



Possibilités thérapeutiques curatives et palliatives du CHC, indications et limites (hors transplantation)

F.JAUSSET, J.MATHIAS, C.BAZIN, H.BARRAUD, D.PEIFFERT,
D.REGENT, V.LAURENT

Introduction

Traitement du CHC : enjeu de santé publique

- 6^{ème} rang des cancers dans le monde
- 3^{ème} cause de mortalité par cancer
- 90% des tumeurs primitives du foie

La radiologie interventionnelle est un des acteurs majeurs du traitement du CHC

Introduction

Hépatologues

Chirurgiens

Réunion de Concertation
Pluridisciplinaire (RCP) = Centre de
la stratégie thérapeutique

Radiothérapeutes

Radiologues
interventionnels et
diagnostiques

Introduction

La stratégie thérapeutique s'articule autour d'une question centrale :

Le patient est-il candidat à une **transplantation hépatique** (traitement de référence avec 70% de survie à 5 ans)?



OUI (Critères de Milan ; une lésion de moins de 5 cm, ou au maximum 3 lésions n'excédant pas 3 cm)
Nécessité d'un traitement d'attente?
(RF? Chimioembolisation?)

NON
Choix d'une autre thérapeutique à visée curative ou palliative

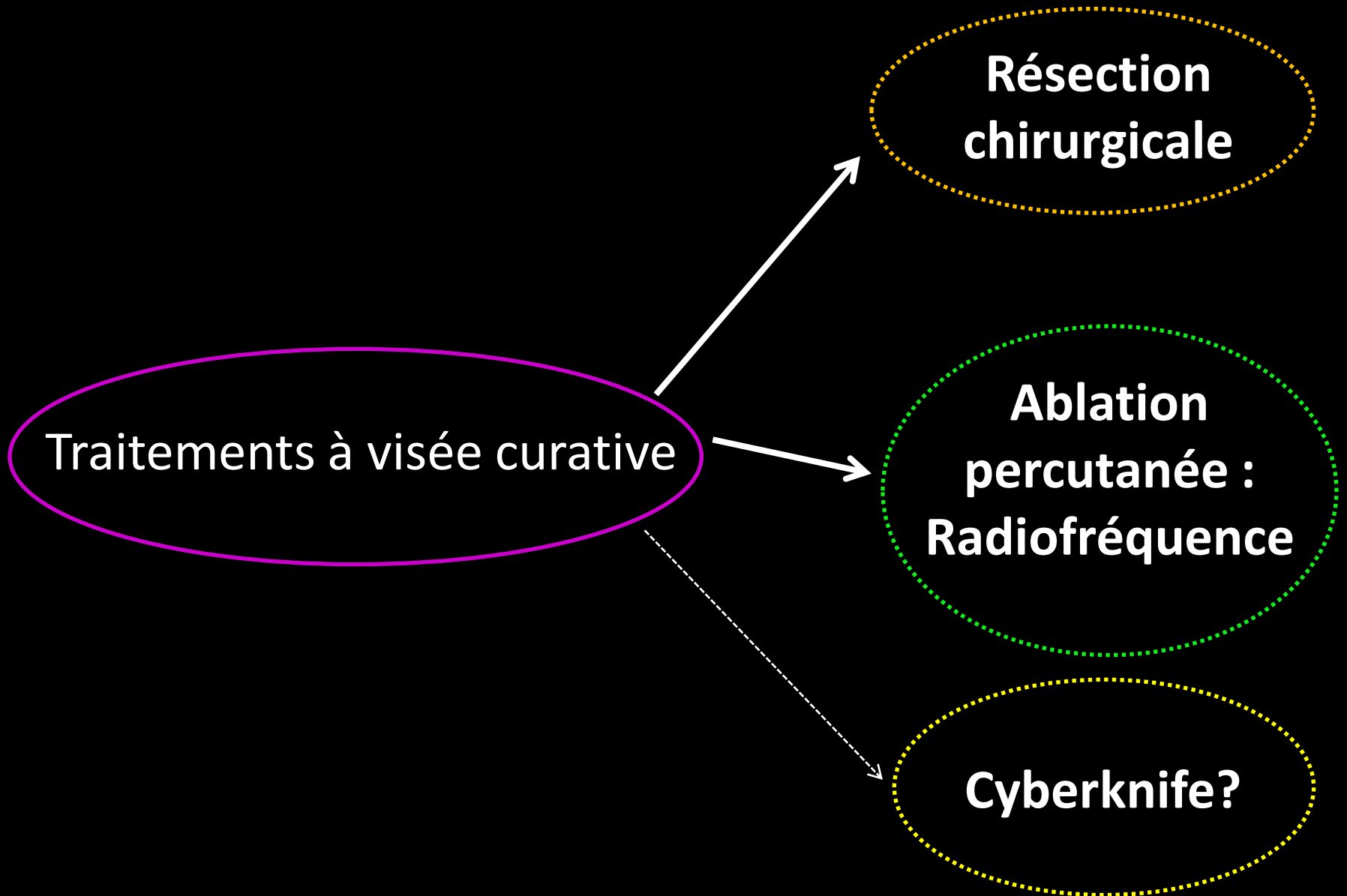
Plan

1. Traitements du CHC à visée curative
2. Traitements du CHC à visée palliative
3. Quel traitement choisir en fonction du stade de la maladie et de l'hépatopathie sous-jacente?
4. Essais thérapeutiques en cours
5. Traitement d'attente avant TH

Plan

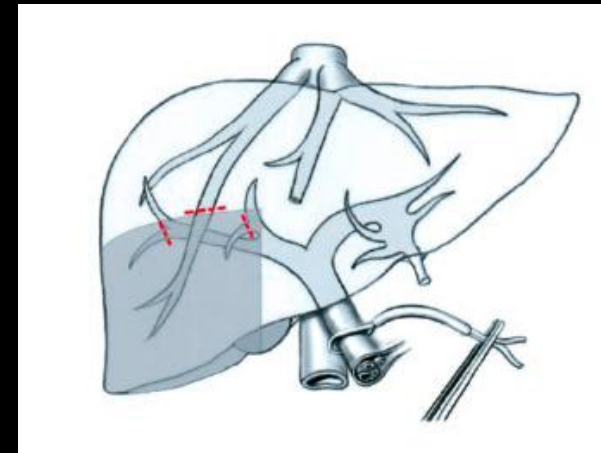
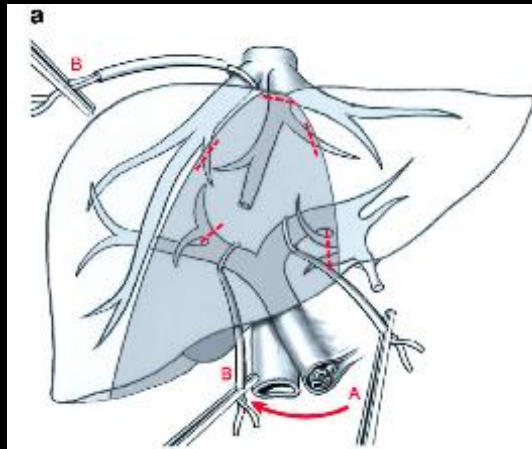
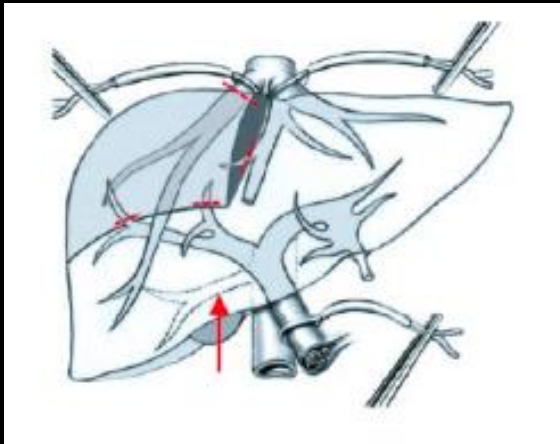
1. **Traitements du CHC à visée curative**
2. Traitements du CHC à visée palliative
3. Quel traitement choisir en fonction du stade de la maladie et de l'hépatopathie sous-jacente?
4. Essais thérapeutiques en cours
5. Traitement d'attente avant TH

I. Traitements à visée curative : indications et limites



I. Traitements à visée curative : indications et limites Technique (hors transplantation)

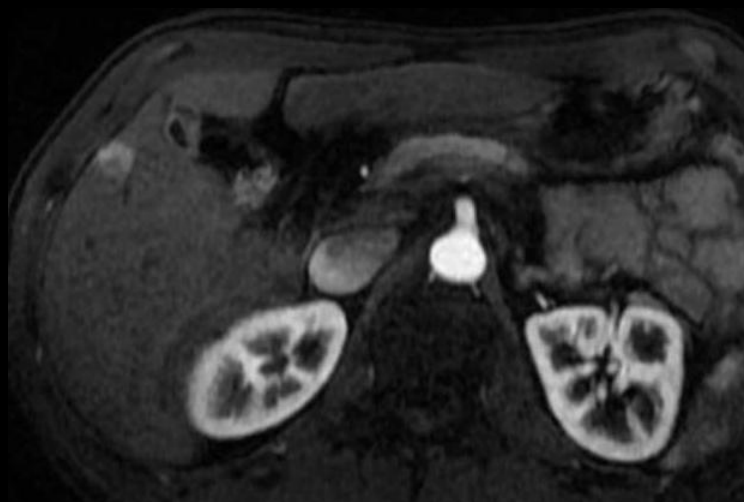
- **Réssections anatomiques** en première intention. Contre-balancé par l'épargne parenchymateuse
- Objectif : **marges de 2cm.**
- Chimiothérapie néoadjuvante non recommandée pour l'instant
- Ne compromet pas la **TH ultérieure**



RESECTION CHIRURGICALE

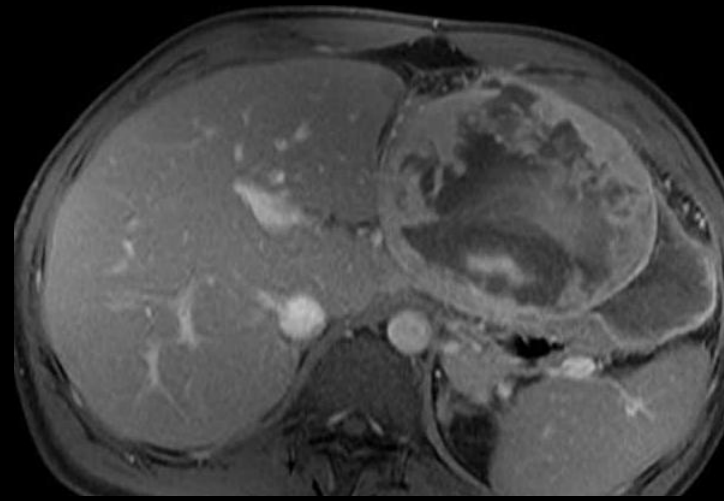
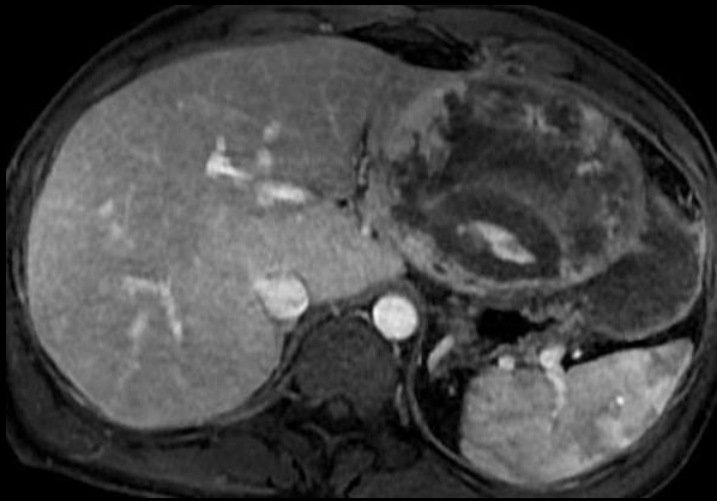
I. Traitements à visée curative : indications et limites

Technique (hors transplantation)



CHC sur foie sain

- 5% occident et 40% en Asie
- La résection est **le traitement de choix**
- La résection est quasiment toujours possible



CHC sur cirrhose

- **Traitement de référence** si la TH n'est pas envisagée
- Cette option offre un **bon pronostic** pour les patients bien sélectionnés (74% à 5 ans)
- 5 à 10% des patients peuvent être candidats à une résection
- **2 facteurs** à prendre en compte :
 - **La tumeur**
 - **Le foie sous-jacent**



La fonction hépatique

La fonction hépatique doit être préservée :

- Child C : CI
- Child B : résection limitée de petits CHC
- Child A

Autre score : MELD, permet d'affiner

Test au vert d'indocyanine : clairance à 15 min

- >20%
- 15-20%
- <15%

Autres : HTP? Fibroscan, biopsie....

Indications-Limites

La tumeur

Indications

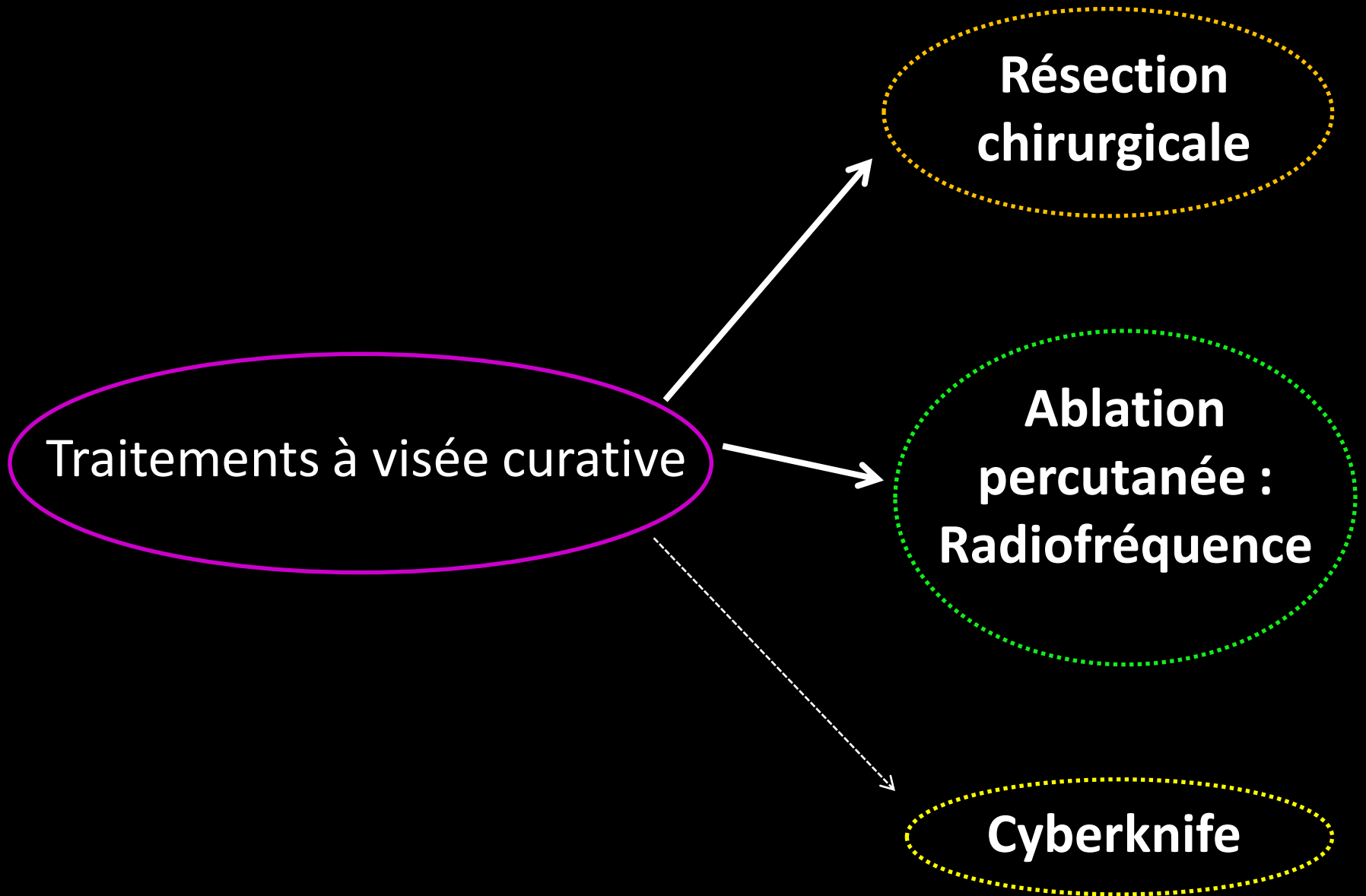
- Futur foie restant : **40% du foie total**
- **Idéal : Tumeur unique**

Limites

- **Localisations** difficile d'accès ou proximité du pédicule glissonien, obligeant une hépatectomie importante
- **Contre-indications** : tumeurs multiples et bilobaires, envahissement de la VBP, bourgeon dans la veine porte ou dans la veine cave

Mortalité : 3-5%. 70% de récurrences locales à 5 ans

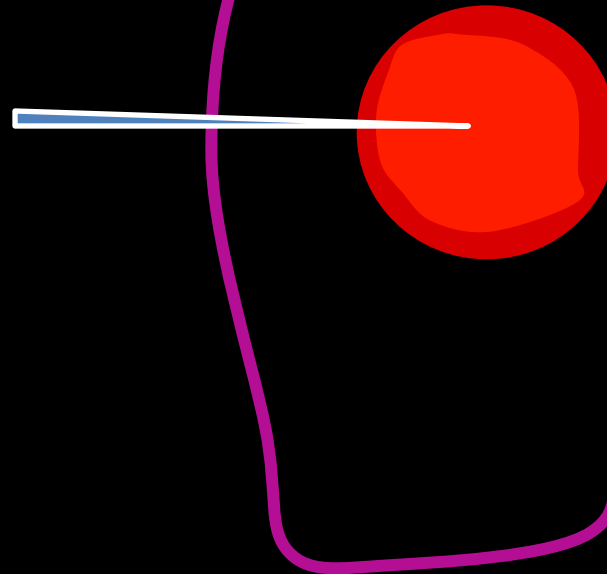
I. Traitements à visée curative : indications et limites



I. Traitements à visée curative : indications et limites

Technique

- **Radiofréquence** en priorité (meilleur contrôle local, Lencioni, Radiology 2003)
- Autres techniques : alcoolisation/acétisation (si RF non disponible), micro-ondes et cryoablation (en cours d'évaluation).



ABLATION PERCUTANEE

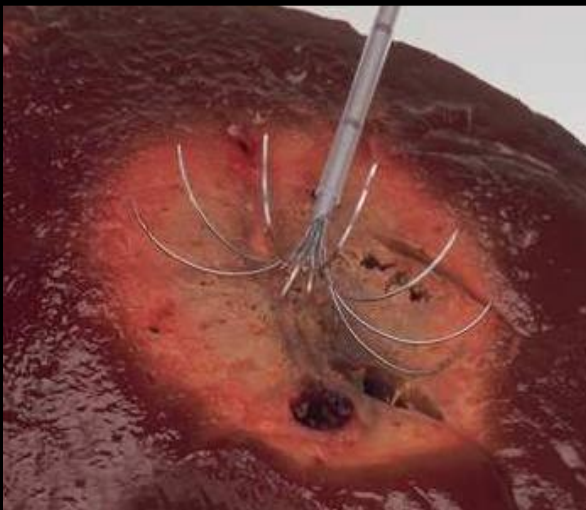
Radiofréquence

- Abord percutané
- Sous anesthésie générale
- Repérage sous scanner ou **échographie**
- Ponction à l'aide d'une aiguille 14G, +/- système coaxial
- Déploiement de l'aiguille au sein de la lésion



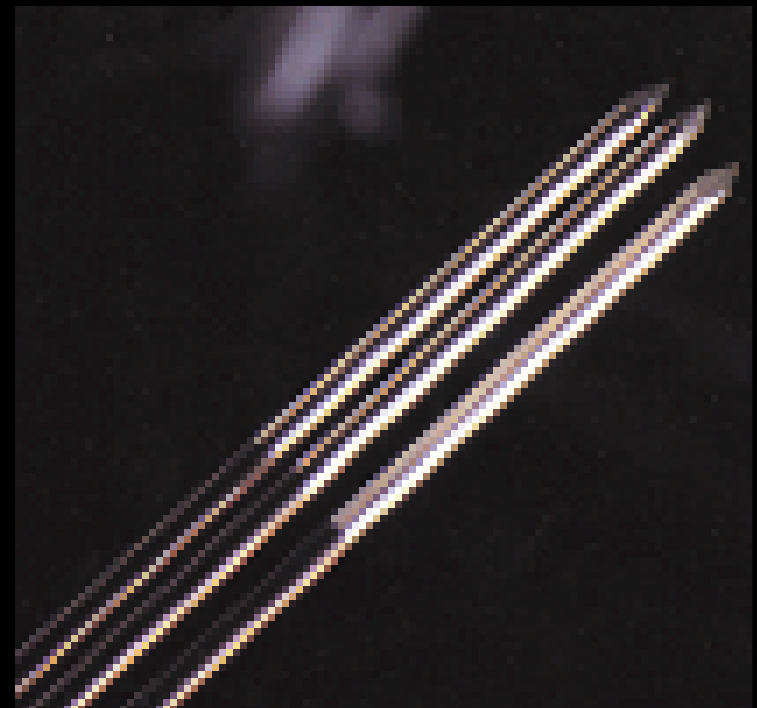
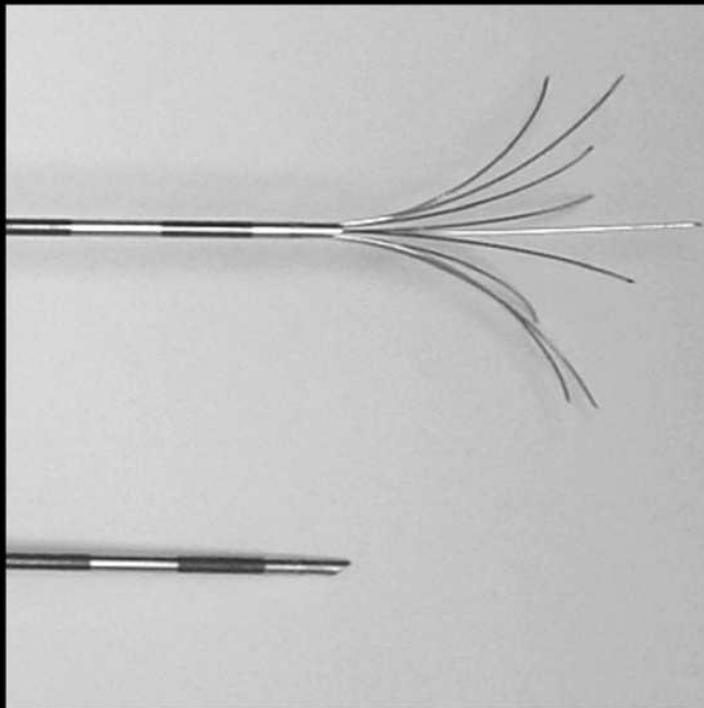
Radiofréquence

- **Onde radio HF (500kHz)** produit une agitation moléculaire à l'origine d'un échauffement et d'une **destruction cellulaire : Nécrose de coagulation**
- Systèmes de contrôle de la température ou de l'impédance
- Chauffer le trajet de ponction en fin de geste (dissémination)



Radiofréquence

- Plusieurs types d'aiguille : monopolaire ou multipolaire
- Formes différentes : droite, arbre de Noël, parapluie



Radiofréquence

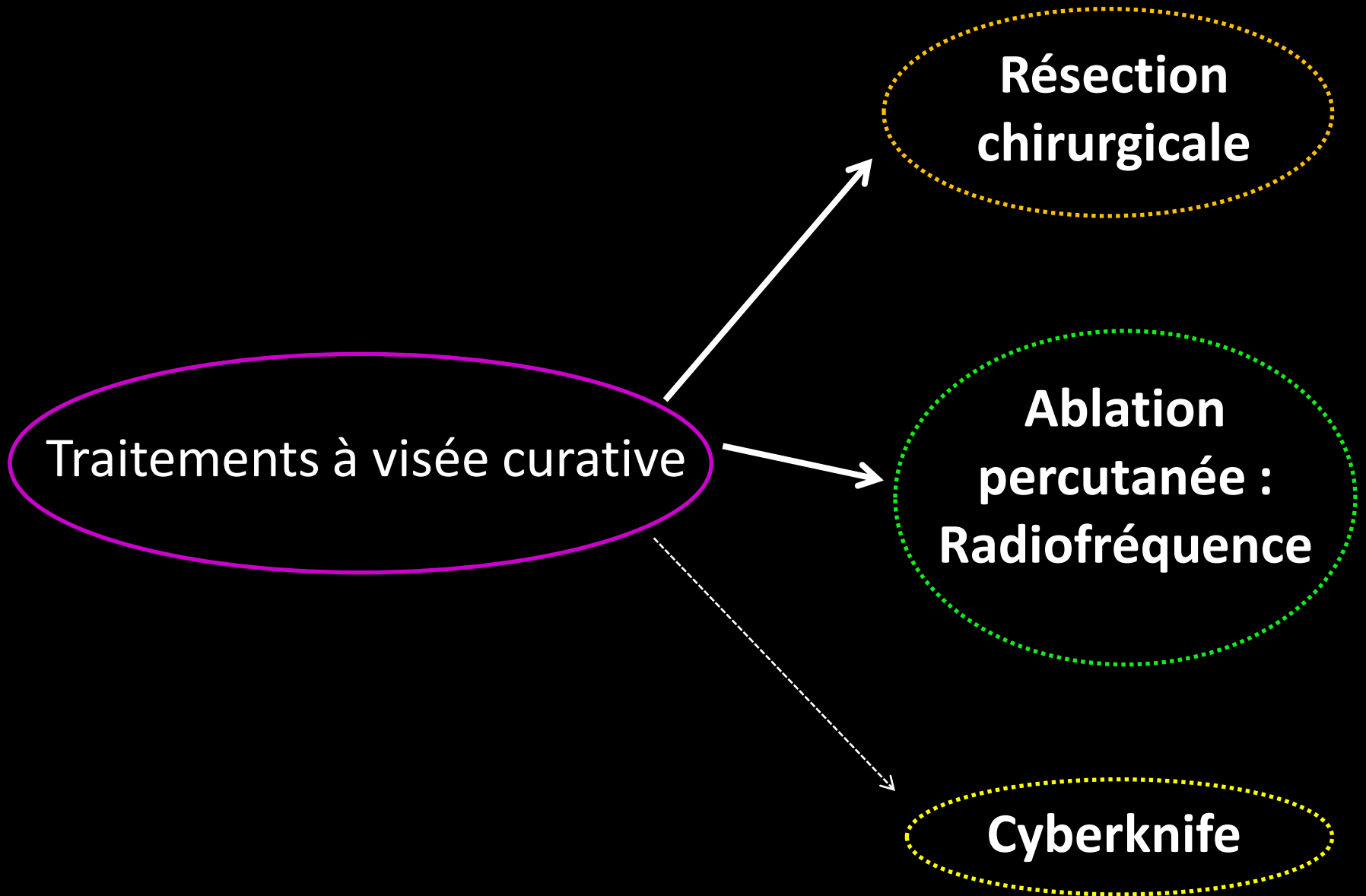
- Alternative à la résection chirurgicale
- Tumeur BCLC 0-A chez un patient non éligible à la chirurgie
- Moins de 3 lésions
- Taille < 50mm, idéalement moins de 30 mm, chez patient Child A ou B
- Lésion unique et Child A : 61% de survie à 5 ans (Lencioni, Radiology 2003)
- Très bons résultats sur les tumeurs de moins de 2cm avec 100% de nécrose (Lencioni et al., Hepatology, 2010)

Radiofréquence

Limites

- **Contre-indications :**
 - Ascite, TP<50%, plaquettes <50000
 - Siège : sous-capsulaire, contact avec le hile, diaphragme, organe de voisinage
 - Relatif : proximité des gros vaisseaux (moins efficace)
- **Complications :**
 - Syndrome post-ablation dans 86% des cas (douleurs, fièvre, nausées)
 - Pleurésie, pneumothorax, abcès hépatique
 - Saignement (intérêt de cautériser le trajet)
- **Coût :**
 - Aiguilles : 500 à 1000 euros

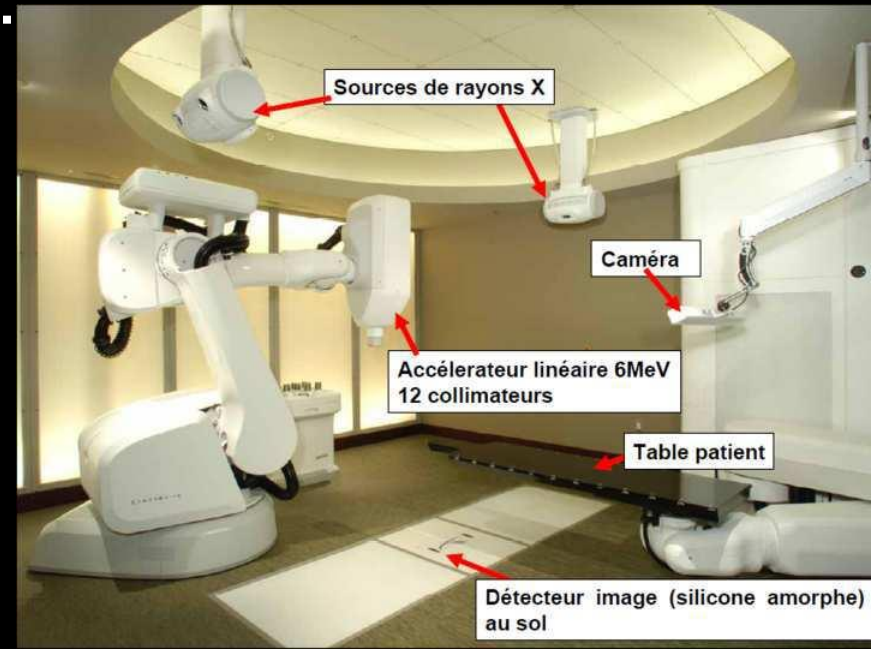
I. Traitements à visée curative : indications et limites



I. Traitements à visée curative : indications et limites

Technique

- **Radiothérapie stéréotaxique**
- Doses fractionnées de rayonnement utilisant des **minifaisceaux convergents** au centre de la tumeur
- Minimise l'impact sur les tissus environnant
- Associe techniques de **guidage par imagerie médicale et robotique** assistée par ordinateur. Asservissement respiratoire.



Indications

- Pas d'indication clairement validée pour le CHC
- En cours d'évaluation (protocole CKNO, CHC<3cm)
- CHC non résécables avec lésions peu nombreuses et de petite taille, dans des **localisations difficiles** d'accès pour les techniques d'ablation percutanées
- Taux de contrôle local : **90,5%** (Dewas et al. Cancer/radiothérapie, 2011), varie de 65% à 100% selon les études



I. Traitements à visée curative : indications et limites

Limites

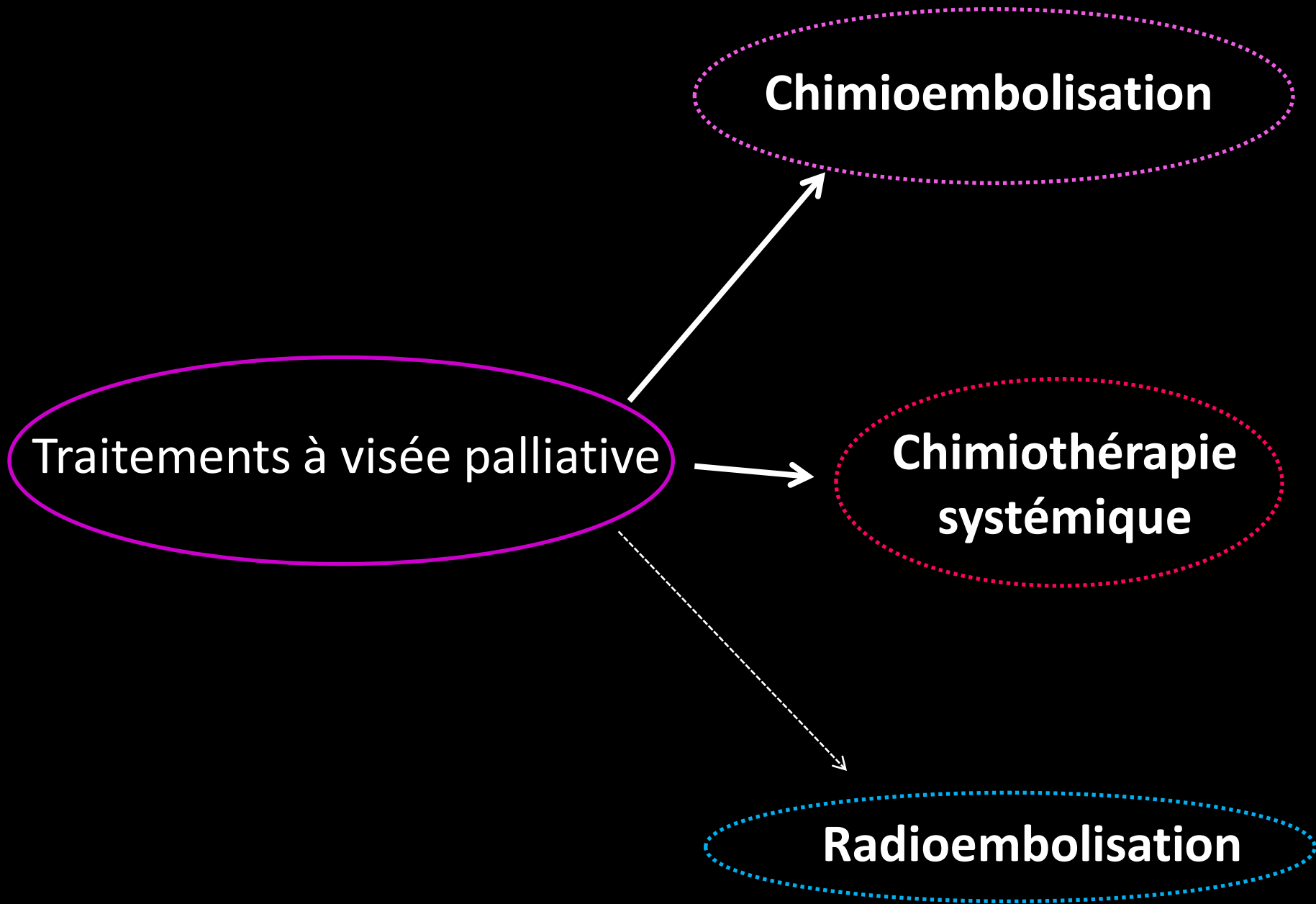
- Technique en cours d'évaluation
- Nécessité d'une **ponction hépatique** pour l'implantation de fiduciaires (grains d'or)
- Peu d'effets secondaires (quelques cas d'ulcère gastro-duodéal, fistules duodéno-cutanées)
- Nécessité de 3 séances : **coût = 5000 euros**



Plan

1. Traitements du CHC à visée curative
2. Traitements du CHC à visée palliative
3. Quel traitement choisir en fonction du stade de la maladie et de l'hépatopathie sous-jacente?
4. Essais thérapeutiques en cours
5. Traitement d'attente avant TH

II. Traitements à visée palliative : indications et limites

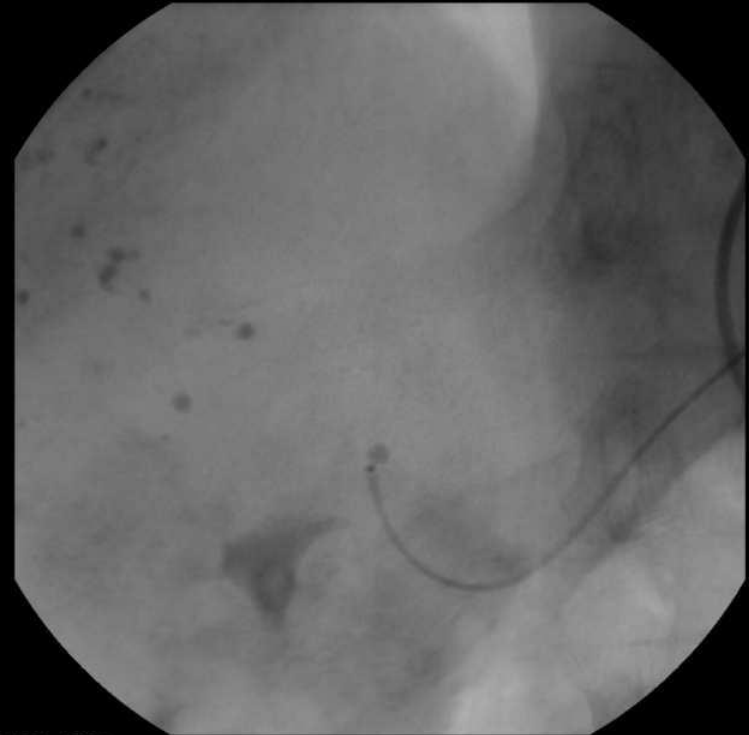


- Cathétérisme artériel :
 - **Injection de la chimiothérapie (doxorubicine, épirubicine ou cisplatine) + lipiodol (15ml)**. Le lipiodol en émulsion avec la chimiothérapie est capté préférentiellement par le CHC.
 - **Injection de particules de gélatine (résorbables en 1 mois) ou microbilles** : ischémie tumorale+ augmentation du temps de contact entre la drogue et la tumeur
- Anesthésie locale. Abord fémoral.
- Pas de consensus sur les agents de chimiothérapie et le type de particules



- **Etre le plus sélectif possible** pour plus d'efficacité et limiter les effets secondaires (utilisation de microcathéters)
- S'assurer de la perméabilité du tronc porte
- Eviter le reflux
- **Rythme variable : 2 premières cures à 2 mois d'intervalle. 3-4 cures maximum**

- Bénéfice d'une salle d'angiographie avec possibilité de reconstructions 3D et fusion d'images

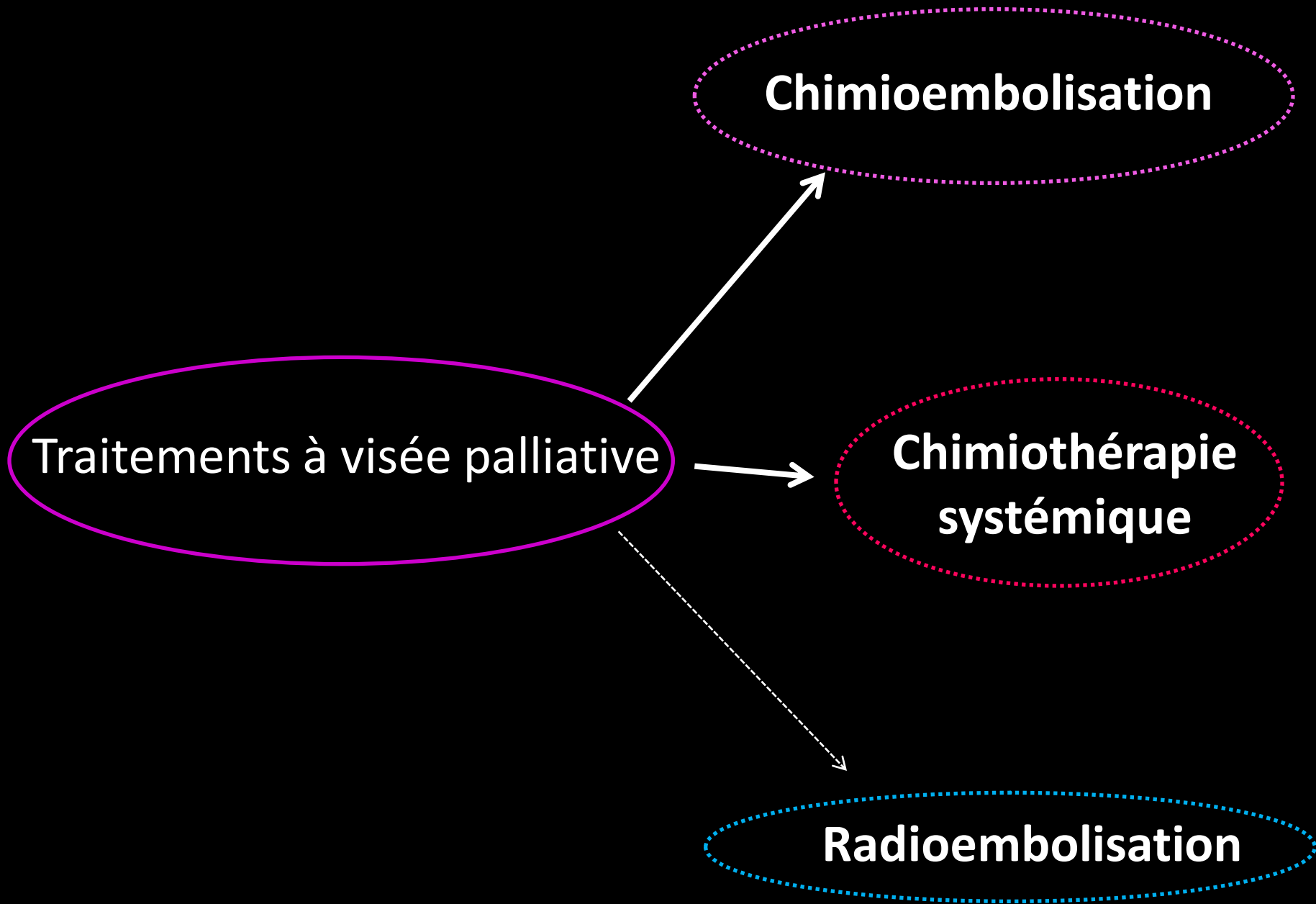


- **Drug Eluting Beads = billes chargées avec chimiothérapie** (ex : DC beads[®] chargées à la doxorubicine, HEPASPHERE[®]) :
 - Résultats équivalents voire meilleurs et moins d'effets secondaires. Concentration tumorale plus importante que la CEL classique et moins de relargage systémique
 - En cours d'évaluation
- 2 flacons de DC beads : 1500 euros

- Tumeurs **BCLC stade B**
- Tumeurs multinodulaires sans envahissement vasculaire ou extension extrahépatique
- Fonction hépatique préservée : **Child Pugh A ou B7, sans ascite**
- 15 à 55% de réponse partielle
- Prolonge la survie des patients (Llovet et al., Lancet 2002).
Survie médiane de 20 mois vs 16 mois (EASL 2012)

- **Accès vasculaire-cathétérisme**
- **Cirrhose décompensée et dysfonction hépatique sévère** (risque d'aggravation par ischémie)
- **Envahissement portal** (risque ischémique)
- Extension extra-hépatique
- **Complications :**
 - Syndrome post-embolisation (vomissements, douleurs, fièvre)
 - Insuffisance hépatique
 - Abscès hépatiques
 - Traumatismes de l'artère hépatique
 - Embolisation accidentelle (rate, vésicule biliaire)

II. Traitements à visée palliative : indications et limites



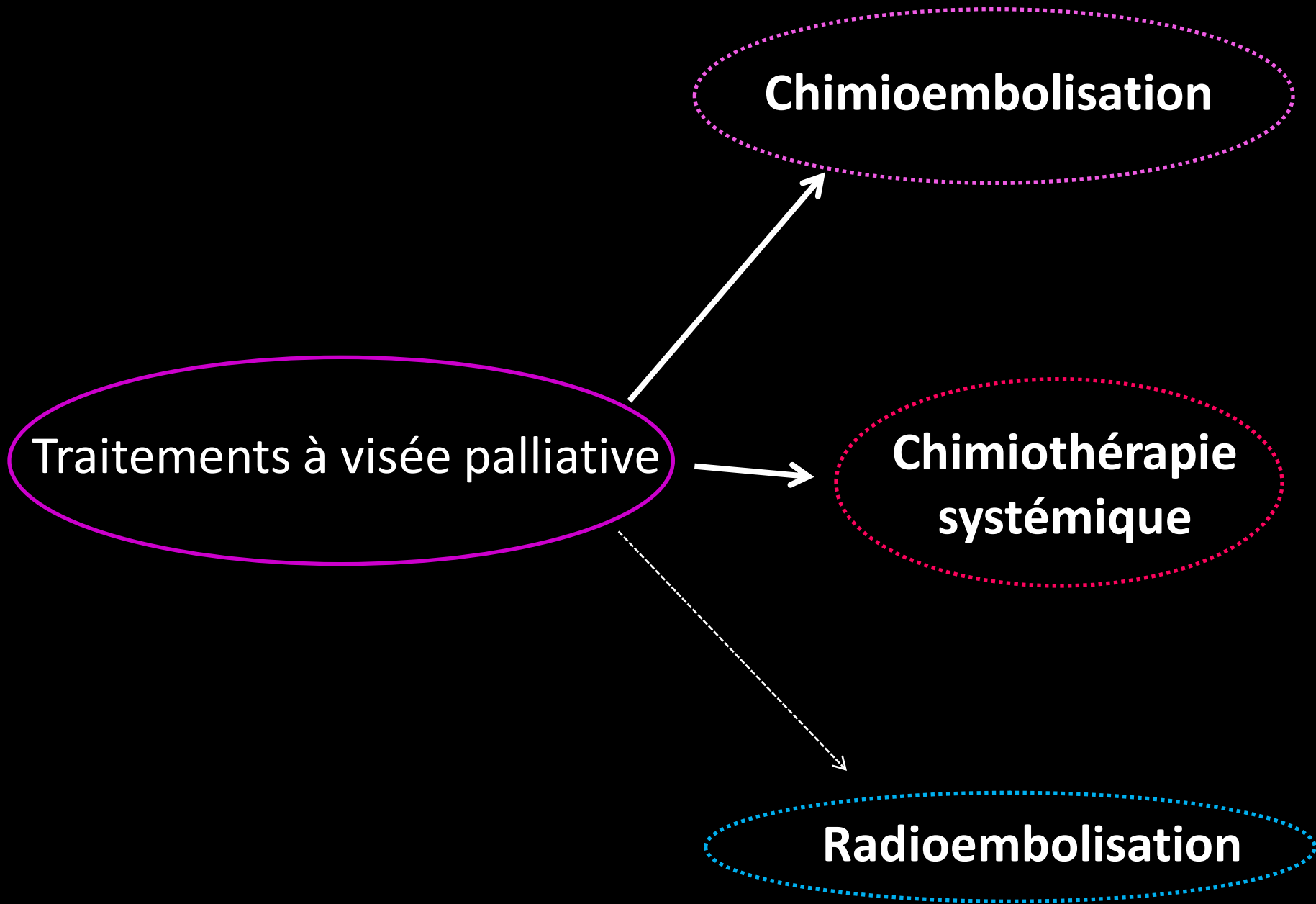
- **Sorafenib** (NEXAVAR®)
- Anti-VEGF
- Action anti-proliférative et anti-angiogénique
- Etude 602 patient. Médiane de survie à 10,7 mois vs 7,9 mois pour placebo
- Pas de traitement de seconde ligne



- Sorafenib :
 - patients avec fonction hépatique préservée (Child-Pugh A)
 - stade avancé (BCLC C)
 - CI traitement loco-régional
 - progression sous traitement loco-régional.

- **Effets indésirables** : diarrhées, rash, fatigue, alopecie, Sd main-pied
- Coût : 3500 euros / mois

II. Traitements à visée palliative : indications et limites



II. Traitements à visée palliative : indications et limites

Technique

- SIRT = Selective Internal Radiation Therapy
- But : délivrer sélectivement **une dose très importante d'irradiation à une tumeur en limitant l'irradiation du foie sain.**
- Substance radioactive : billes chargées à **l'Yttrium 90 SIR-Spheres[®]**. Emetteur β , 2,5mm en moyenne dans les tissus.

Equipment Required

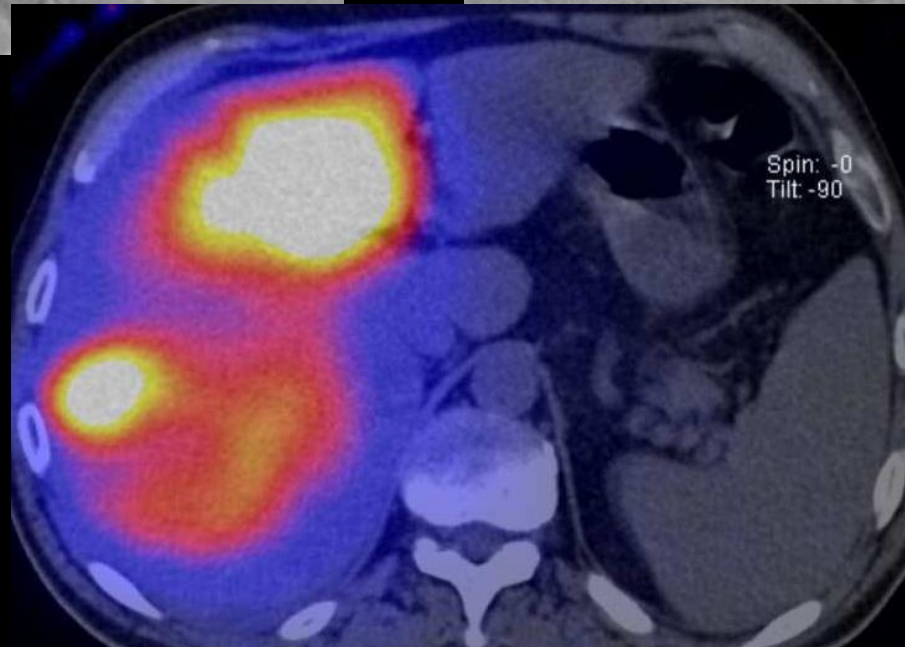
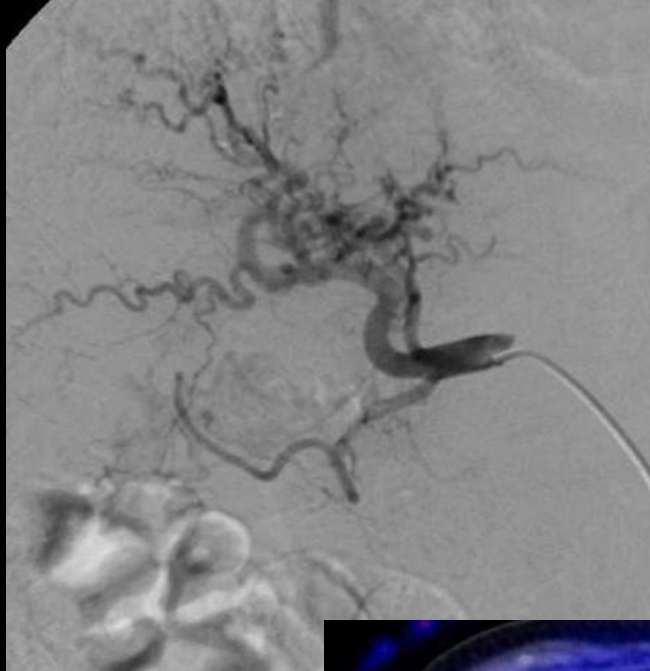
Sir-Spheres, Delivery Set, V-Vial, Delivery Box, V-Vial Holder and two 20ml Luer-Lok syringes filled with water for injection.



- 2 phases :
 - **Préparation** :
 - angiographie avec **occlusion des branches** de l'artère hépatique à destinée non tumorale (gastro-duodénale...) : **monopédiculation hépatique**
 - injection d'albumine marquée au Tc 99 pour évaluer le **shunt hépato-pulmonaire**, calculer rapport fixation tumeur/ fixation foie sain, calculer la dose
 - **Traitement** (1-3 semaines plus tard) : Injection de la dose au microcathéter depuis le même site que lors de l'angiographie de préparation. Injection lente sur 45 à 60 min. Etude isotopique (SPECT/CT).
 - 2^{ème} séance de traitement si bilobaire (séquentiel)

II. Traitements à visée palliative : indications et limites

Technique



RADIOEMBOLISATION

- **Indications potentielles :**
 - Après échec de la chimioembolisation
 - Contre-indication à la chimioembolisation : envahissement portal
- En cours d'évaluation. **PHRC SARA (Sorafenib vs Radioembolisation in Advanced Hepatocellular Carcinoma)**
- La plus grande étude prospective (291 patients, Salem et al.), montre une efficacité similaire (survie médiane) à la chimioembolisation pour les stades intermédiaires.

Protocole
SARAH

- **CHC avancés :**
 - Stade C BCLC
 - Ou A/B avec réapparition de lésion après TTT curatif ou pas de réponse après 2 CEL
 - Avec ou sans envahissement portal
- **Child \leq B7**
- **OMS \leq 1**

- Effet anti-tumoral mais **bénéfice en terme de survie non prouvé**
- **Contre-indications :**
 - Insuffisance hépatique (ascite, Child>7)
 - Shunt hépato-pulmonaire avec irradiation du poumon >30Gy
 - Shunt gastro-intestinal non embolisable
 - Radiothérapie hépatique préalable (Lipiodol)
 - Atteinte extra-hépatique dominante
 - Grossesse

- **Complications :**
 - Syndrome post-embolisation (20 à 50% des cas)
 - Injection non désirée : lésions radique (poumon, foie, estomac, pancréas, duodénum)
- **Coût :** 11000 euros, la dose

Plan

1. Traitements du CHC à visée curative
2. Traitements du CHC à visée palliative
3. Quel traitement choisir en fonction du stade de la maladie et de l'hépatopathie sous-jacente?
4. Essais thérapeutiques en cours
5. Traitement d'attente avant TH

Tumeur/foie sous-jacent

Stade	Performance status	Morphologie tumorale	Okuda	Fonction hépatique
A : stade précoce				
A1	0	Unique, < 5 cm	I	Pas d'HTP et bilirubine N
A2	0	Unique, < 5 cm	I	HTP, bilirubine N
A3	0	Unique, < 5 cm	I	HTP, hyperbilirubinémie
A4	0	3 tumeurs, < 3 cm	I-II	Child-Pugh A-B
B : stade intermédiaire	0	Multinodulaire	I-II	Child-Pugh A-B
C : stade évolué	1-2	Invasion vasculaire Métastases	I-II	Child-Pugh A-B
D : stade terminal	3-4	Indifférente	III	Child-Pugh C

*Stade A et B : tous les critères doivent être remplis, Stade C et D : un seul critère suffit.
http = hypertension portale.*

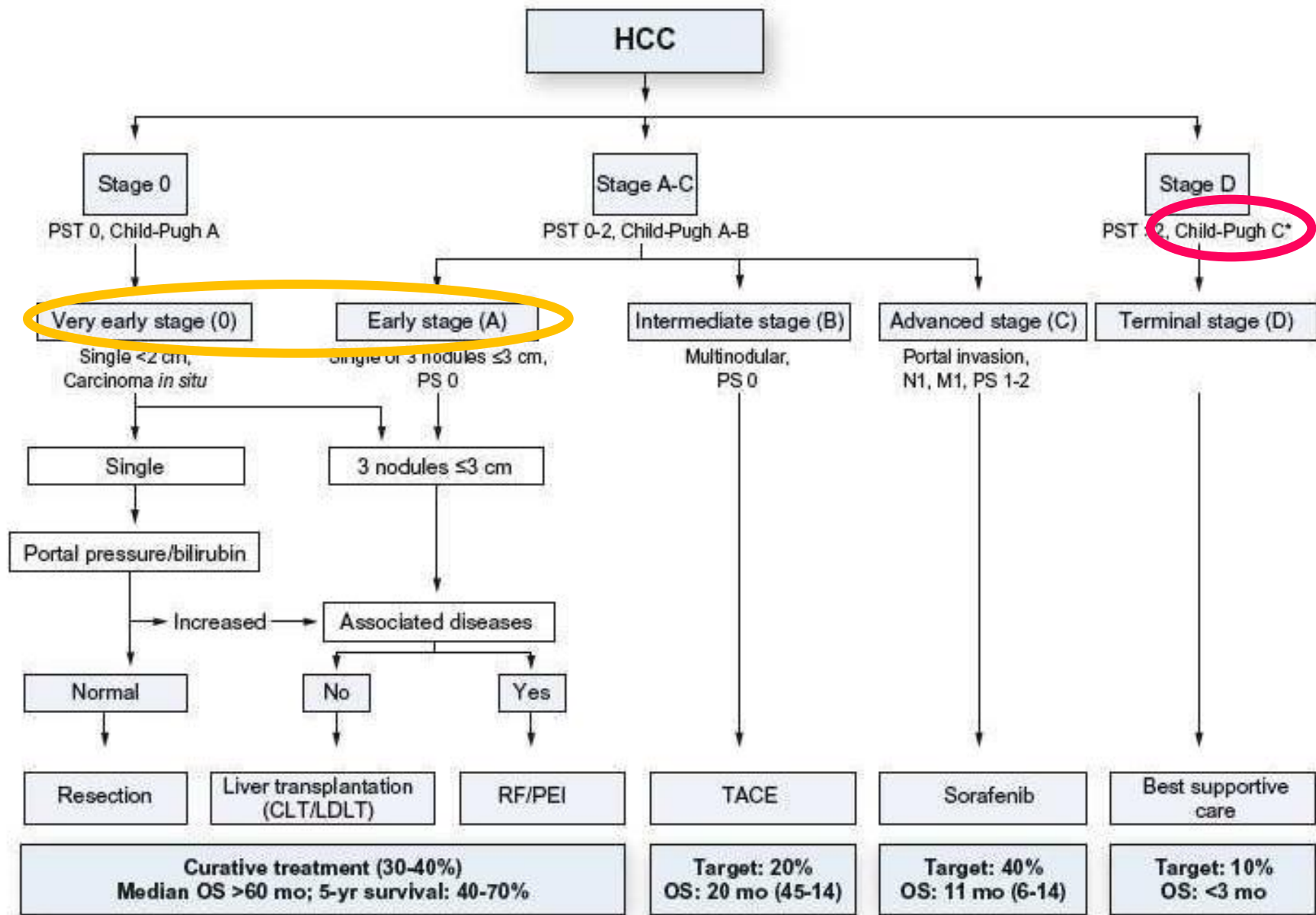
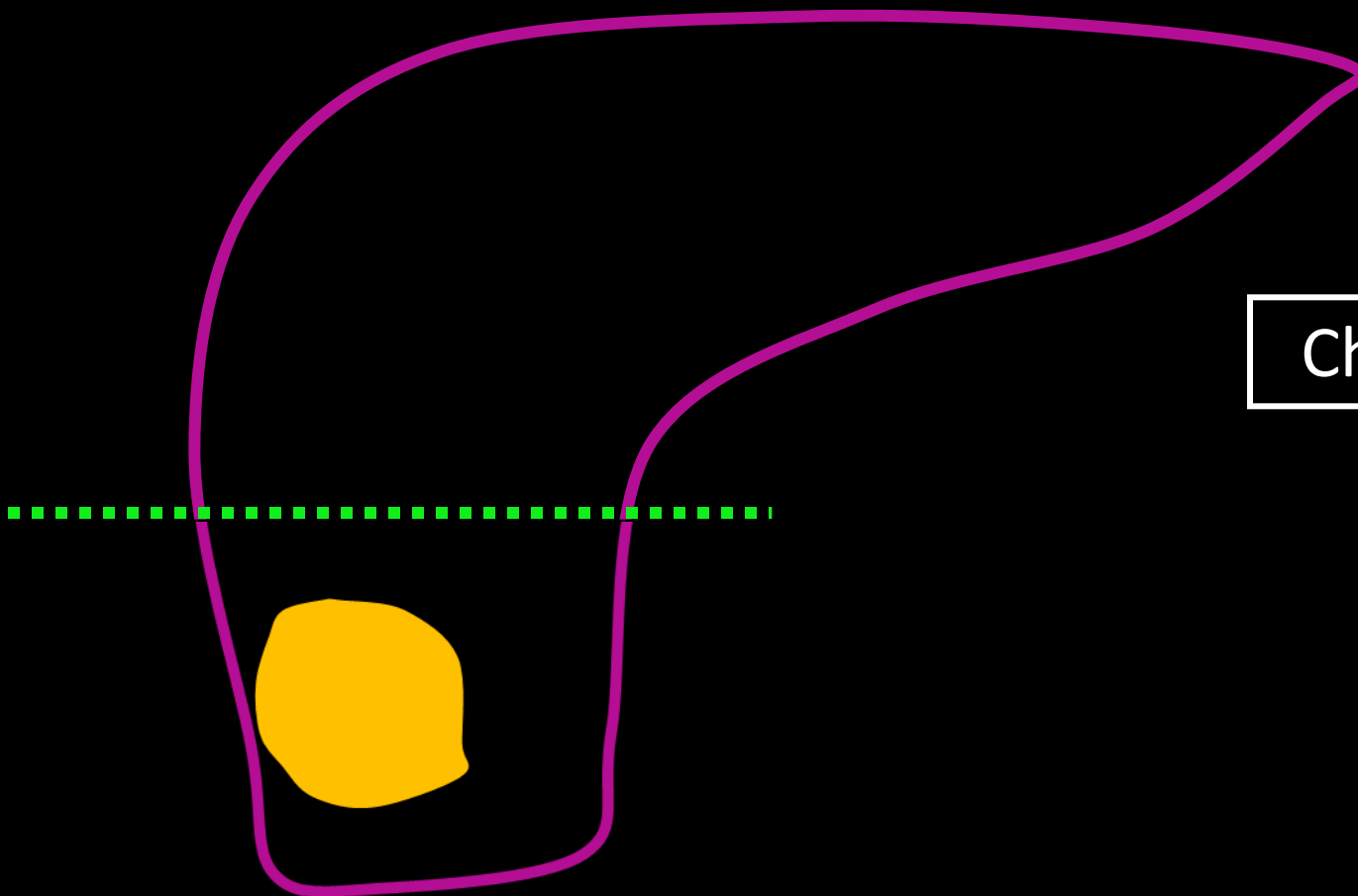


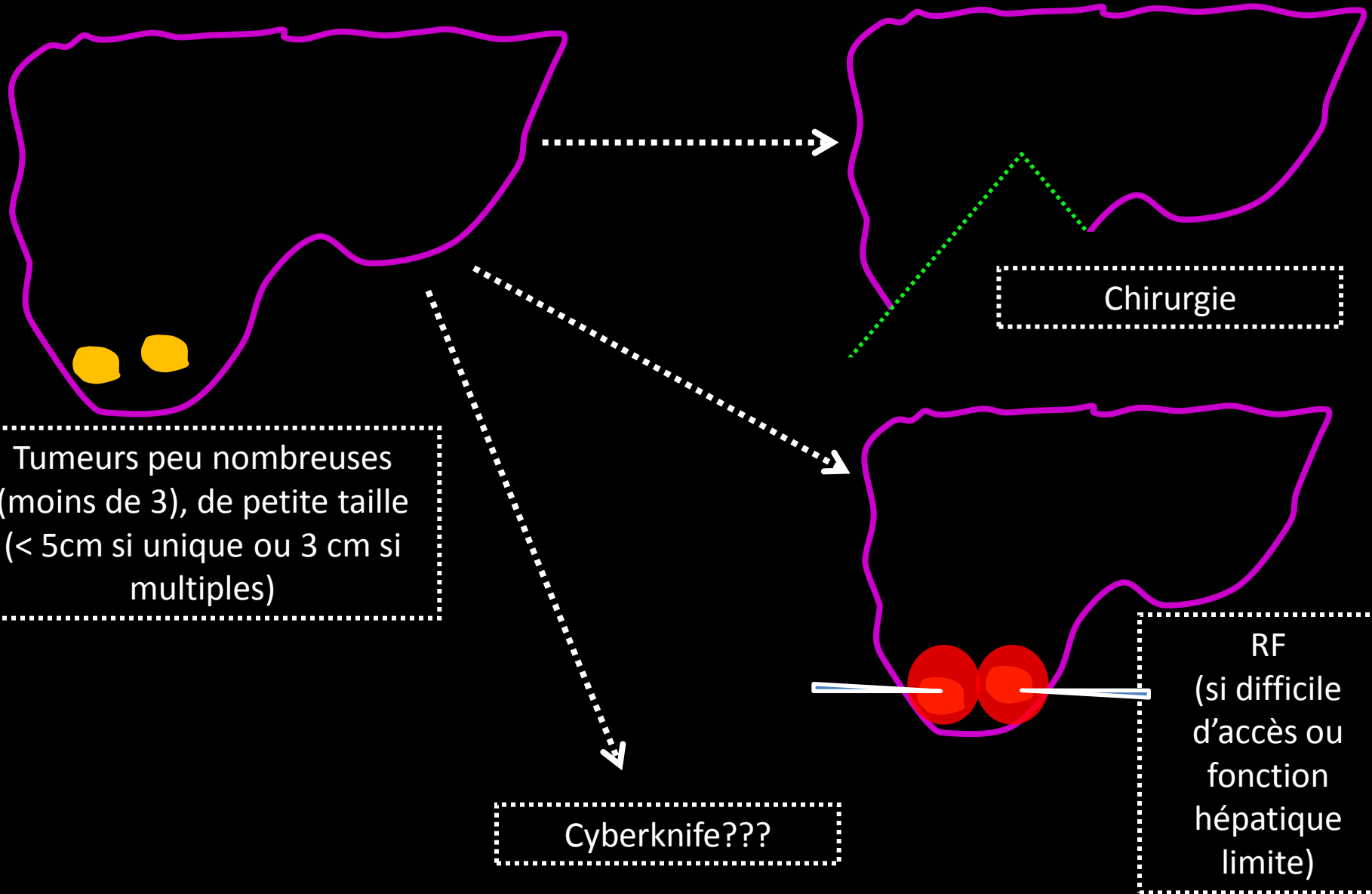
Fig. 3. Updated BCLC staging system and treatment strategy, 2011.

CHC sur foie sain

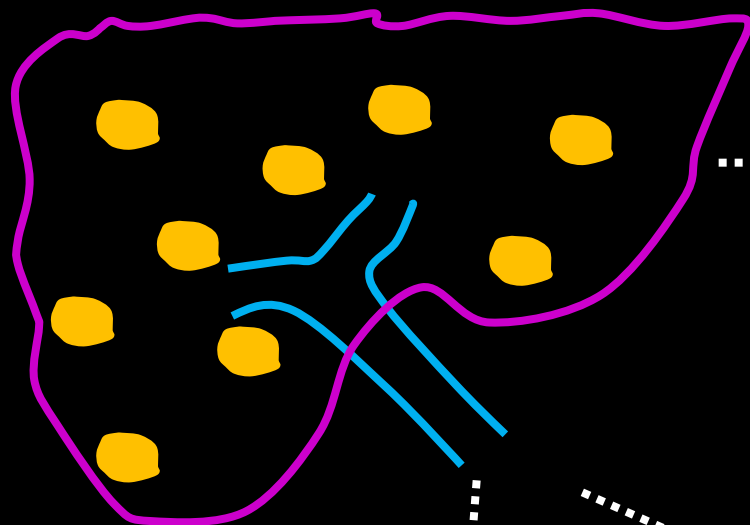


Chirurgie

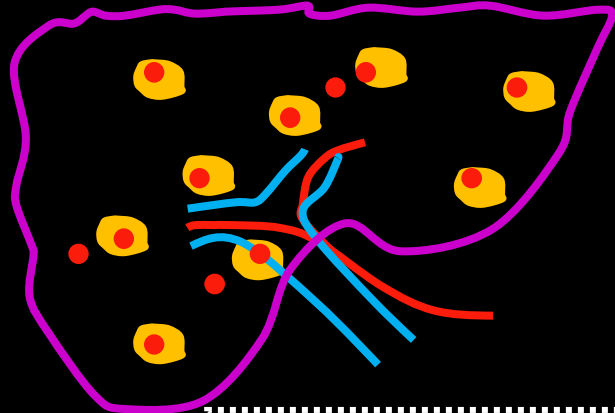
CHC sur cirrhose (hors indications de transplantation)



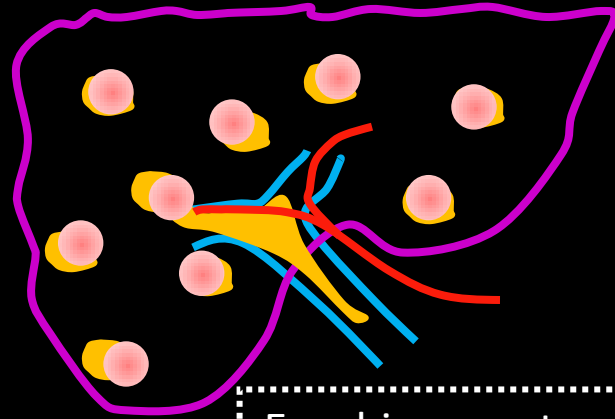
CHC sur cirrhose (hors indications de transplantation)



CHC multifocal



Child ≤ 7 =
chimioembolisation



Envahissement portal :
radioembolisation?
Sorafenib?

Si extension **extra-hépatique** : **Sorafenib**
(Child A)

Plan

1. Traitements du CHC à visée curative
2. Traitements du CHC à visée palliative
3. Quel traitement choisir en fonction du stade de la maladie et de l'hépatopathie sous-jacente?
4. **Essais thérapeutiques en cours**
5. Traitement d'attente avant TH

IV. Essais thérapeutiques en cours...

Traitements combinés++++

- **SARAH** : radioembolisation vs sorafenib pour les CHC stade C ou récidive ou échec de chimioembolisation
- **TACERTE** : Chimioembolisation avec billes chargées (ou pas) VS chimioembolisation avec billes chargées+radiothérapie conformationnelle externe
- **PRODIGE 21** : sorafenib vs pravastatine vs pravastatine+sorafenib (Child B et CHC avancés)
- **PRODIGE 11** : sorafenib+ pravastatine vs sorafenib
- **PRODIGE 16** : CEL+Sunitinib VS placebo
- **RTF-2** : association CEL et radiothérapie de conformation en néoadjuvant de chirurgie du CHC>5cm
- **CKNO**

Plan

1. Traitements du CHC à visée curative
2. Traitements du CHC à visée palliative
3. Quel traitement choisir en fonction du stade de la maladie et de l'hépatopathie sous-jacente?
4. Protocoles en cours
5. **Traitement d'attente avant TH**

V. Traitements d'attente de la TH

- **Objectifs éventuels :**
 - Limiter la progression tumorale ou la survenue de métastases
 - Néoadjuvant pour diminuer le risque de récurrence post-TH
 - Downstaging
- **Indication**
 - A proposer si le temps d'attente est $>$ à 6 mois

- Chirurgie
- RF
- Chimioembolisation

Pas de consensus

Conclusion

- Toutes ces stratégies doivent être définies en **RCP**
- La première question à poser est l'éligibilité à la **transplantation hépatique**
- Hors transplantation hépatique les traitements curatifs (stades BCLCO ou A) à discuter sont la **chirurgie vs RF**
- Pour les stades plus élevés, chimioembolisation ou Sorafenib peuvent être discutés
- Les autres stratégies (cyberknife, radioembolisation, Billes chargées) doivent être incluses dans des **protocoles d'étude** pour évaluer leur place exacte.

MERCI DE VOTRE
ATTENTION