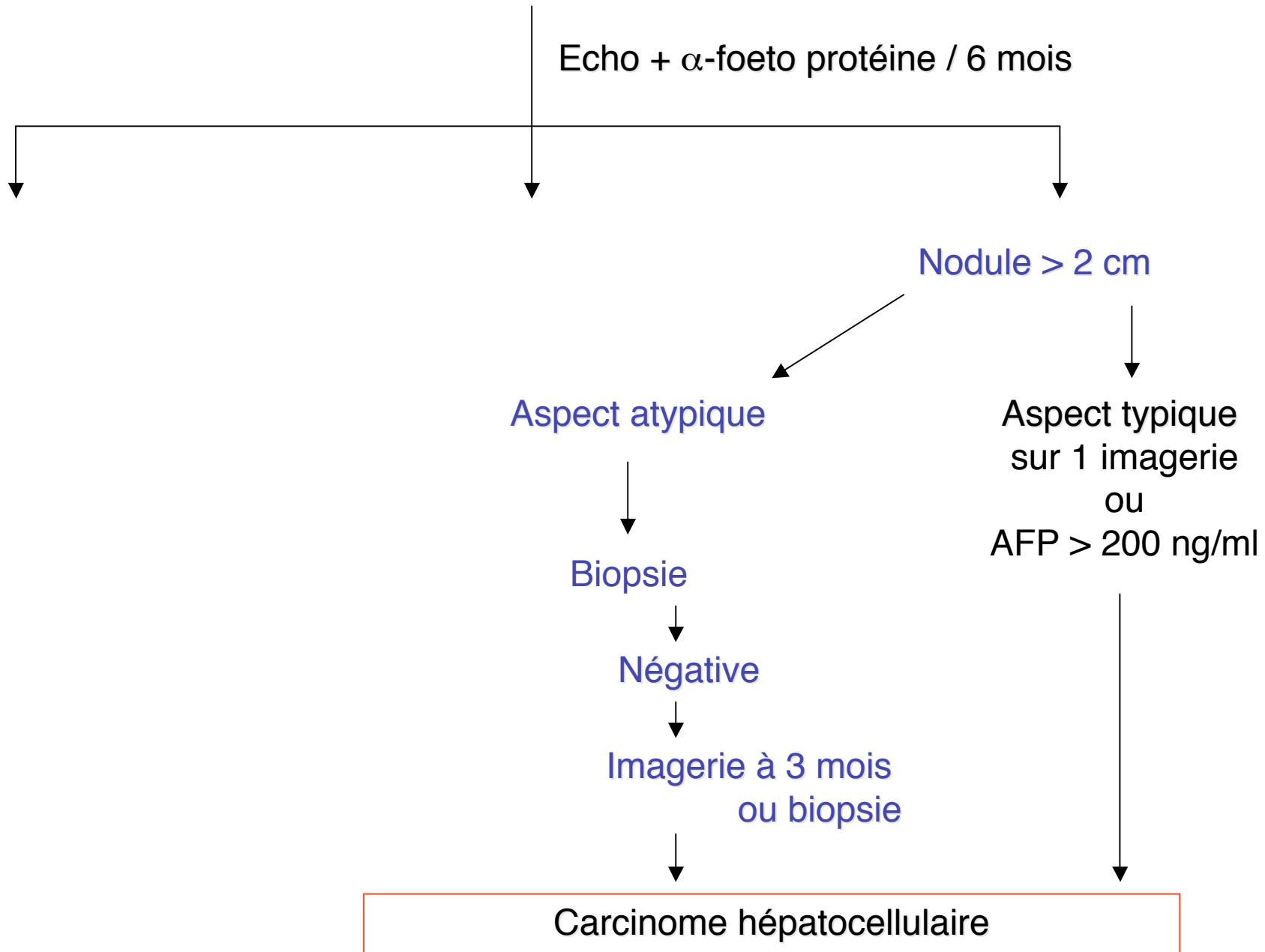
Aspect typique
sur 1 imagerie
ou
 $AFP > 200 \text{ ng/ml}$

Patient cirrhotique

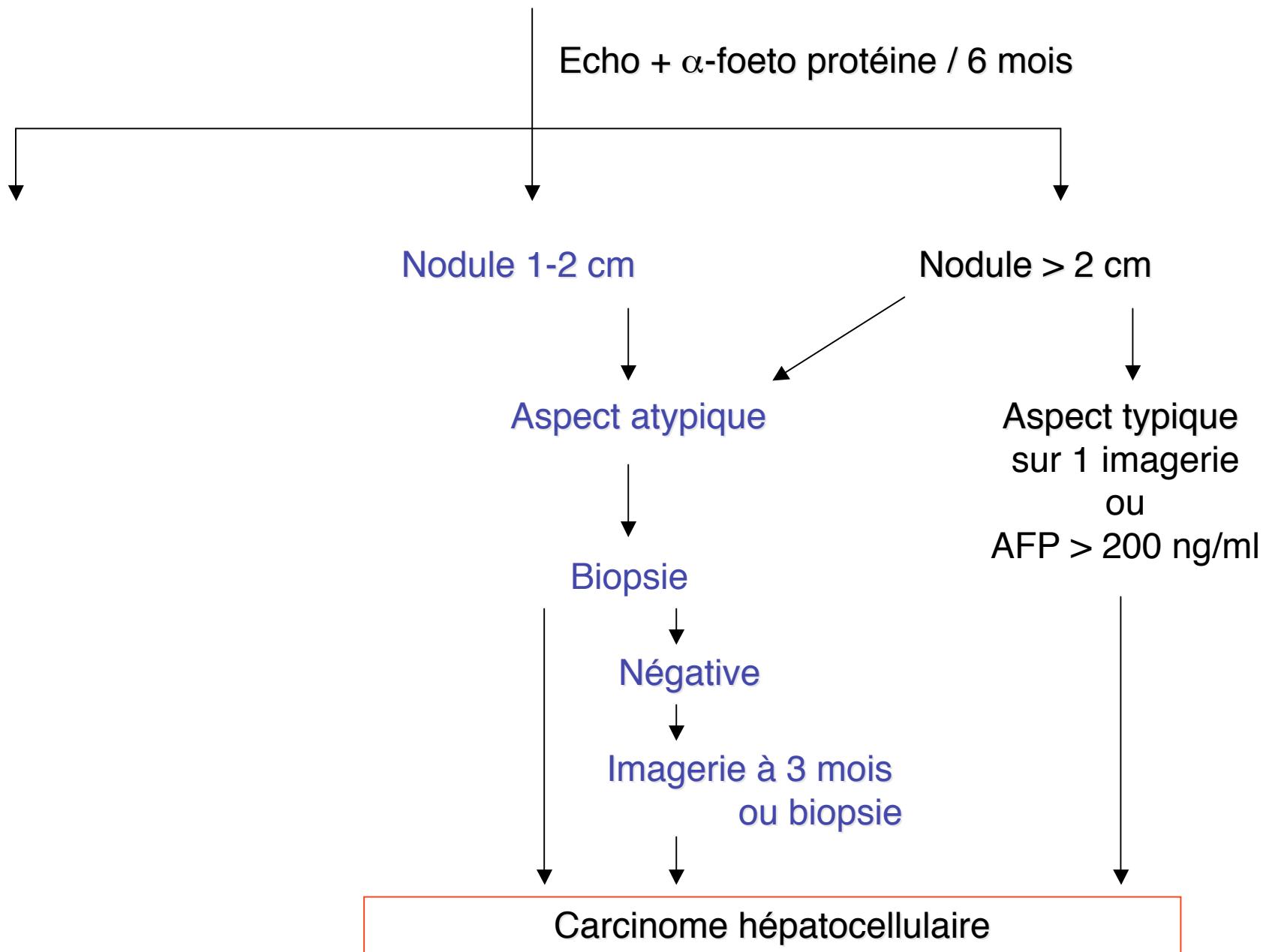
Echo + α -foeto protéine / 6 mois



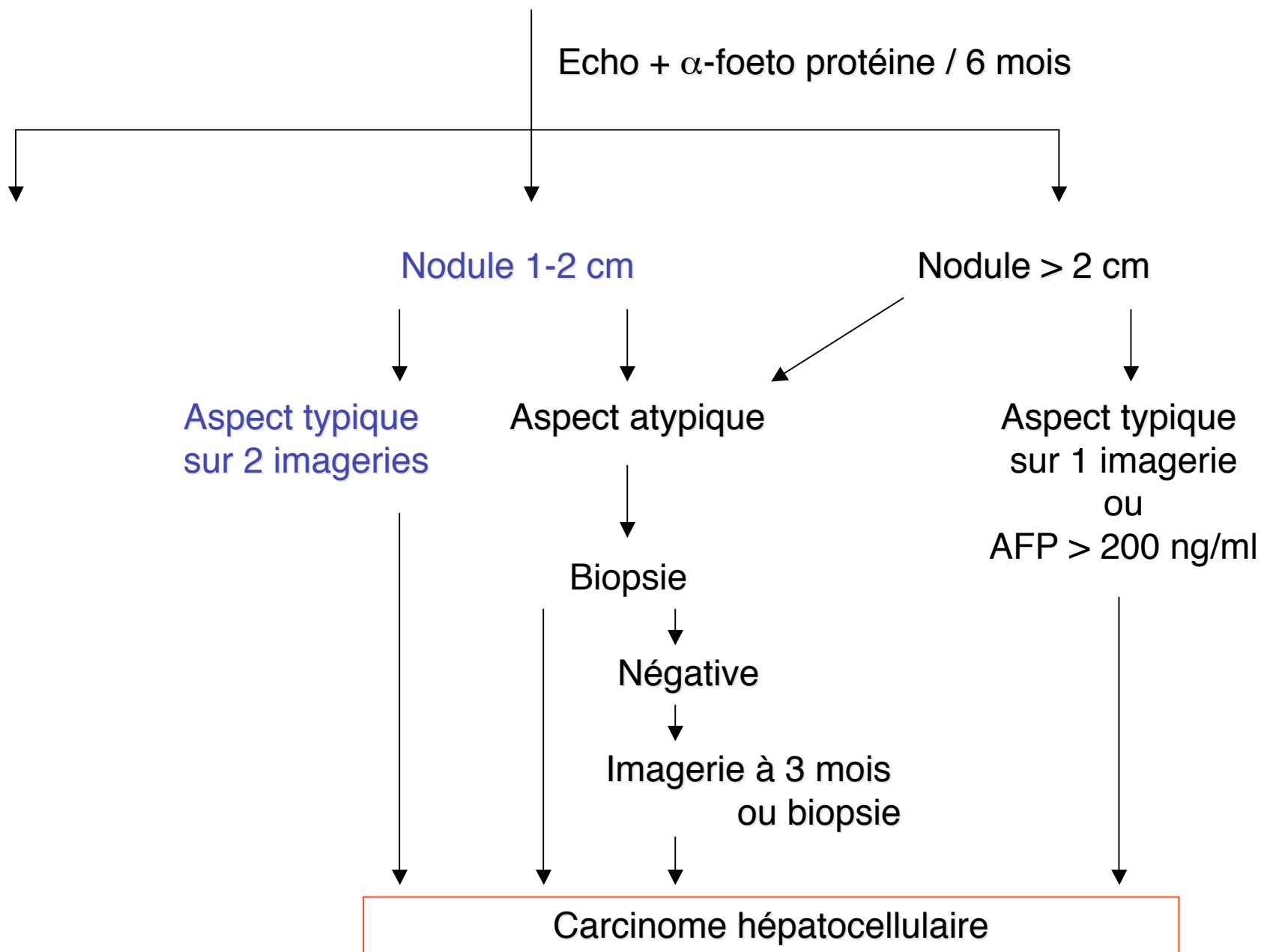
Patient cirrhotique



Patient cirrhotique



Patient cirrhotique



Patient cirrhotique

Echo + α -foeto protéine / 6 mois

Nodule < 1 cm

Nodule 1-2 cm

Nodule > 2 cm

Aspect typique
sur 2 imageries

Aspect atypique

Aspect typique
sur 1 imagerie
ou
 $AFP > 200 \text{ ng/ml}$

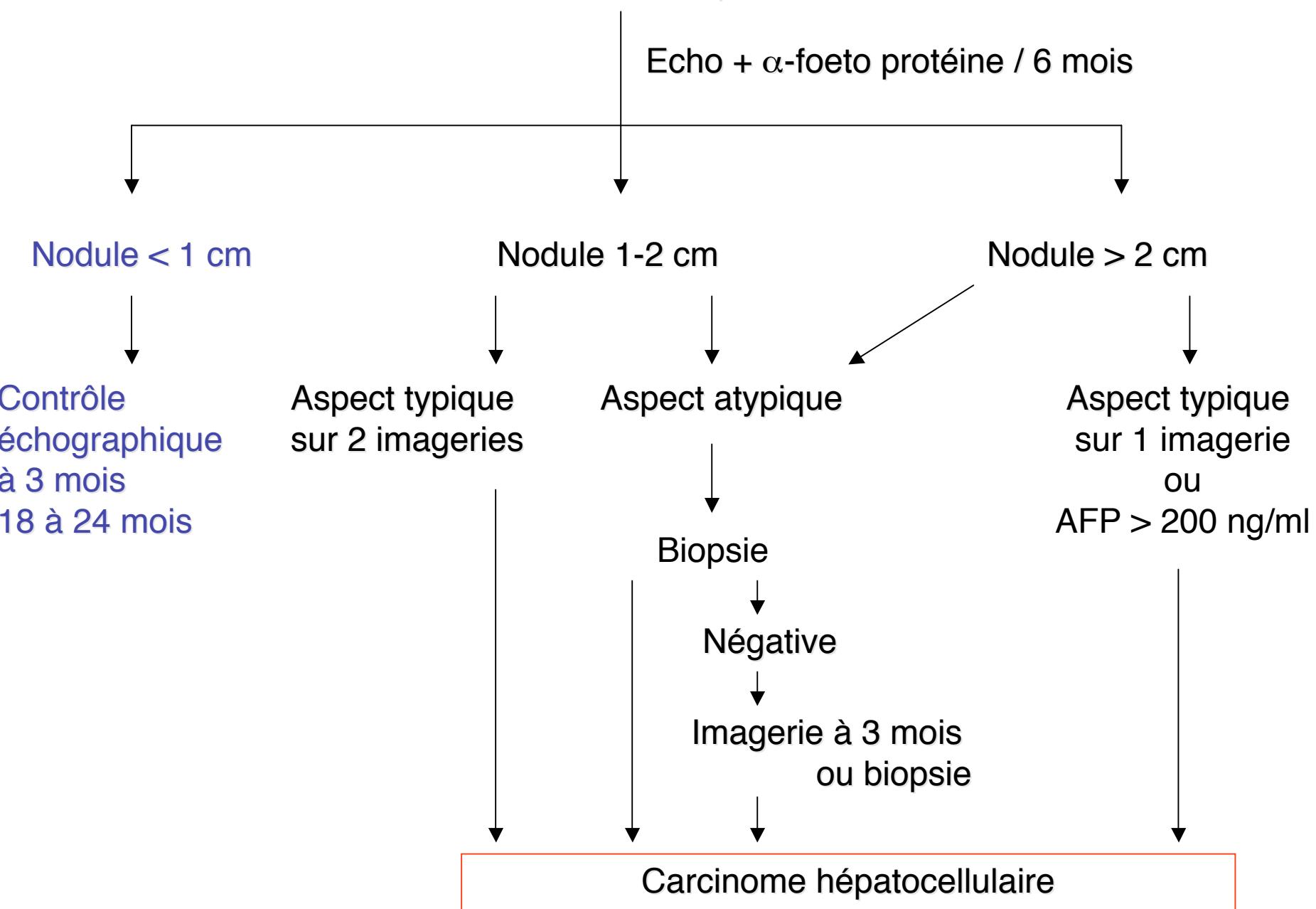
Biopsie

Négative

Imagerie à 3 mois
ou biopsie

Carcinome hépatocellulaire

Patient cirrhotique



Carcinome hépatocellulaire

- Dépistage
- Diagnostique
- Traitement



Traitements curatifs

Traitements palliatifs

Traitements curatifs

– **Transplantation**

- Survie de 70% à 5 ans
- < 25% de récidive à 5 ans

– **Résection**

- Child A
- Pas d'hypertension portale
- Survie de 50% à 70% à 5 ans
- Récidive de 70 à 100% à 5 ans

– **Traitements percutanés**

- Survie et récidive comparable à la résection

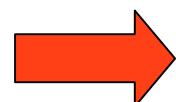
Tumeur unique < 5 cm

< 3 tumeurs < 3 cm

TRANSPLANTATION

Transplantation

- Contre indication absolues
 - Extension extra-hépatique à distance
 - TDM thoracique et abdominale
 - Scintigraphie osseuse
 - Invasion ganglionnaire
 - Invasion vasculaire portale tronculaire, segmentaire et hépatique ≠ thrombose cruorique



Récidive de 32% à 54% à 5 ans,
Survie < 40 % à 5 ans

Transplantation

- Critères de Milan : tumeur < 5 cm, moins de 3 tumeurs < 3 cm

Auteur	Nb de malades	Suivi médian (mois)	Récidive à 5 ans	Survie à 5 ans
Mazzafero 1996	48	26	8	74
Figueras 97	38	60	8	63
Bismuth 99	45	50	11	74
Llovet 99	87	26	4	69
Figueras 01	307	24	21	63
Jonas 01	120	49	16	71
Margarit 02	88	67	15	58

Transplantation

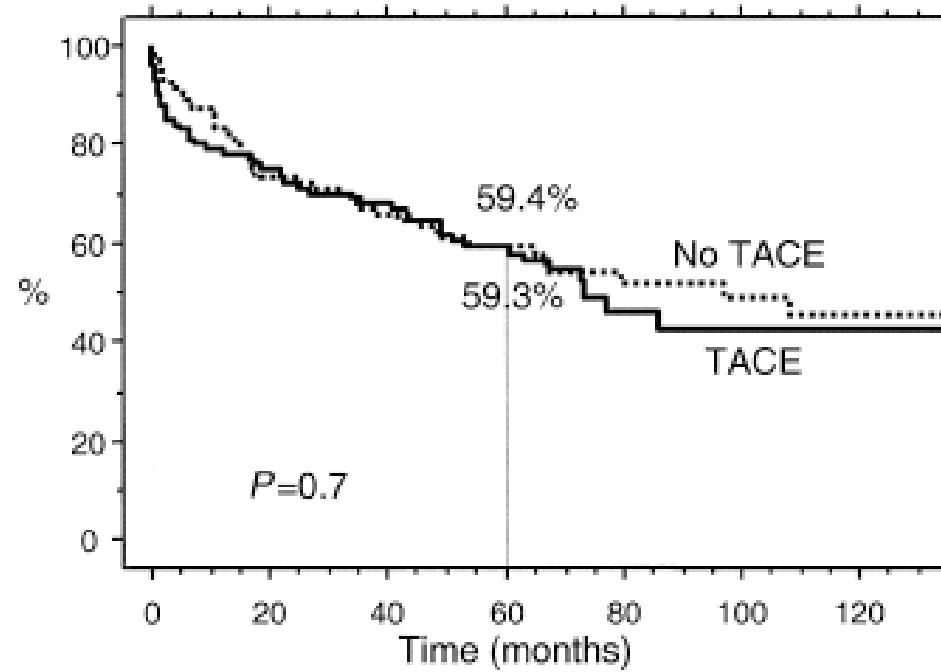
- Critères de Milan : tumeur < 5 cm, moins de 3 tumeurs < 3 cm

Auteur	Nb de malades	Suivi médian (mois)	Récidive à 5 ans	Survie à 5 ans
Mazzafero 1996	48	26	8	74
Figueras 97	38	60	8	63
Bismuth 99	45	50	11	74
Llovet 99	87	26	4	69
Figueras 01	307	24	21	63
Jonas 01	120	49	16	71
Margarit 02	88	67	15	58

- Decaens et al. Liver Transplantation 2005
- 479 patients transplantés entre 1985 et 1998
- 14 centres de transplantation français
- 100 patients traités par chimioembolisation
 - Attente sur liste : $4,2 \pm 3,2$ mois
 - Doxorubicine 75 patients (1 mg/kg)
 - Epirubicine 14 patients (1 mg/kg)
 - Cisplatine 11 patients (1 mg/kg)
 - Nombre de séances : 1 (1-12)
- 100 patients non traités appariés
 - Attente sur liste : $4,3 \pm 4,4$ mois

Nécrose tumorale	Chimioembolisation	Pas de chimioembolisation
Complète	16	3
80 à 99%	14	6
50 à 80%	20	7
< 50%	50	84

Survie



Decaens et al. Liver Transplantation 2005

Indications de la transplantation hépatique

Conférence de consensus

Lyon, janvier 2005

- Tumeur unique < 5 cm ou < 3 nodules de moins de 3 cm
- Aucun traitement d'attente n'a fait la preuve de son intérêt
- La biopsie hépatique n'est pas CI chez les candidats à une TH

RESECTION

Résection

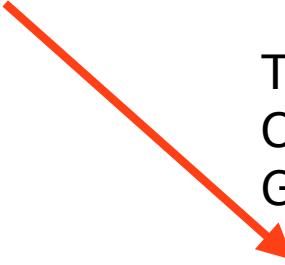
- Llovet et al Hepatology 1999

1265 patients avec un CHC entre jan 89 et déc 97

Résection

- Llovet et al. Hepatology 1999

1265 patients avec un CHC entre jan 89 et déc 97



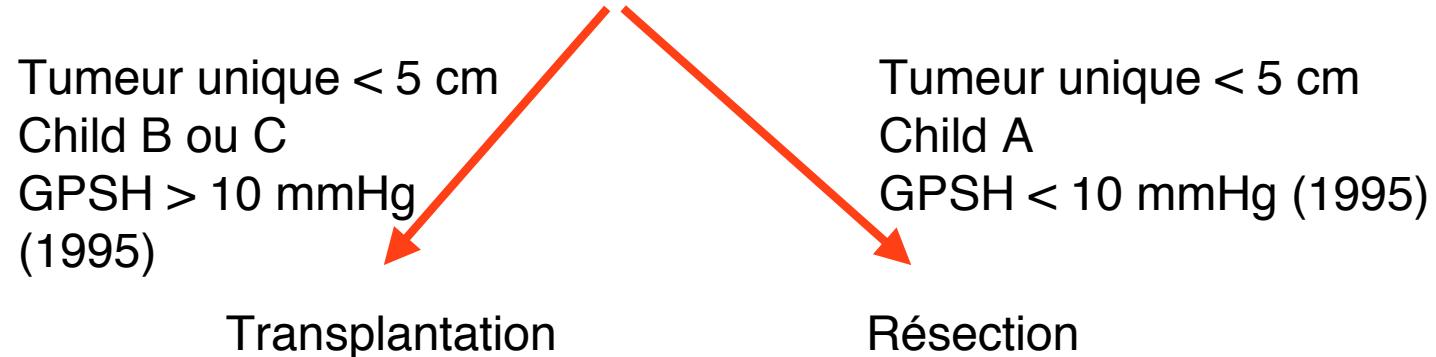
Tumeur unique < 5 cm
Child A
GPSH < 10 mmHg (1995)

Résection

Résection

- Llovet et al. Hepatology 1999

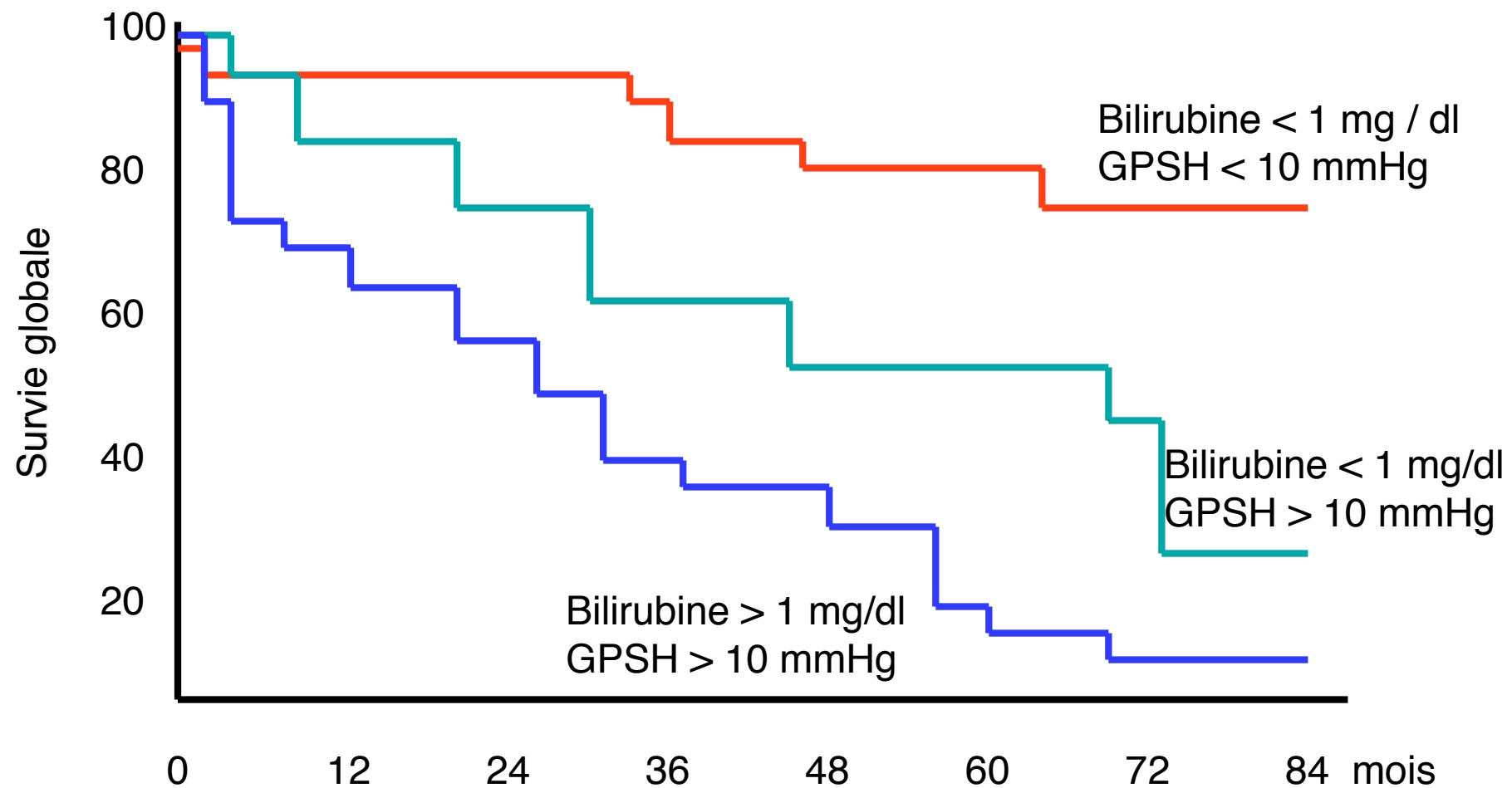
1265 patients avec un CHC entre jan 89 et déc 97



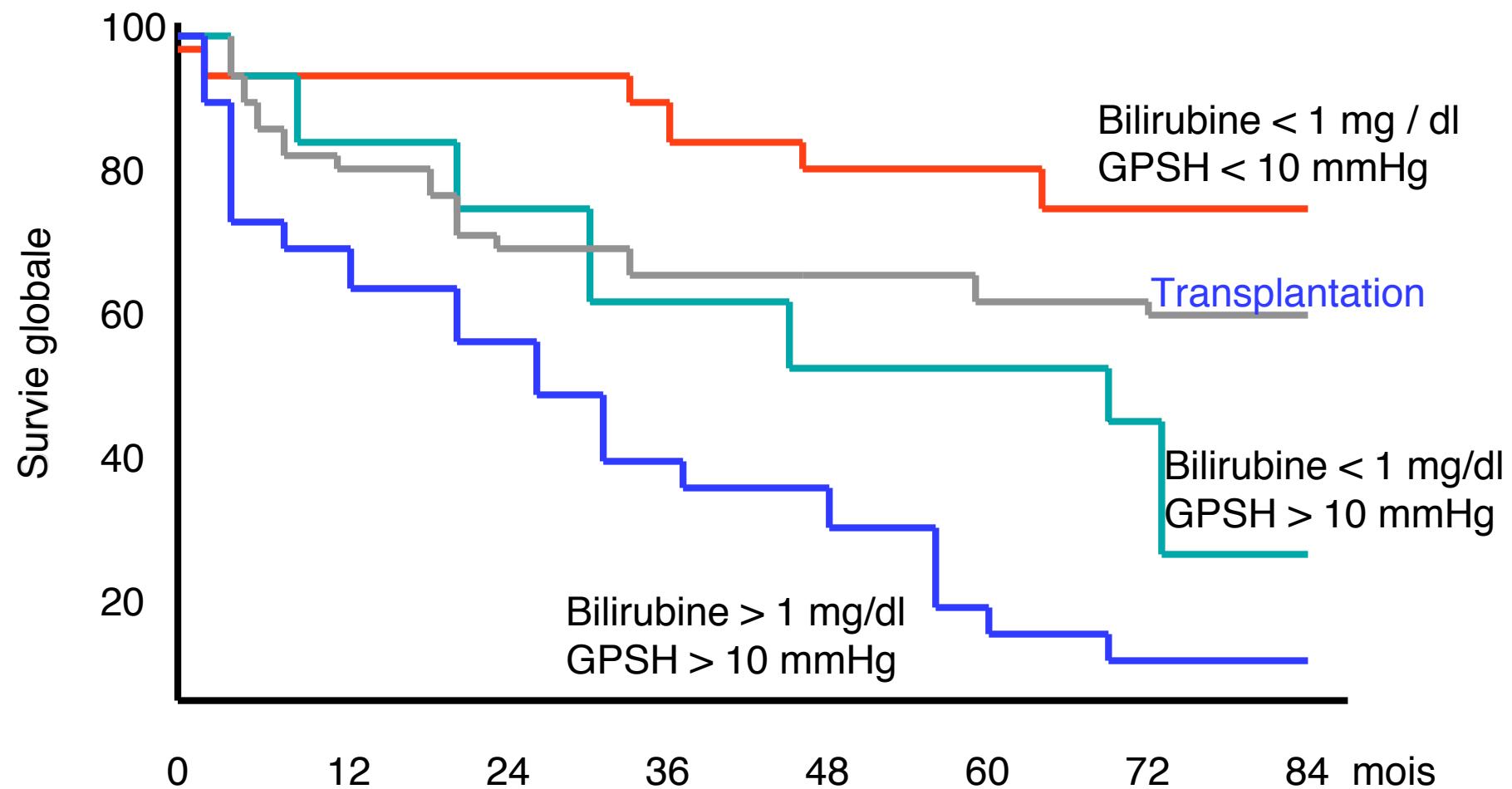
Résection

- Llovet et al. Hepatology 1999
- Résection chez 77 patients
 - 74 Child Pugh A
 - Age 61
- Transplantation chez 87 patients
 - 50 Child B/C
 - Age 55 ans

Résection chez 77 patients

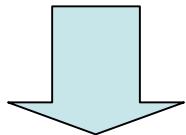


Résection chez 77 patients
Transplantation chez 87 patients

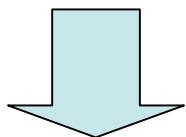


RADIOFREQUENCE

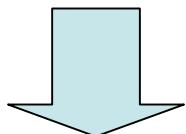
Dépôt énergie électromagnétique (400 à 500 Hz)



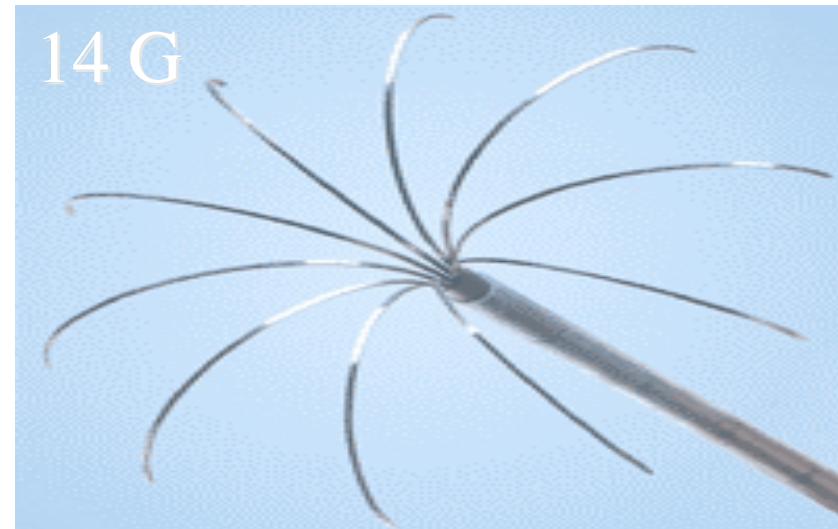
Agitation ionique



Friction



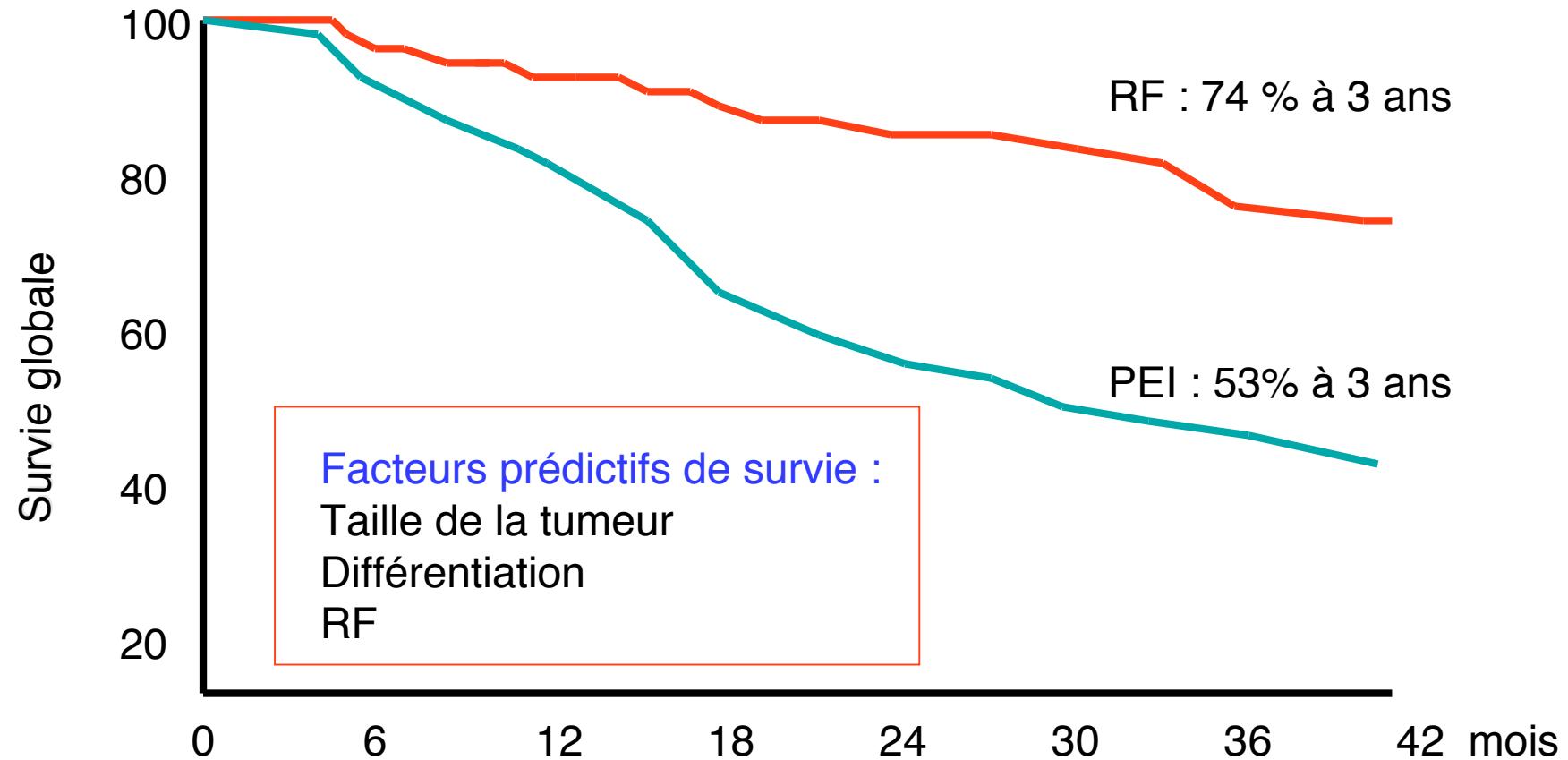
Echauffement



- Etude randomisée comparant la radiofréquence (RF) à l'alcoolisation (PEI)

Lin et al gastroenterology 2004

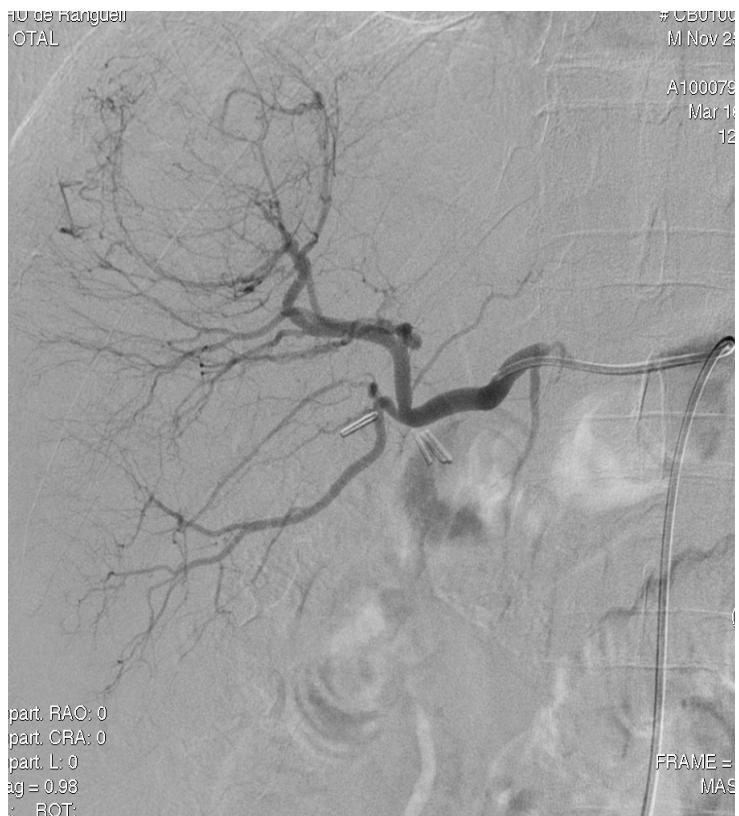
- 157 patients CHC sur cirrhose < 4 cm
 - PEI
 - PEI forte dose
 - RF
- Taux de réponse complète
 - 88% dans le groupe PEI
 - 92% dans le groupe PEI forte dose
 - 96% dans le groupe RF



TRAITEMENTS PALLIATIFS

CHIMIOEMBOLISATION





- Chimioembolisation vs traitement conservateur

llovet et al. Lancet 2002

- CHC sur cirrhose, Child A ou B non accessible à un traitement curatif
- 122 patients

- Embolisation : n = 37
- Chimioembolisation (doxorubicine) : n = 40
- Traitement conservateur : n = 35

{ A l'inclusion, 2 mois,
6 mois, tous les 6 mois

- Chimioembolisation vs traitement conservateur

llovet et al. Lancet 2002

- Tumeurs multiples :

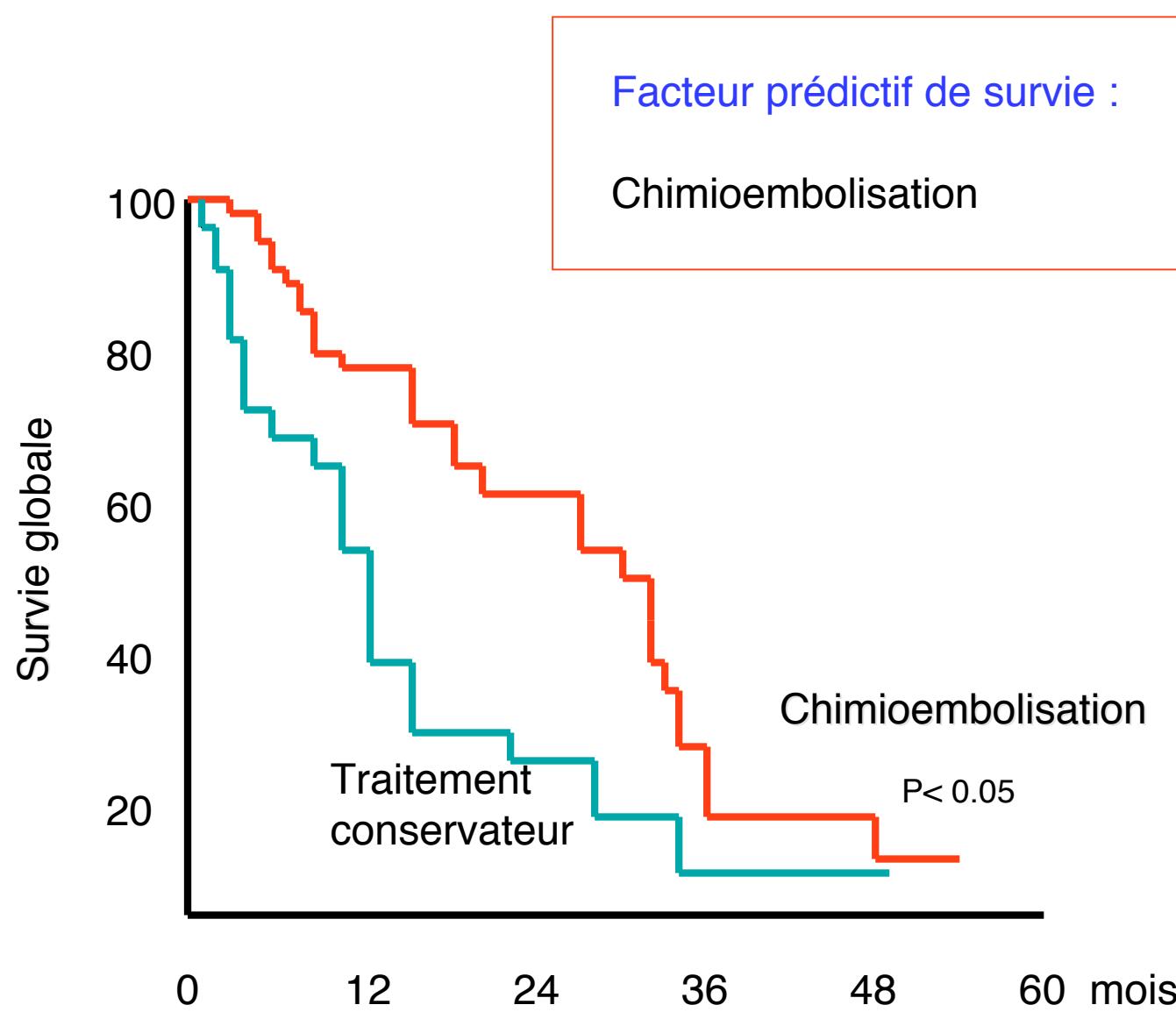
- 73% des embolisations, > 2 nodules 57% des cas
- 65% des chimioembolisations, > 2 nodules 48% des cas

- Maladie bilobaire

- 49% des embolisations
- 47% des chimioembolisations

- Diamètre (du nodule principale)

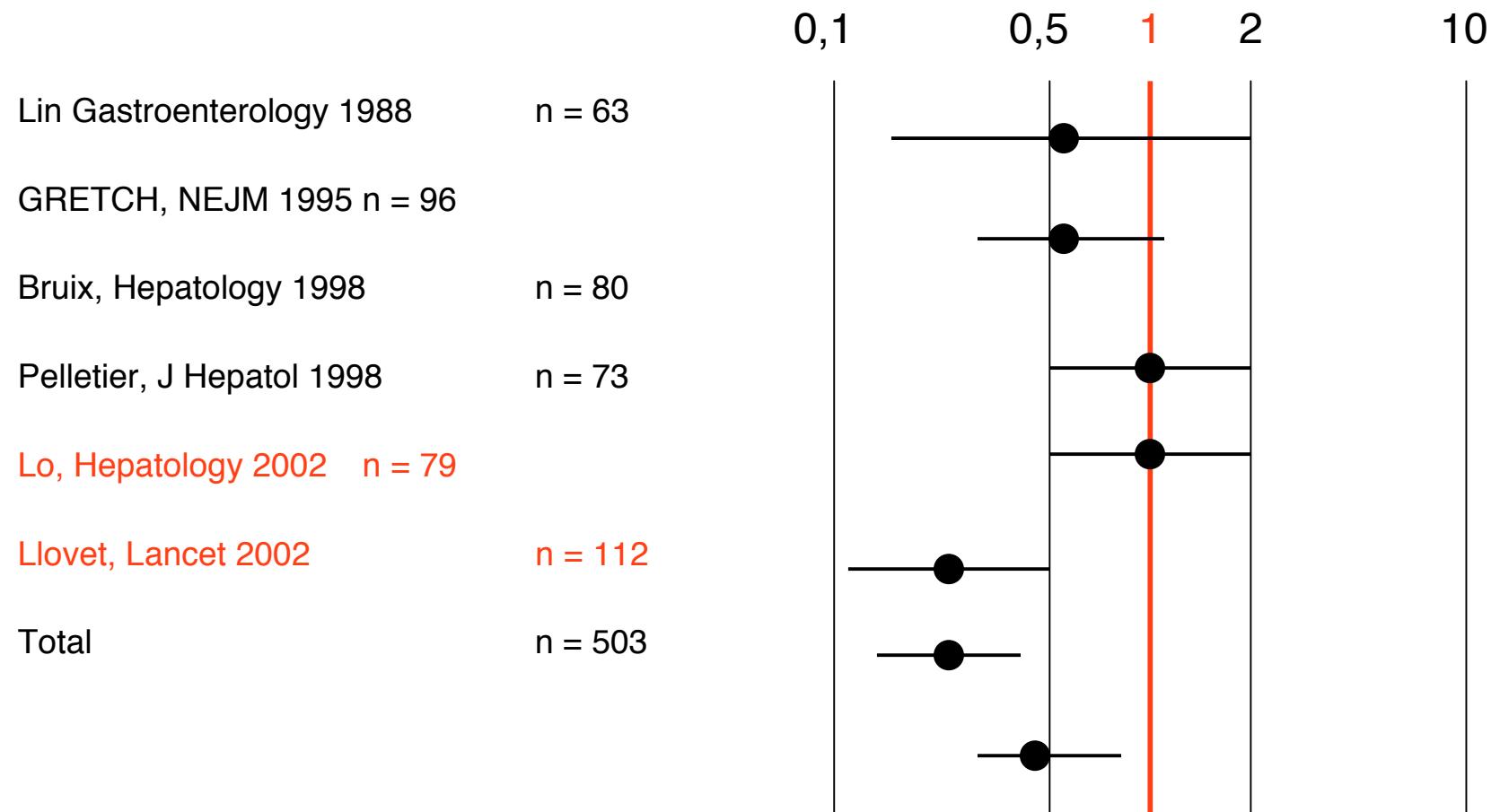
- 52 mm, 49mm, 44 mm (embolisation, chimioembolisation, tt conservateur)



Complications du traitement (77 patients)

- 2 chocs septiques à E coli
- 4 cholécystites
- 1 infection du liquide d'ascite
- 1 bactériémie à Staphylocoque Aureus
- 2 ischémies hépatiques
- 1 abcès hépatique
- 1 embolie pulmonaire
- 1 insuffisance hépatique
- 1 hémorragie digestive
- 1 sténose biliaire ischémique
- 2 neutropénies
- 1 dermite allergique
- 1 alopecie sévère

Méta-analyse comparant la survie à 2 ans Chimioembolisation/embolisation vs traitement conservateur



Llovet Hepatology 2003

LIPIOCIS

- Injection intraartérielle de Lipiodol radioactif (I131)
- Bretagne JF et al. Radiology 1988
- Raoul JL et al. Radiology 1988
- Raoul JL et al. J Nucl Med 1994
 - CHC avec thrombose porte
 - 27 patients randomisés : 14 traités par Lipiocis, 13 non traités
 - **Survie** à 3 mois : 71% vs 10%
 - **Survie** à 6 mois : 48% vs 0%
- Raoul JL et al. Hepatology 1997
 - **Chimioembolisation vs Lipiocis**
 - Pas de différence de survie
 - Meilleur tolérance du Lipiocis
 - 3 effets secondaires graves vs 29
 - 1 thrombose artérielle vs 10

Traitements palliatifs

- Tamoxifène : aucune efficacité
*Castells 1995 ; Clip group 1998 et
Llovet 2003*
- Anti-androgènes : aucune efficacité
Manesis 1995 Grimaldi 1998,
- Interféron : toxicité trop importante
Llovet 2000
- Chimiothérapie : patients jeunes, foie non tumoral sans cirrhose

CHC



CHC

Child A-B

Child C

< 5 cm
3 nodules < 3 cm

Transplantation

