



# Traitement du gros CHC

**Nathalie GANNE-CARRIE**

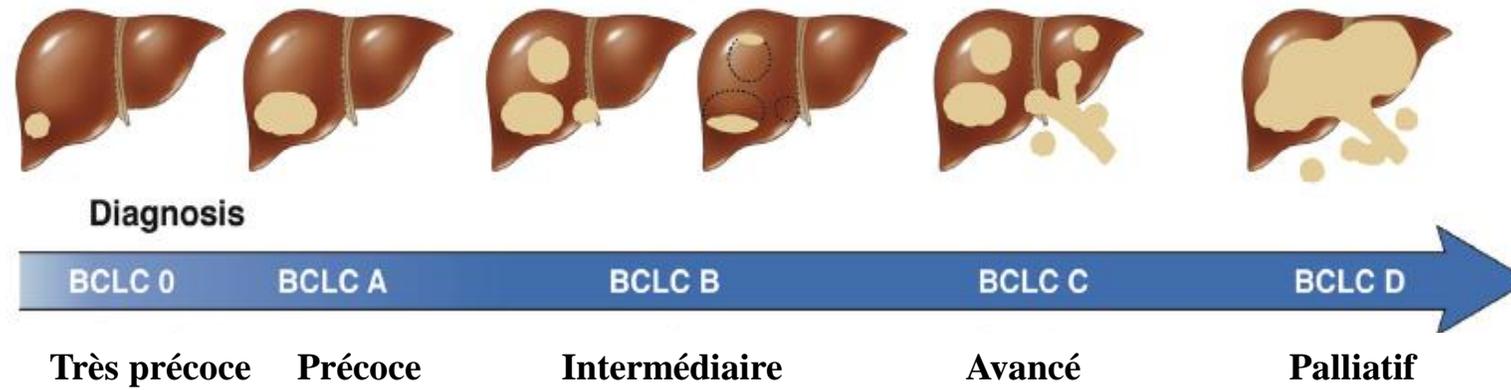
*Hôpital Jean Verdier - AP-HP*

*UFR SMBH - Université Paris 13*

*INSERM UMR S 1138 Centre de Recherche des Cordeliers*

*Hammamet – 22 Février 2020*

# Définition



Gros CHC ?

# Définition

---

## Tumor Size Predicts Vascular Invasion and Histologic Grade: Implications for Selection of Surgical Treatment for Hepatocellular Carcinoma

*Timothy M. Pawlik,<sup>1</sup> Keith A. Delman,<sup>1</sup> Jean-Nicolas Vauthey,<sup>1</sup>  
David M. Nagorney,<sup>2</sup> Irene Oi-Lin Ng,<sup>3</sup> Iwao Ikai,<sup>4</sup> Yoshio Yamaoka,<sup>4</sup>  
Jacques Belghiti,<sup>5</sup> Gregory Y. Lauwers,<sup>6</sup> Ronnie T. Poon,<sup>3</sup> and Eddie K. Abdalla<sup>1</sup>*

### **Gros CHC**

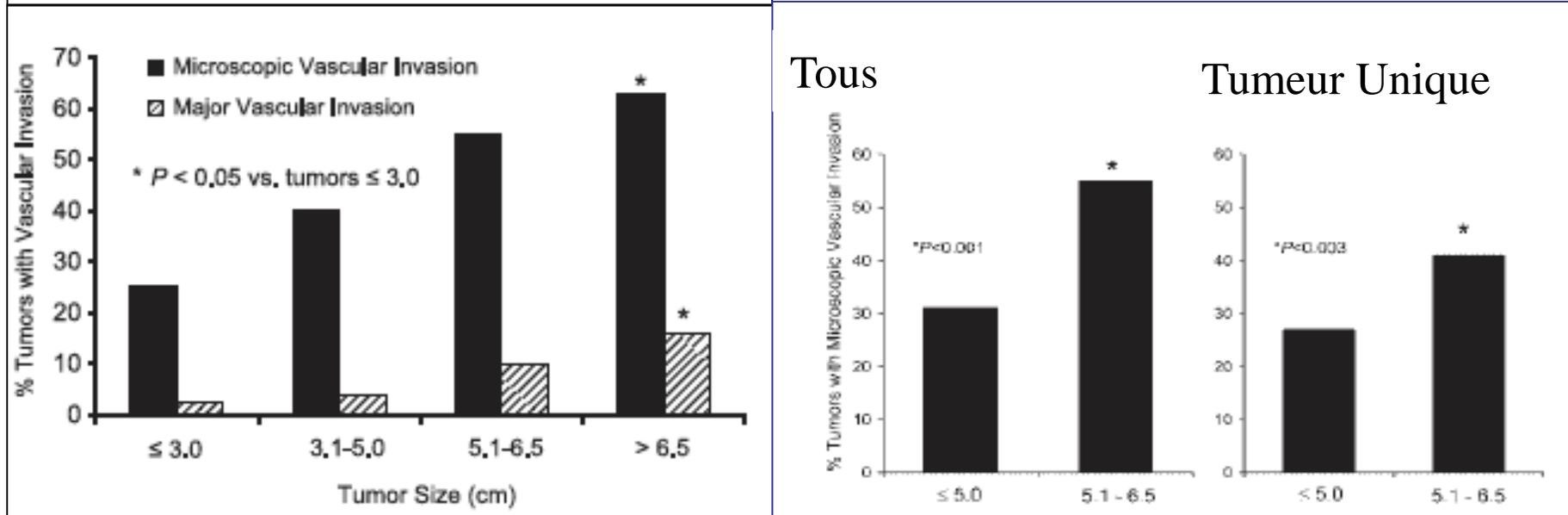
**Masse tumorale unique  
ou principale > 5 cm**

# Définition

Base multicentrique internationale de 1073 pièces opératoires de CHC (1986 – 2000)

## Invasion vasculaire

- Microscopique > 55%
- Macroscopique > 10%



## Gros CHC

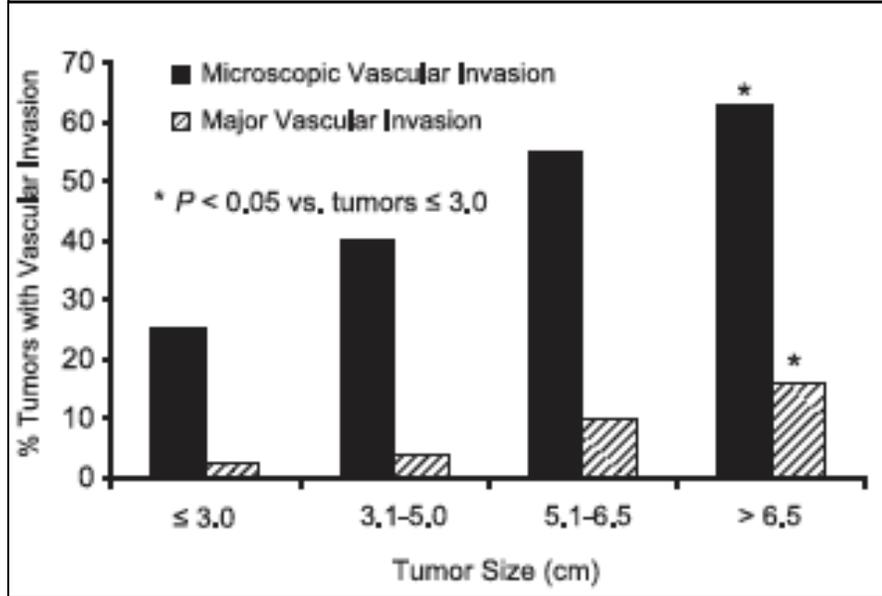
Masse tumorale unique  
ou principale > 5 cm

# Définition

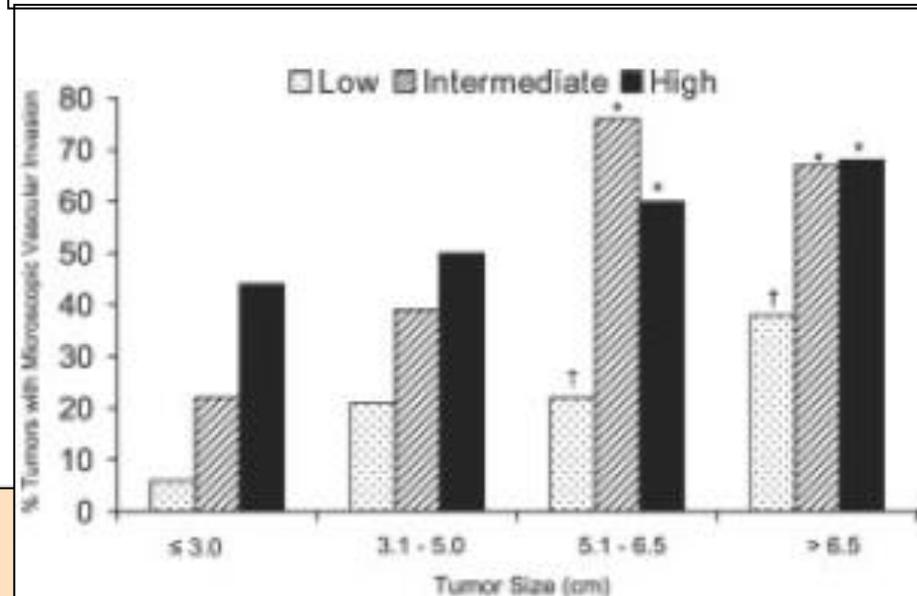
Base multicentrique internationale de 1073 pièces opératoires de CHC (1986 – 2000)

## Invasion vasculaire

- Microscopique > 55%
- Macroscopique > 10%



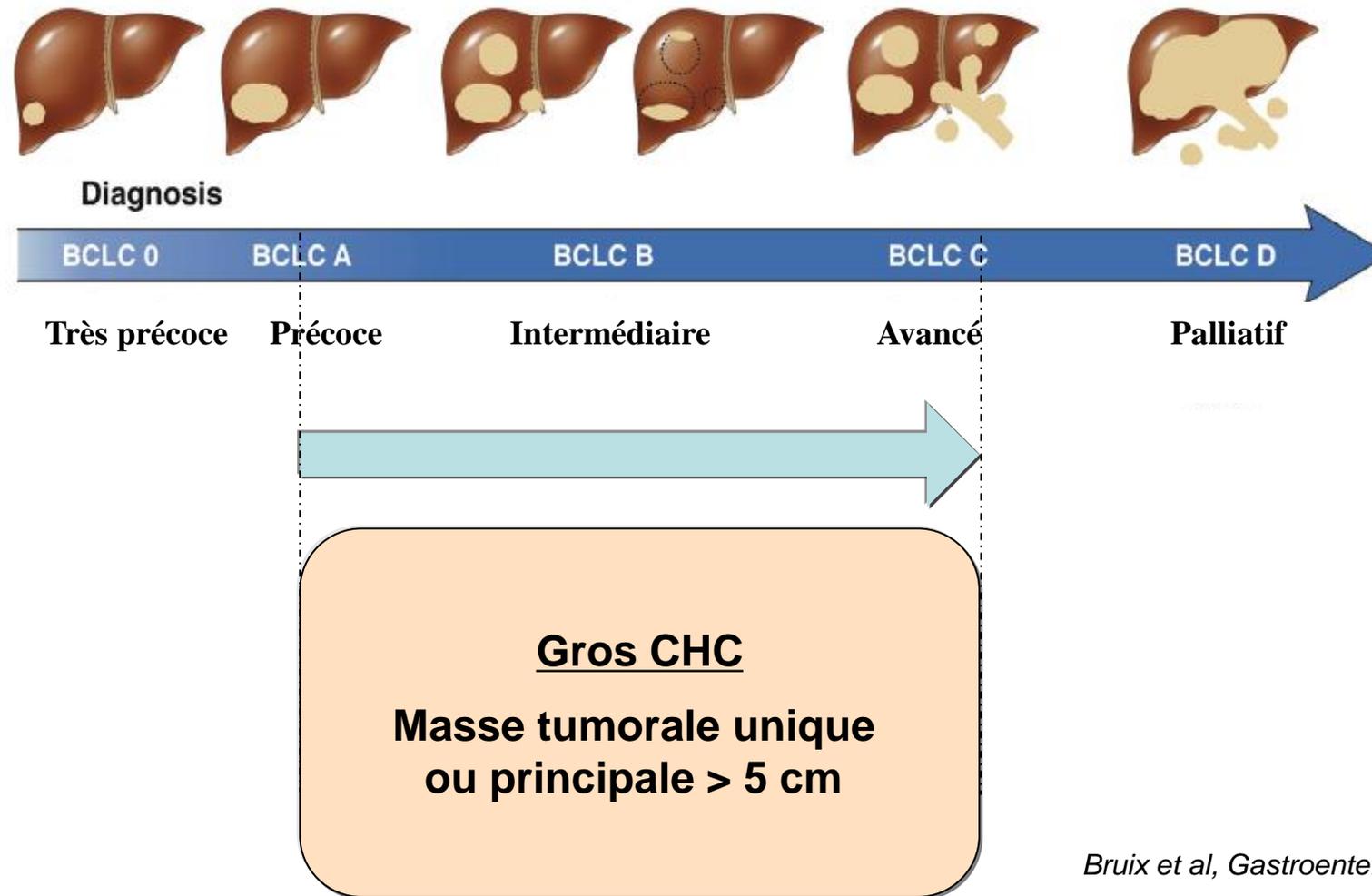
## Moindre différenciation histologique



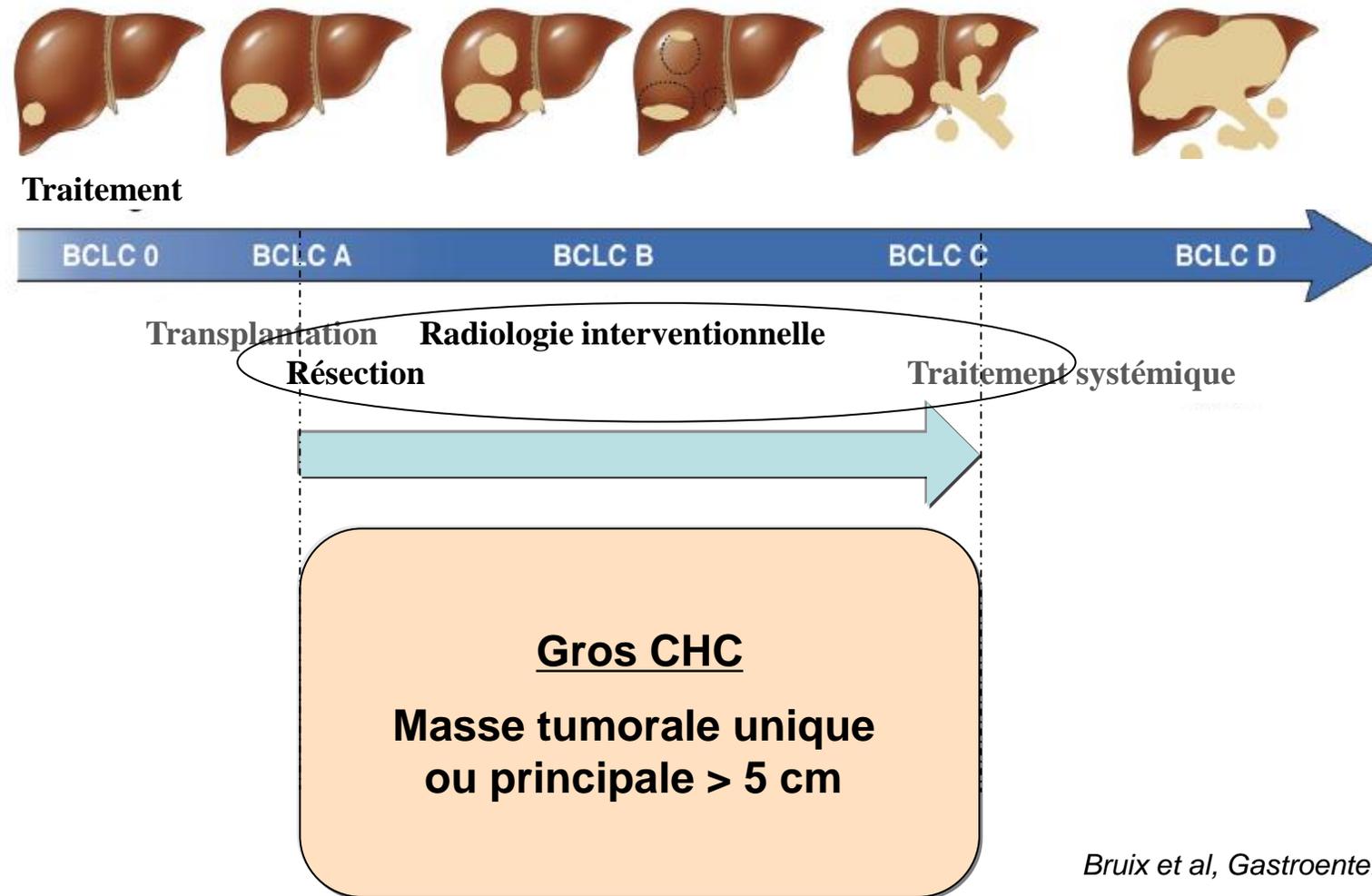
**Gros CHC**

**Implications sur les options thérapeutiques +++**

# Définition

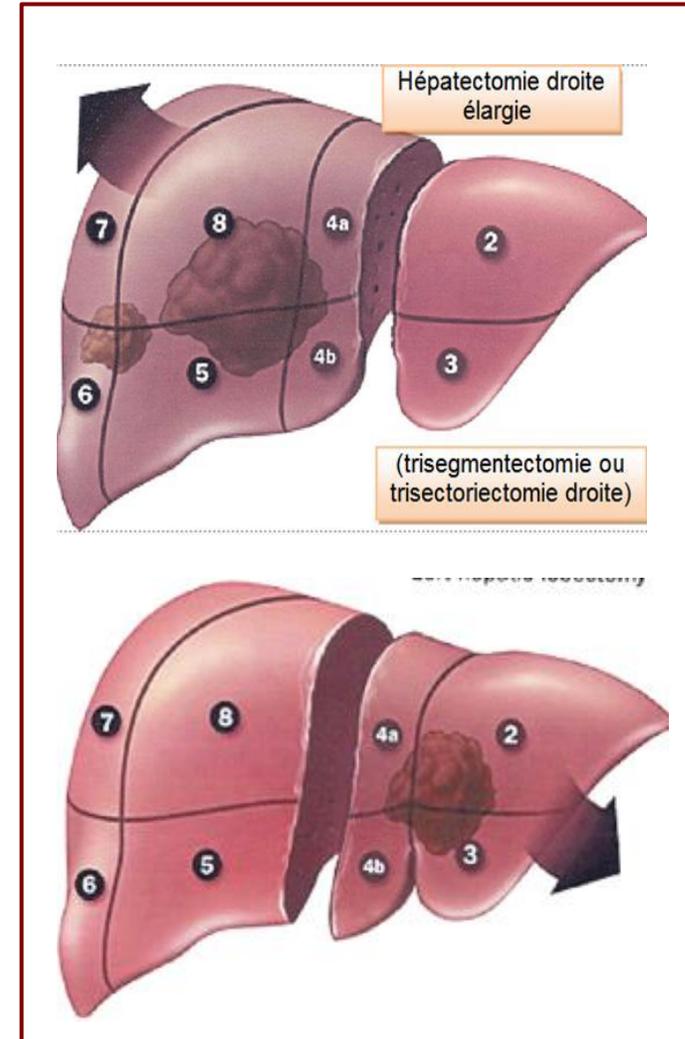


# Traitement

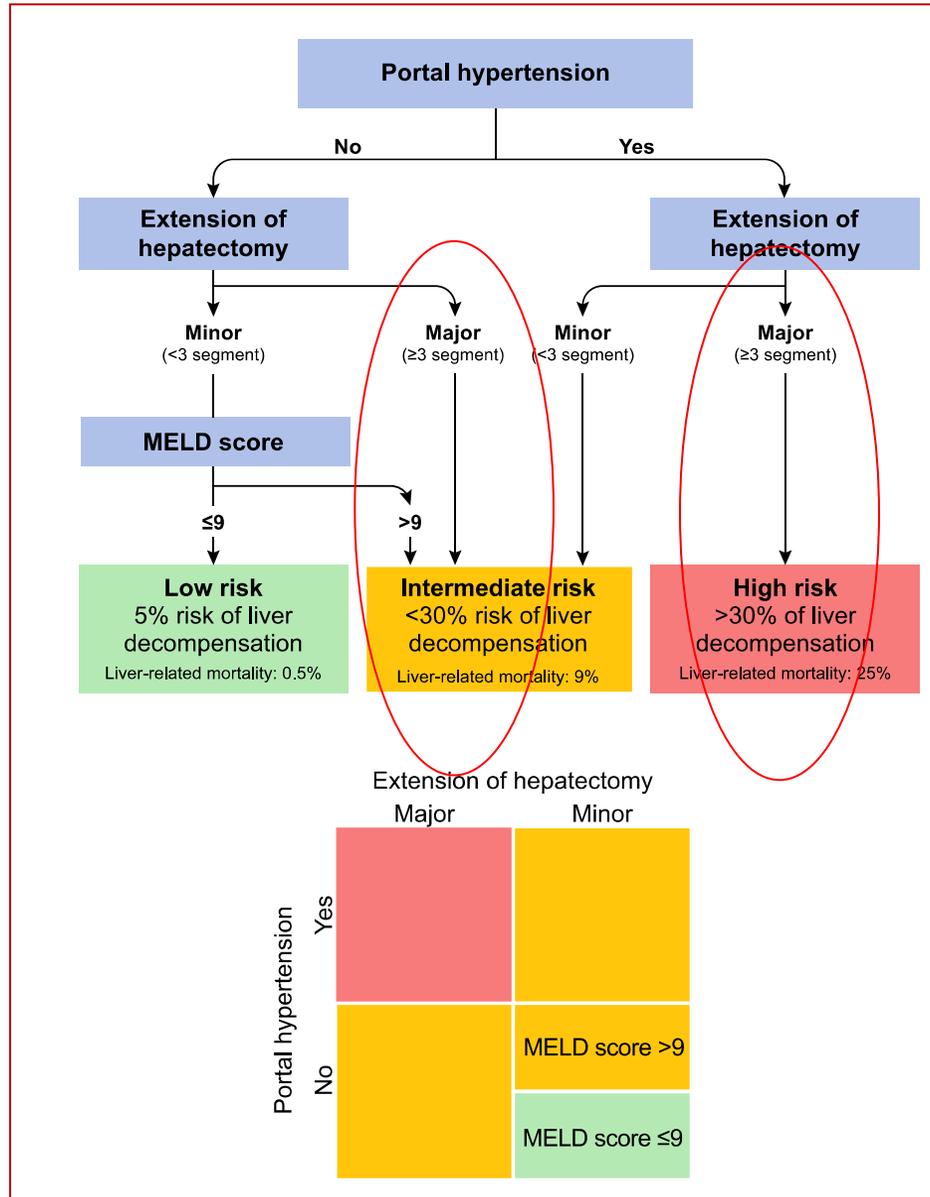


# Résection

- **Traitement recommandé en cas de CHC unique > 2 cm**
- **En cas de gros CHC**
  - ➔ **Résection majeure**
  - ➔ **Limites fonctionnelles +++**
    - **Fonction hépatique résiduelle**
    - **Hypertension portale**



# Résection



## Evaluation multiparamétrique

- Étendue de la résection
- Hypertension portale
- Fonction hépatique
  - pré thérapeutique
  - résiduelle après chirurgie



## En cas de gros CHC

- Pas d'IHC (MELD < 9)
- Pas d'HTP (gradient < 10 mm Hg)

# Liver Resection for Solitary Transplantable Hepatocellular Carcinoma: The Role of AFP-Score

Benjamin Menahem<sup>1,2</sup> · Christophe Duvoux<sup>3,8</sup> · Nathalie Ganne<sup>5</sup> · Ariane Mallat<sup>3</sup> · Olivier Seror<sup>6</sup> · Julien Calderaro<sup>7,8</sup> · Guy Launoy<sup>2</sup> · Arnaud Alves<sup>1,2</sup> · Daniel Cherqui<sup>9</sup> · Alain Luciani<sup>8,10</sup> · Alexis Laurent<sup>4,8</sup>

108 patients avec CHC unique < 6 cm sur fibrose hépatique avancée (F3/4) réséqués entre 1990 et 2012 (1<sup>er</sup> tt)

96 with  
AFP score  $\leq 2$   
(AFP < 1000 ng/ml)

12 with  
AFP score > 2  
(AFP > 1000 ng/ml)

Récidive globale  
60.4% (58/96)

Récidive  
100% (12/12)

dont 96.5% avec  
AFP score  $\leq 2$

Dont 25% avec score  
AFP > 2

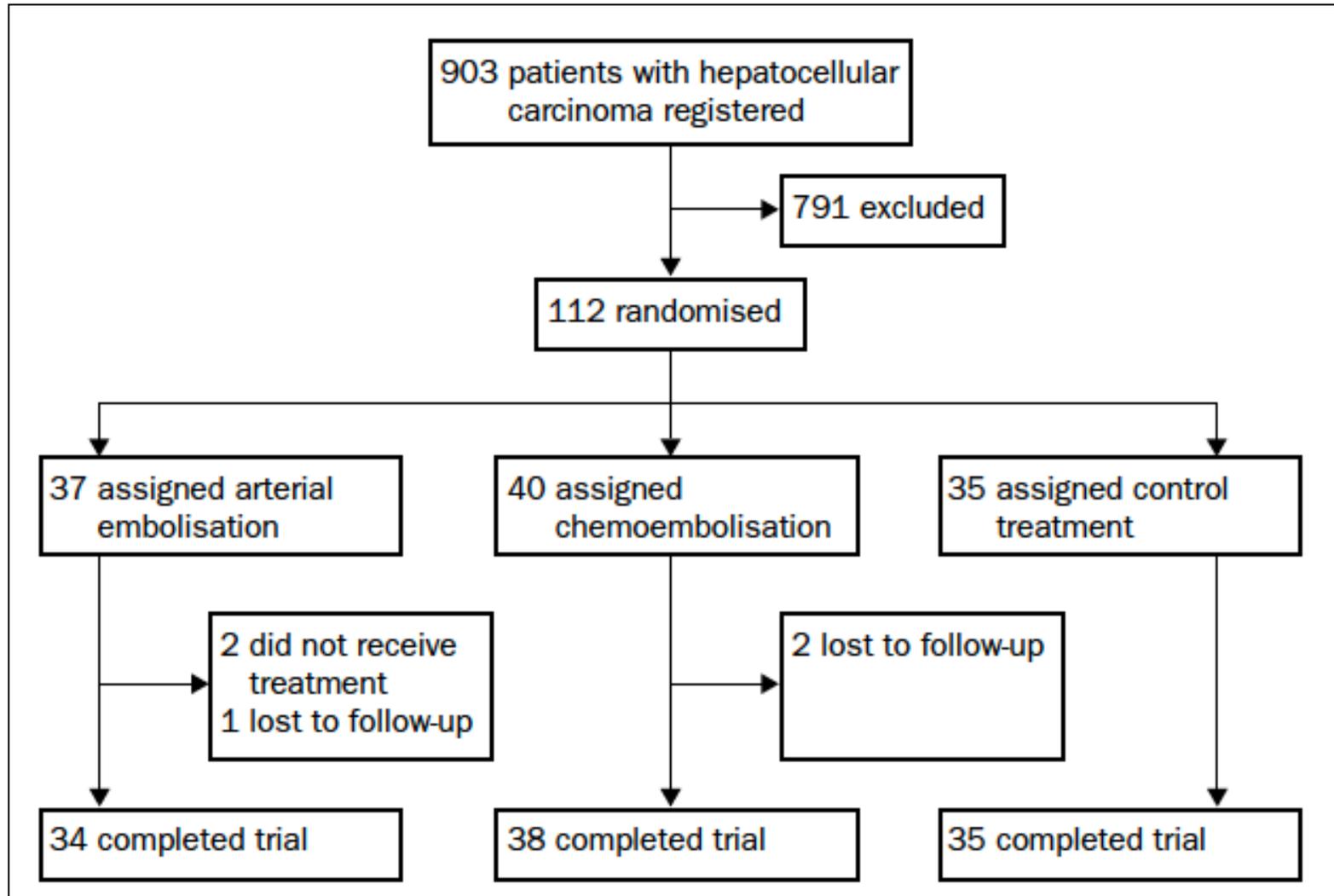
Salvage TH

21/58

2/12

**AFP** → **facteur prédictif de récurrence (univarié) et de survie (multivarié) sélectionne patients candidats à salvage TH en cas de récurrence**

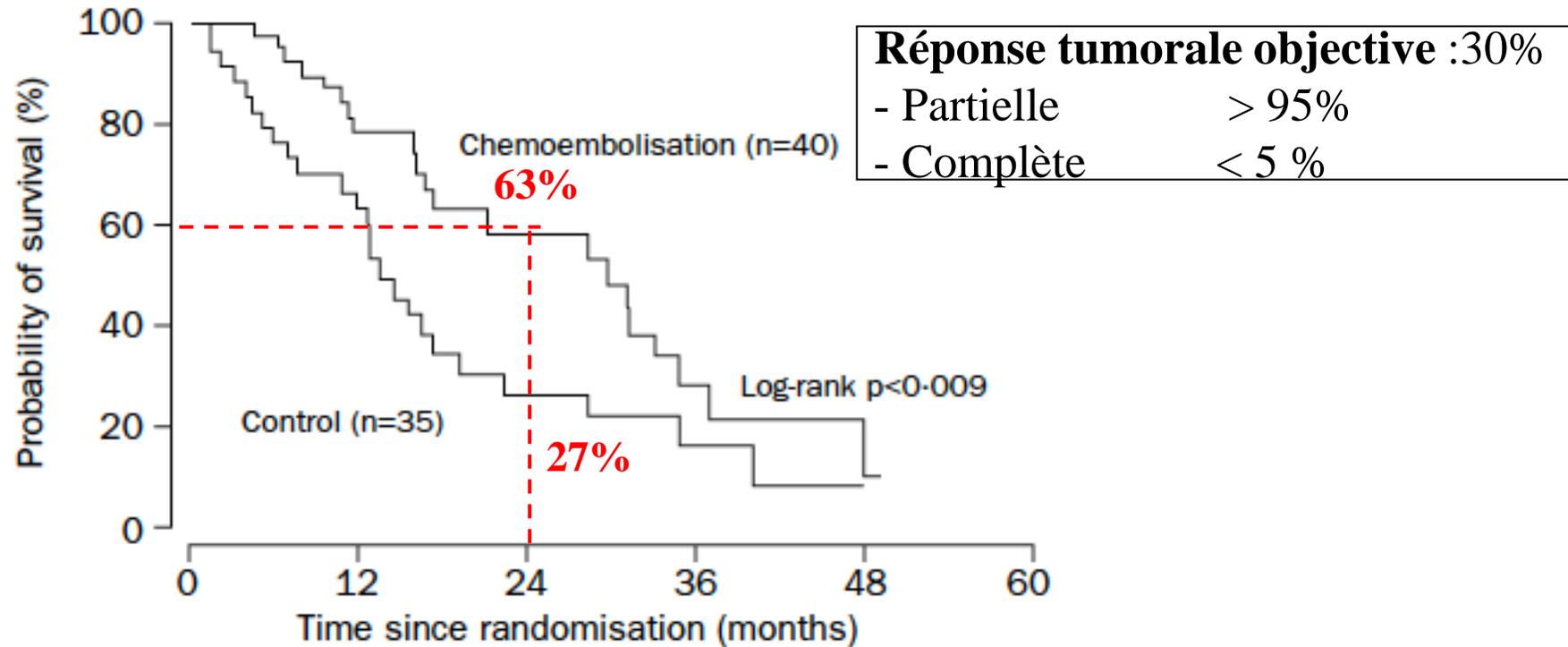
# Embolisation intra artérielle



# Embolisation intra artérielle

	Embolisation (n=37)	Chemoembolisation (n=40)	Control (n=35)
<b>Demography</b>			
Age, years*	64 (62–67)	63 (61–66)	66 (64–68)
M/F	30 (81%)/ 7 (19%)	32 (80%)/ 8 (20%)	23 (66%)/ 12 (34%)
<b>Cause of cirrhosis</b>			
Hepatitis C virus	30 (81%)	33 (82%)	32 (91%)
Hepatitis B virus	2 (5%)	4 (10%)	1 (3%)
Alcohol	4 (11%)	3 (8%)	1 (3%)
Other	1 (3%)	..	1 (3%)
<b>Tumour-related symptoms</b>			
Ascites	9 (24%)	6 (15%)	11 (31%)
Abdominal pain	7 (19%)	3 (8%)	3 (9%)
Constitutional syndrome	1 (3%)	1 (2%)	4 (11%)
<b>Tumour stage</b>			
Solitary†	9 (24%)	13 (32%)	8 (23%)
Multinodular	27 (73%)	26 (65%)	27 (77%)
<b>Disease characteristics</b>			
Diameter main nodule (mm)*	52 (46–60)	49 (40–58)	44 (39–49)
Bilobar disease	18 (49%)	19 (47%)	18 (51%)
Child-Pugh class A/B <sup>16</sup>	27/10	31/9	21/14
Okuda stage I/II <sup>15</sup>	24/13	27/13	22/13
BCLC stage B/C <sup>2</sup>	28/9	35/5	27/8

# Embolisation intra artérielle



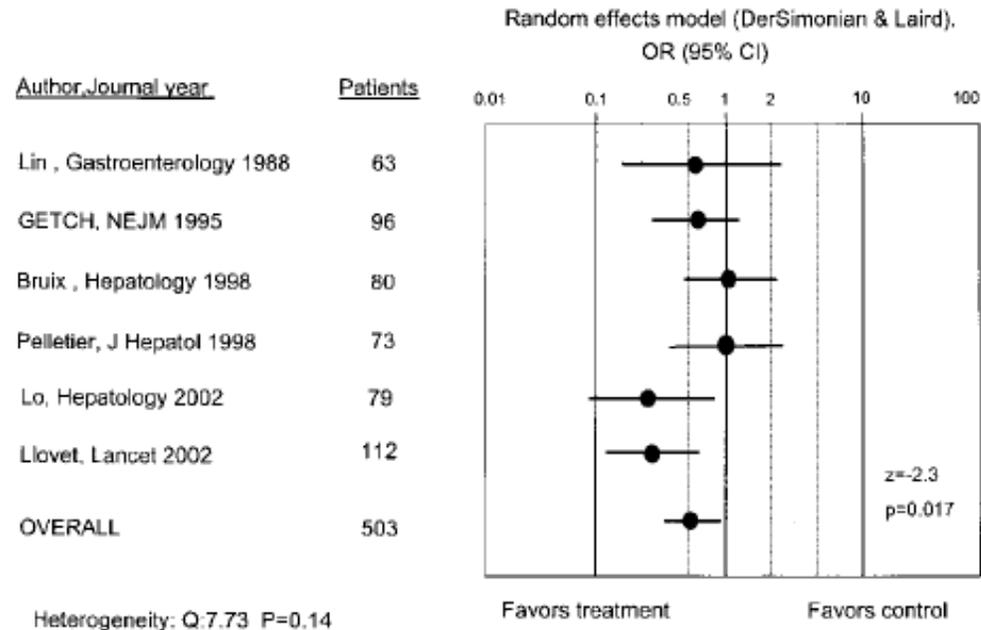
Influence pronostique de la **réponse tumorale objective** :

- Survie à 2 ans 77 % vs 47 % en l'absence de réponse (p= 0.002)
- Pas de différence de survie entre CEIA sans réponse et contrôles (p = 0.3)
  - 1 an 65 vs 63%
  - 2 ans 41 vs 27%

# Embolisation intra artérielle

Méta analyse de 6 RCTs comparant CEIA à tt symptomatique

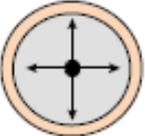
- Réponse objective à M1-6: 35% (16-61%)
- Survie à 2 ans 41% (19-63%) vs 27% (11-50%)  
OR : 0.53 (95% IC 0.32-0.89, p = 0.017)



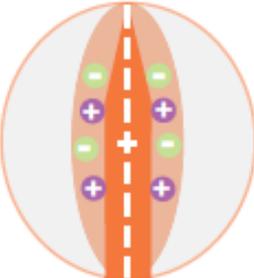
# Radiofréquence multipolaire

### Radiofrequency ablation

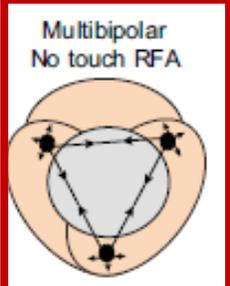
Monopolar RFA



Active energy deposition: few mm



Multipolar  
No touch RFA

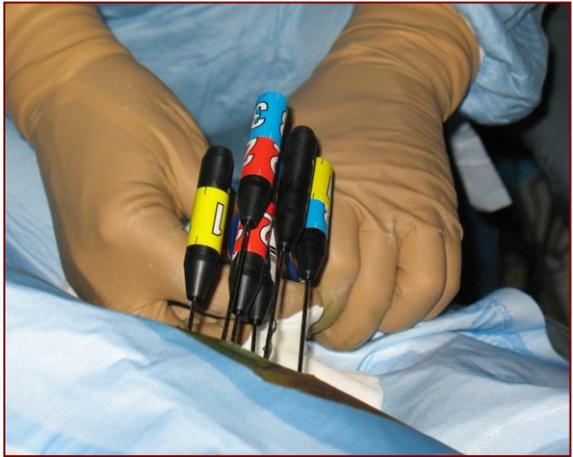
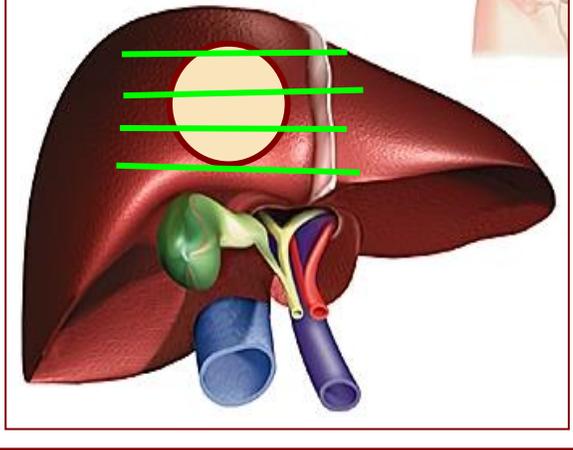


Heat diffusion



● Electrode    ○ HCC  
→ Thermal diffusion    ○ Ablation margins (target: >5 mm)

Advantages	Limitations	Advantages
Well evaluated treatment (reference)	Thermal injury of adjacent structure	Higher temperature reach RFA (to heat than monopolar RFA)
Multipolar mode: increases volume and predictability (margin) of ablation zones	Heat sink effect (near major vessels) Multipolar mode is less sensitive to heat sink effect	

- Permet de traiter des tumeurs volumineuses (jusqu' à 8 cm diamètre)
  
- Destruction plus efficace de la périphérie de la tumeur (origine des récives locales)

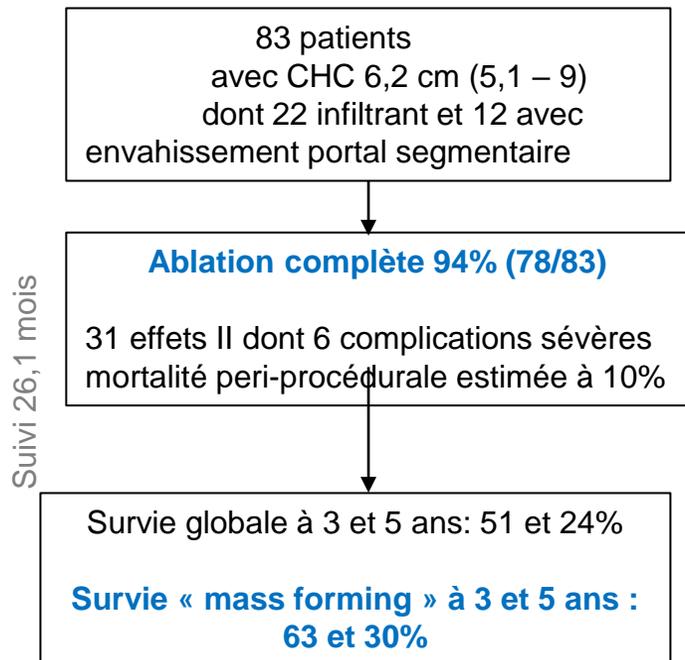
# Radiofréquence multipolaire

*Radiology, 2008 Jul 248 (1): 288-96*

Radiology

O. Seror,  
G. Nkontchou  
M. Ibraheem  
Y. Ajavon  
C. Barrucand  
N. Ganne  
E. Coderc  
JC. Trinchet  
M. Beaugrand  
N. Sellier

**Large ( $\geq 5.0$ -cm) HCCs: Multipolar RF Ablation with Three Internally Cooled Bipolar Electrodes—Initial Experience in 26 Patients<sup>1</sup>**



**Multibipolar Radiofrequency Ablation for the Treatment of Mass-Forming and Infiltrative Hepatocellular Carcinomas >5 cm: Long-Term Results**  
*Liver Cancer, 2019; 8: 172-85*

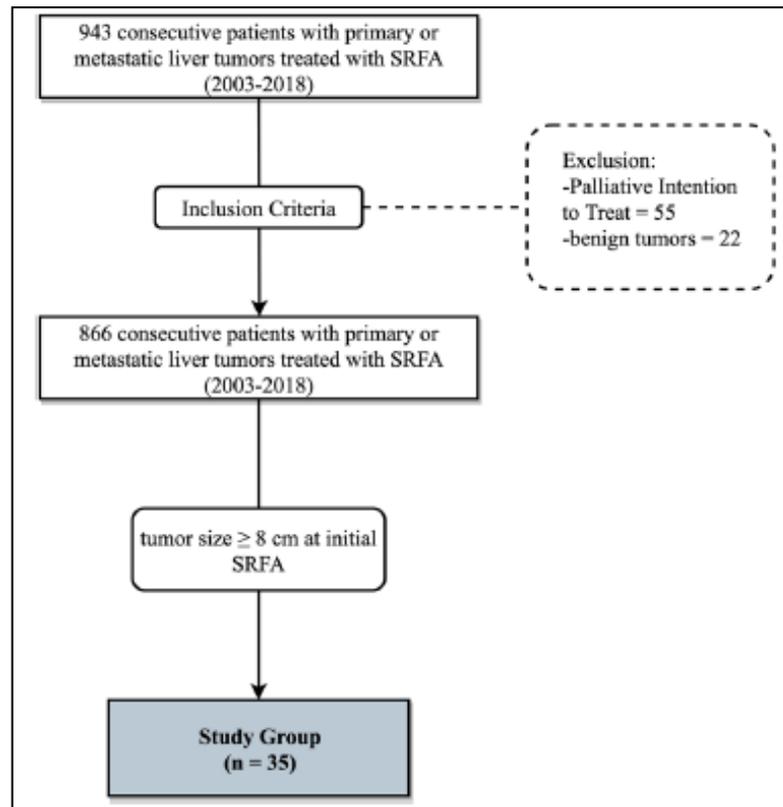
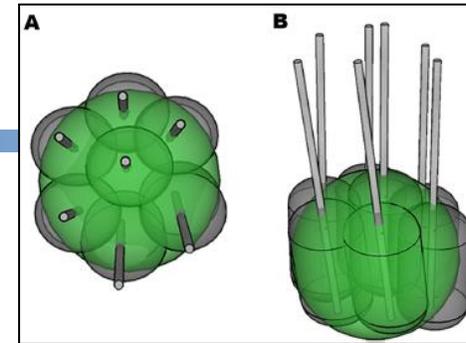
Gisele N’Kontchou<sup>a</sup> Jean-Charles Nault<sup>a-c</sup> Olivier Sutter<sup>b, d</sup>  
Valerie Bourcier<sup>a</sup> Emmanuelle Coderc<sup>d</sup> Veronique Grando<sup>a</sup>  
Pierre Nahon<sup>a-c</sup> Nathalie Ganne-Carrié<sup>a-c</sup> Abou Diallo<sup>e</sup>  
Nicolas Sellier<sup>b, d</sup> Olivier Seror<sup>b-d</sup>

# Radiofréquence multipolaire

**SCIENTIFIC  
REPORTS**  
nature research

## Safety and efficacy of stereotactic radiofrequency ablation for very large ( $\geq 8$ cm) primary and metastatic liver tumors

Peter Schullian<sup>1</sup>, Edward W. Johnston<sup>1</sup>, Daniel Putzer<sup>1</sup>, Gernot Eberle<sup>1</sup>, Gregor Leimer<sup>1</sup> & Reto Bale<sup>2\*</sup>



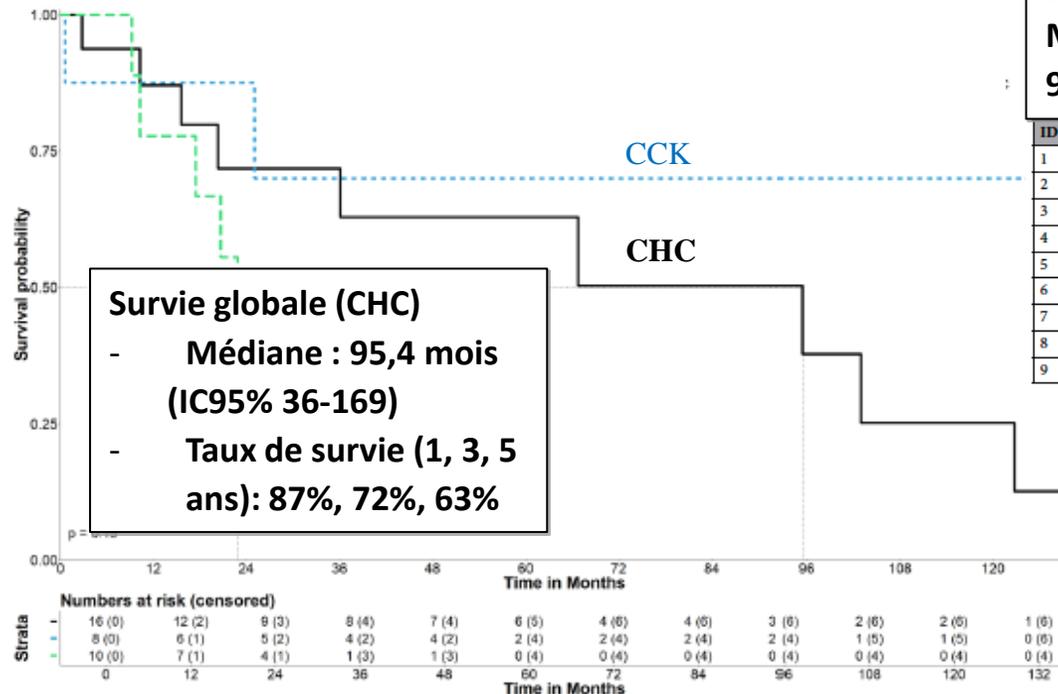
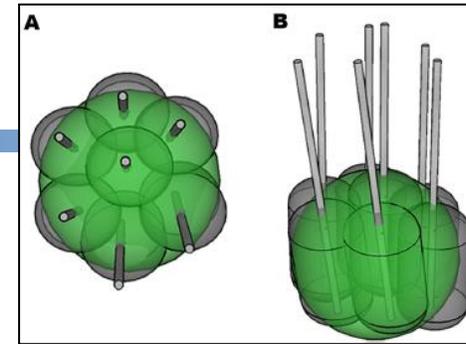
Patient Characteristics	Study Group
Age, median years (range)	66 (27–81)
Sex (female/male), n (%)	7/27 (20.6/79.4)
Tumor Type, n (%)	
HCC, n (%)	16 (47.1)
ICC, n (%)	8 (23.5)
Metastasis, n (%)	10 (29.4)
Colorectal, n (%)	4 (11.8)
Breast, n (%)	2 (5.9)
Melanoma, n (%)	1 (2.9)
Other, n (%)	1 (2.9)
Cirrhosis, n (%)	12 (34.3)
Child A, n (%)	10 (22.2)
Child B, n (%)	2 (4.4)
Child C, n (%)	1 (0.2)
Tumor Size, median (range)	9.0 cm (8.0–18 cm)
Tumor Number at first SRFA, n (range)	
n = 1, n (%)	22 (64.7)

# Radiofréquence multipolaire



## Safety and efficacy of stereotactic radiofrequency ablation for very large ( $\geq 8$ cm) primary and metastatic liver tumors

Peter Schullian<sup>1</sup>, Edward W. Johnston<sup>1</sup>, Daniel Putzer<sup>1</sup>, Gernot Eberle<sup>1</sup>, Gregor Leimer<sup>1</sup> & Reto Balz<sup>2\*</sup>



**Mortalité J30: 2,3% (1/44)**  
**Morbidité : 20.5%**  
**9 /44 complications majeures dont 5 chez HCC**

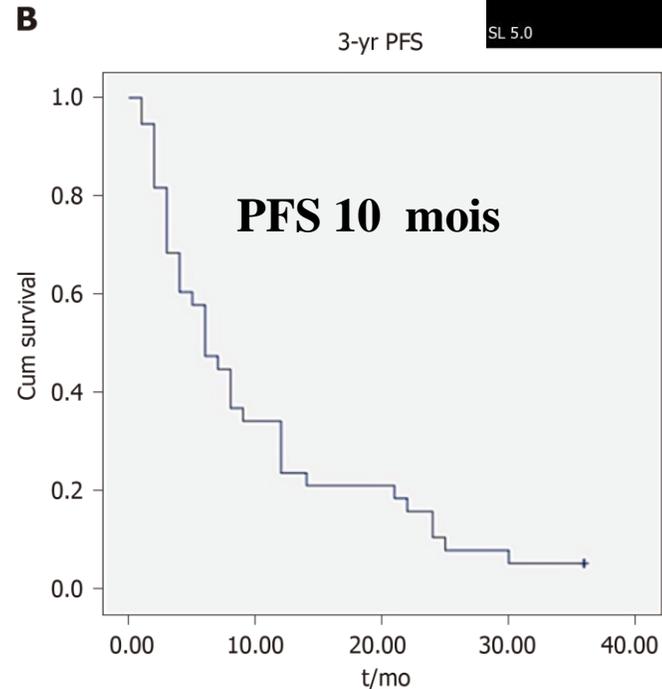
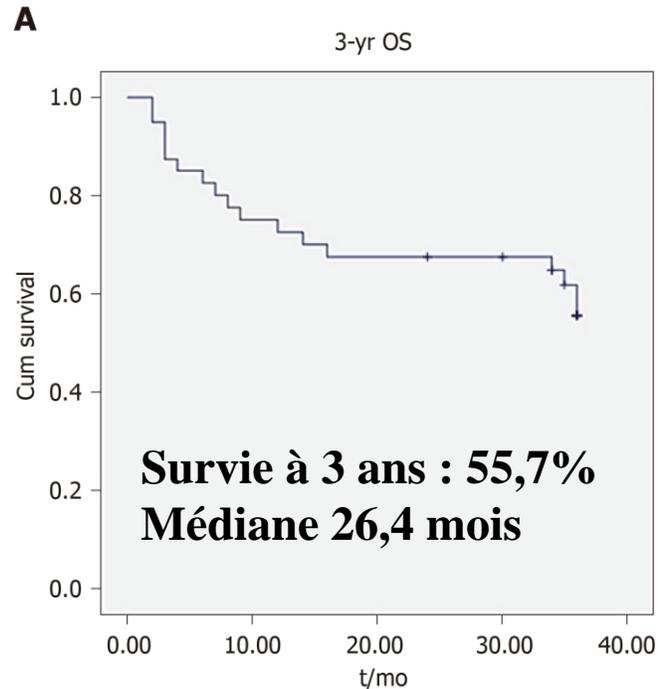
ID	Age	Sex	Prim.	Cirr.	T/S	mS/S	N/S	Complication
1	75	male	ICC	—	1	8.0 cm	6	Major hemorrhage, MODS, death (18 days)
2	58	male	HCC	+(C)	3	8.0 cm	21	Liver failure
3	45	female	ICC	+(A)	1	11.0 cm	19	Transient liver failure
4	80	male	HCC	—	1	9.0 cm	11	Thermal damage of Bowel
5	55	male	HCC	+(A)	1	8.5 cm	9	Thermal damage of Gallbladder
6	77	female	CRC	—	2	8.0 cm	12	Liver Abscess
7	58	male	HCC	+(A)	2	8.5 cm	15	Pleural Effusion
8	66	female	MEL	—	1	11.0 cm	10	Pleural Effusion
9	81	male	HCC	—	2	8.0 cm	15	Pleural Effusion

# Approches combinées

Retrospective Study

## Simultaneous transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation for large hepatocellular carcinoma

World J Gastrointest Oncol 2020 January 15; 12(1): 92-100

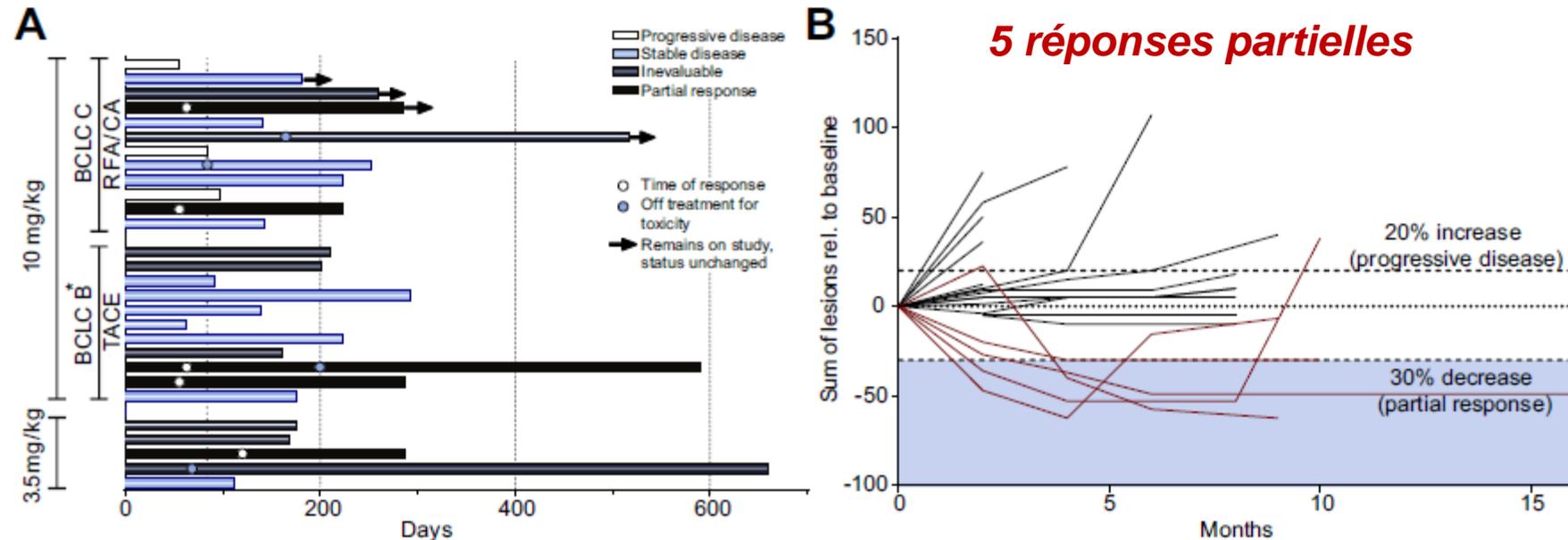


# Traitement pharmacologique adjuvant

## Phase II Tremelimumab néo-adjuvant du CHC BCLC B traité par radiologie interventionnelle

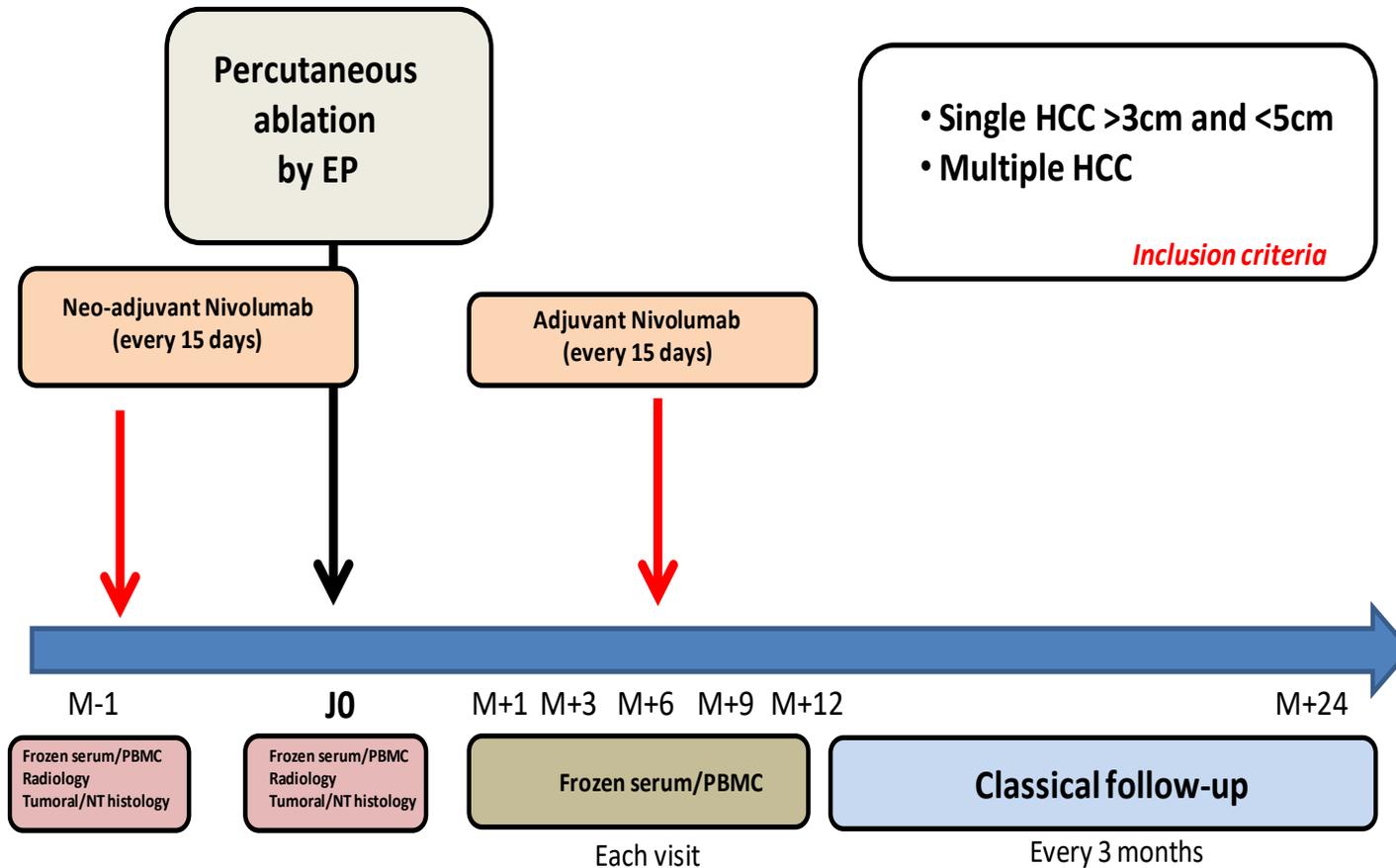
- Etude Pilote
- 32 pts, 21 BCLC C,
- Tolérance bonne
- 19 patients évaluable

**Survie globale à 1 an 12.3 mois**  
**Survie sans progression à 1 an 33%**



# Traitement pharmacologique adjuvant

## Essai de phase 2 en cours



# Transplantation hépatique

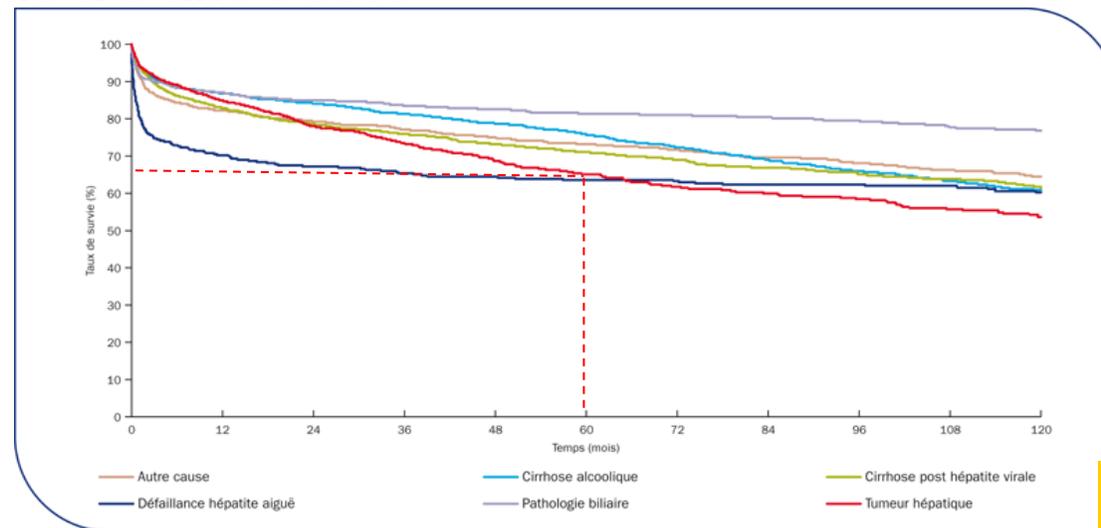
## ▪ Traitement théorique idéal

- ✓ Exérèse complète et R0 des lésions de CHC
- ✓ Exérèse du foie pathologique non tumoral

## ▪ Mais bénéfiques à évaluer

- ✓ Bénéfice individuel potentiellement altéré par risque de récurrence
- ✓ Bénéfice collectif étroitement lié à la pénurie de greffons

## ▪ Survie attendue à 5 ans : 65%



# Transplantation hépatique

---

- **Traitement théorique idéal**

- ✓ Exérèse complète et R0 des lésions de CHC
- ✓ Exérèse du foie pathologique non tumoral

- **Mais bénéfiques à évaluer**

- ✓ Bénéfice individuel potentiellement altéré par risque de récurrence
- ✓ Bénéfice collectif étroitement lié à la pénurie de greffons

- **Survie attendue à 5 ans : 65%**

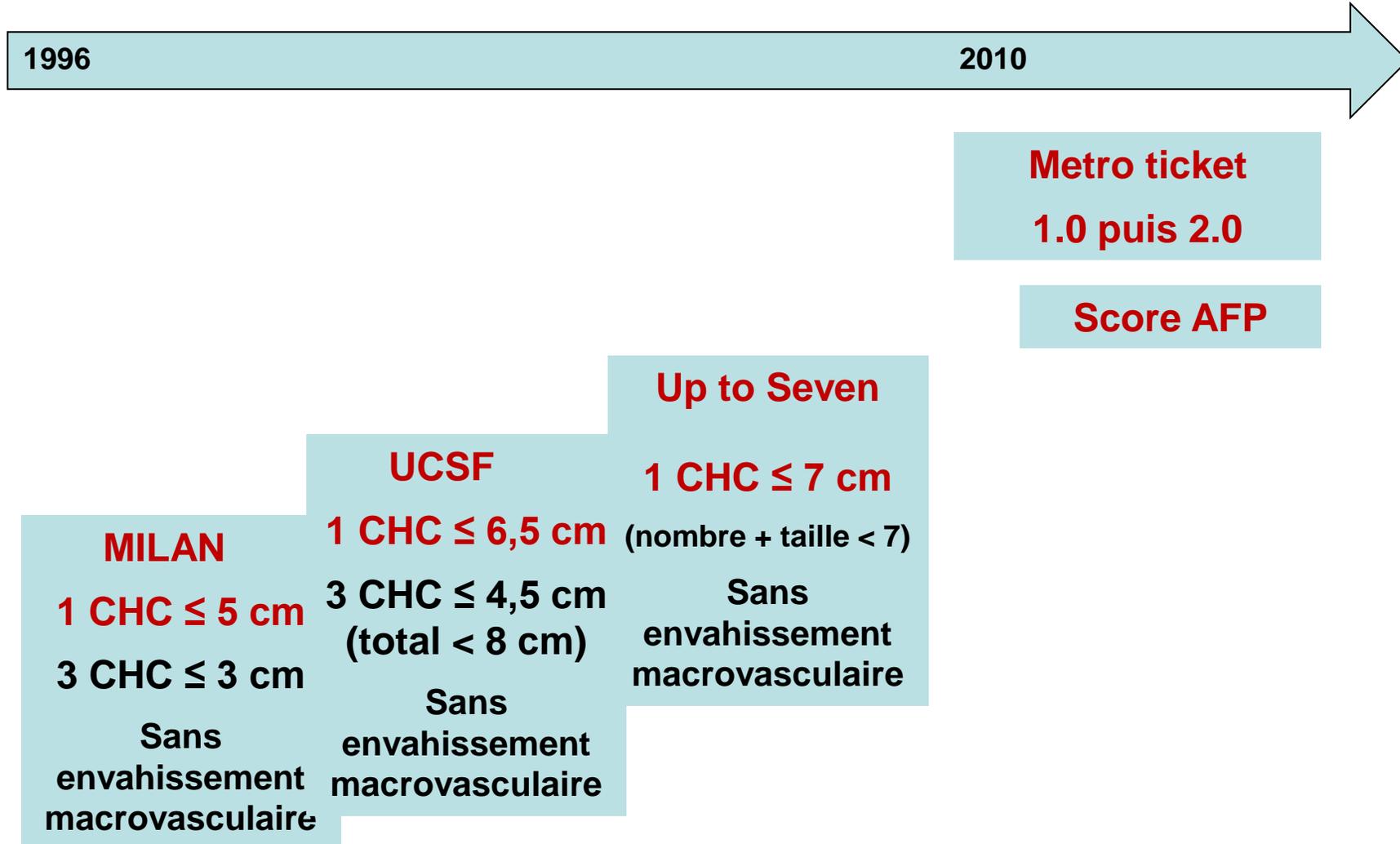


**Sélection stricte de patients avec gros CHC**

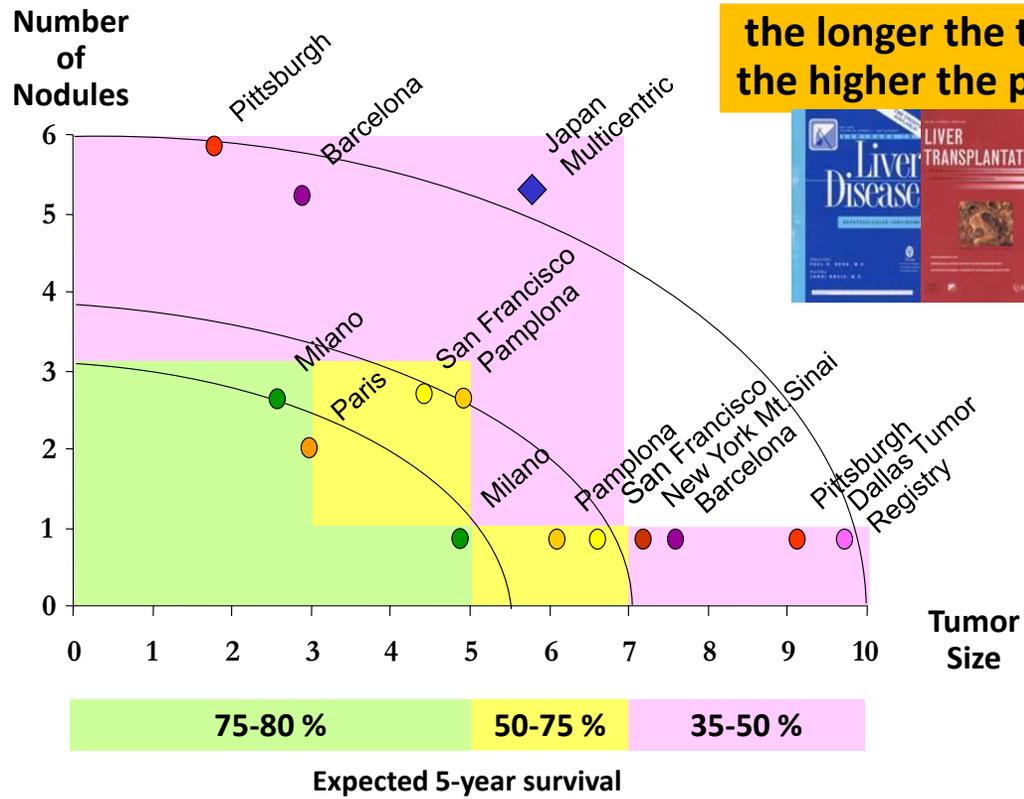
- non opérables
- à faible risque de récurrence (< 15% à 5 ans)
- avec survie anticipée à 5 ans > 65-70%

# Transplantation hépatique

Critères de sélection associés à survie post TH > 70%



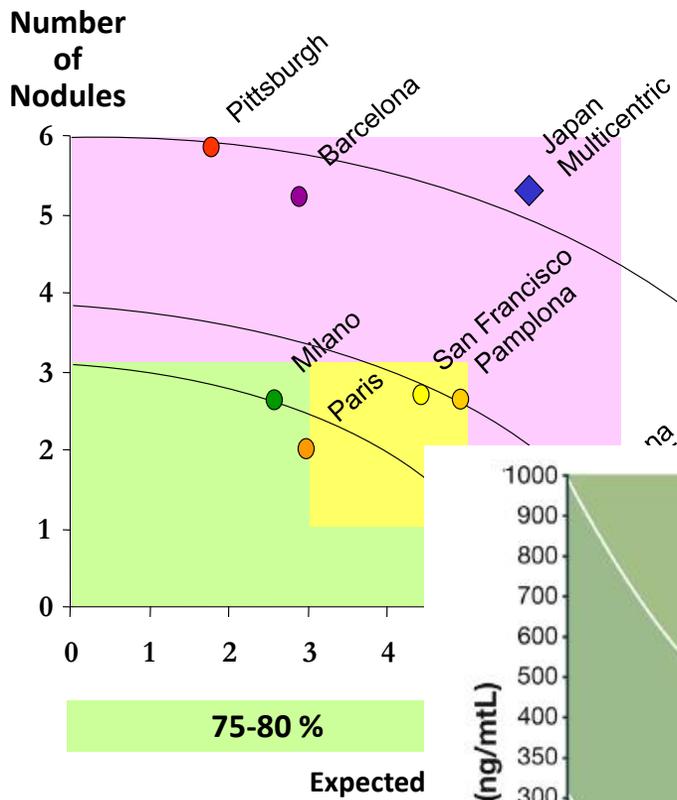
# Transplantation hépatique



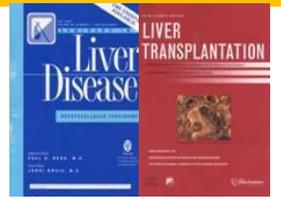
**Ticket de métro 1.0**



# Transplantation hépatique

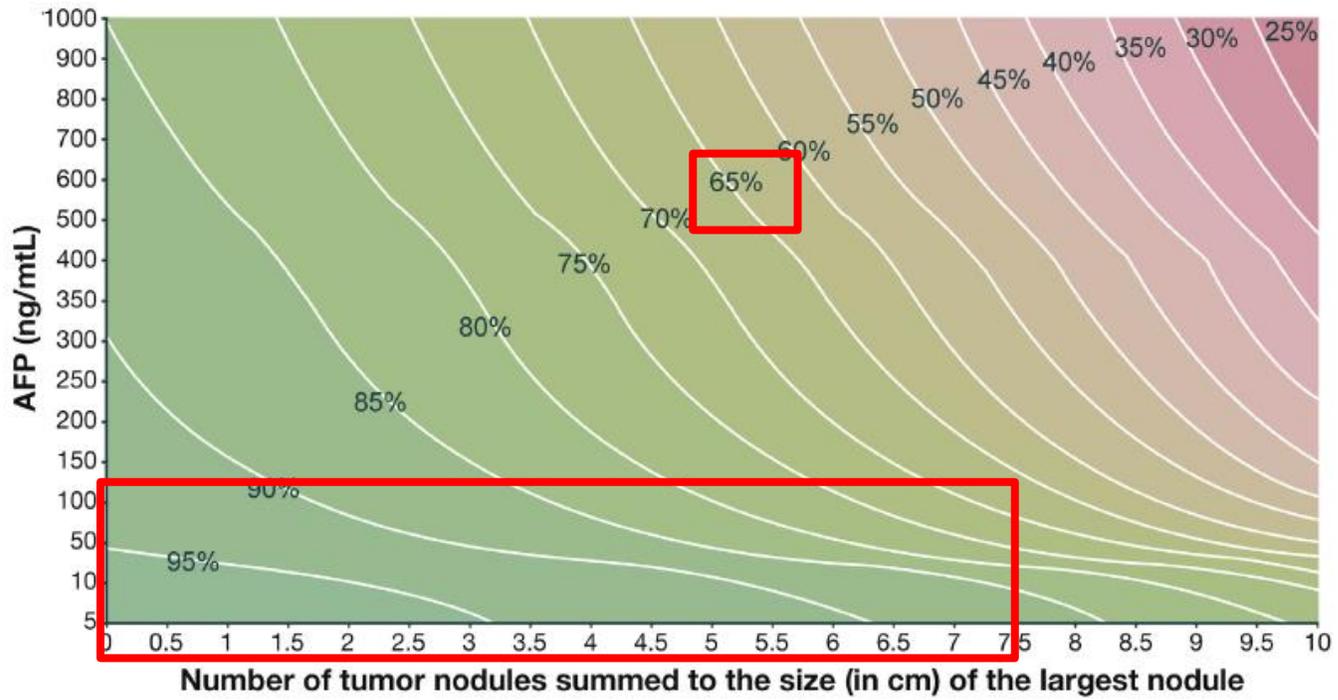


the longer the trip  
the higher the price



Ticket de métro 1.0

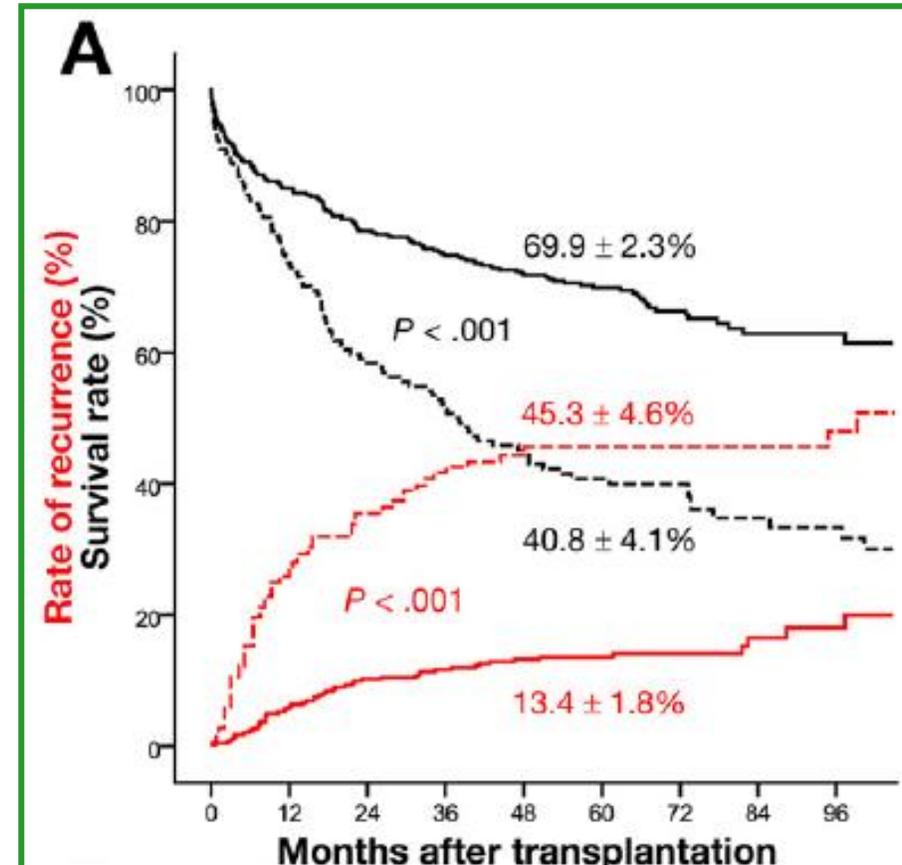
Ticket de métro 2.0



# Transplantation hépatique

Score AFP  $\leq 2$  **➔** Tumeur  $\leq 3$  nodules, le plus volumineux  $\leq 6$  cm avec AFP  $< 100$

	Pts
Diametre (cm)	
$\leq 3$	0
3-6	1
$> 6$	4
Number of nodules	
1-3	0
$\geq 4$	2
AFP ( $\mu\text{g/L}$ )	
$\leq 100$	0
100-1000	2
$> 1000$	3



# Transplantation hépatique après traitement local

American Journal of Transplantation 2008; 8: 2547–2557  
Wiley Periodicals Inc.

© 2008 The Authors  
Journal compilation © 2008 The American Society of  
Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons

doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02409.x

## Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Results of Down-Staging in Patients Initially Outside the Milan Selection Criteria

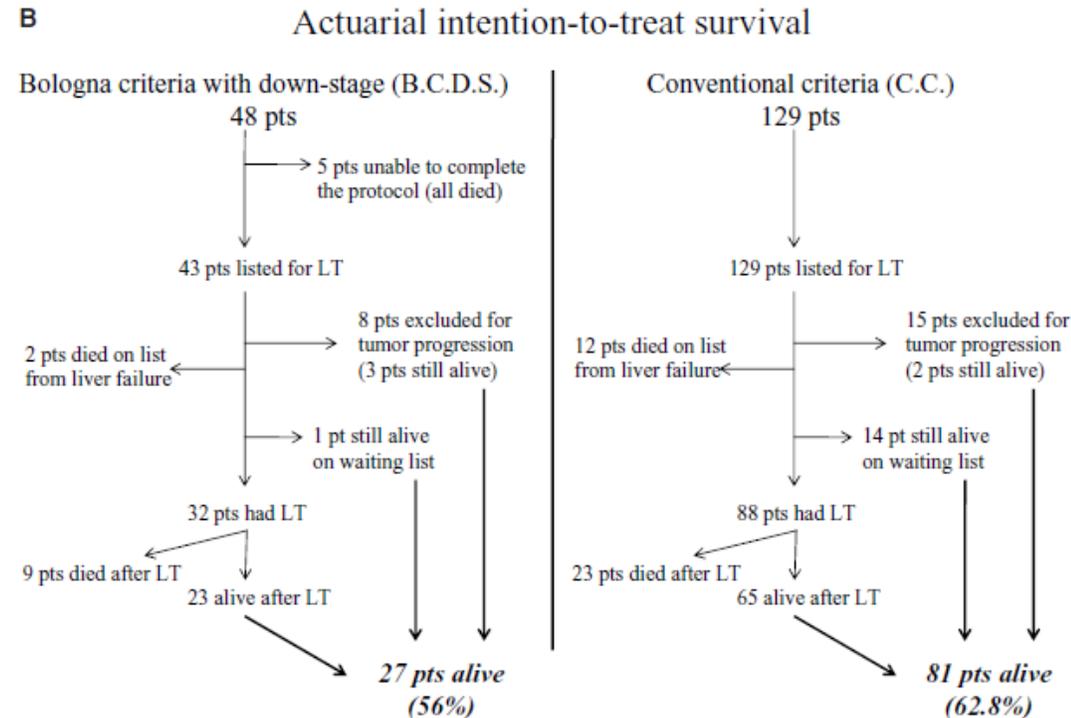


Figure 2: (A) Intention-to-treat survival since patient evaluation for liver transplantation according to the study group: conventional criteria (CC) versus extended criteria with the down-staging protocol (BCDS). (B) Actuarial intention-to-treat outcome since patient evaluation at every treatment steps according to the study group: conventional criteria (CC) versus extended criteria with the down-staging protocol (BCDS).

# Transplantation hépatique après traitement local

American Journal of Transplantation 2008; 8: 2547-2557  
Wiley Periodicals Inc.

© 2008 The Authors  
Journal compilation © 2008 The American Society of  
Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons

doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02409.x

## Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Results of Down-Staging in Patients Initially Outside the Milan Selection Criteria

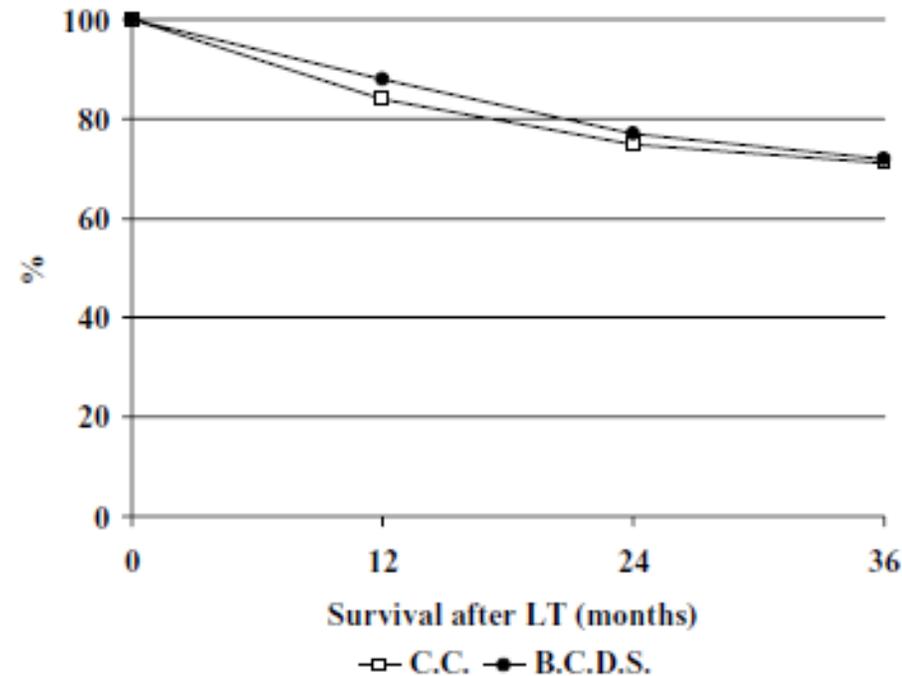


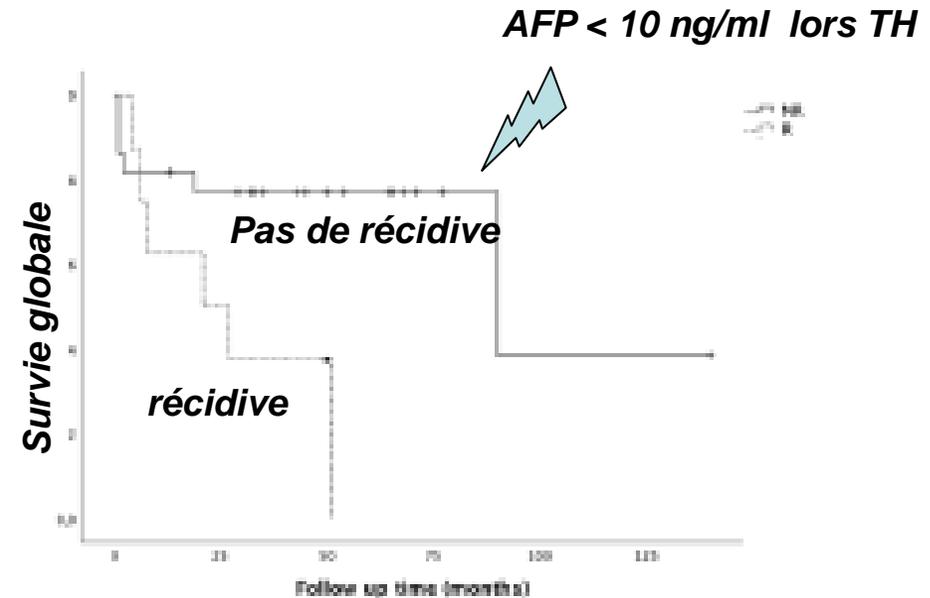
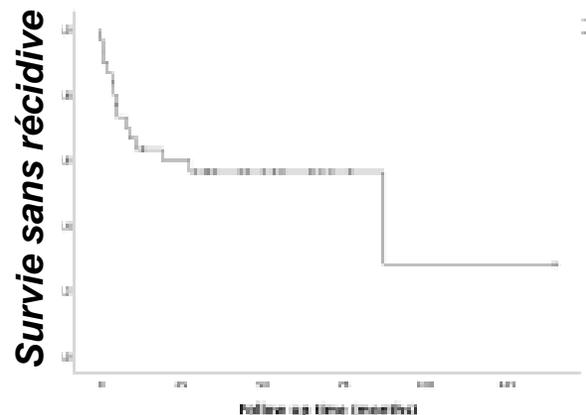
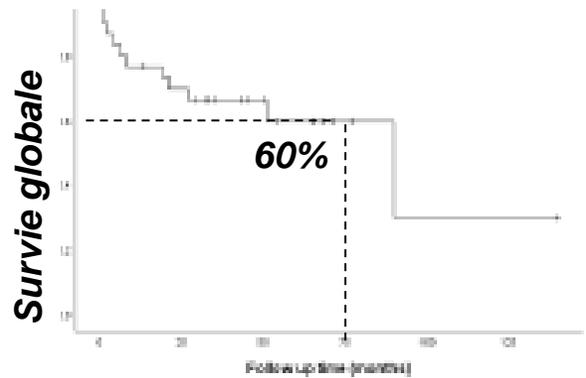
Figure 1: Patient survival after liver transplantation according to the study group: conventional criteria (CC) versus extended criteria with the down-staging protocol (BCDS).

# Transplantation hépatique après traitement local

**Liver transplantation for hepatocellular carcinoma after successful treatment of macrovascular invasion**

*Toso C, Transplant International 2020*

**30 CHC avec macro invasion vasculaire initiale (diamètre médian : 5.9 cm) transplantés après downstaging**



**Preuve de concept : Possibilité de sélectionner sous groupe de patients avec « Gros CHC » candidats à TH après downstaging efficace**

# conclusions

---

- **Gros CHC**

- ✓ Masse tumorale unique ou principale > 5 cm
- ✓ Facteurs histo-pronostiques péjoratifs
  - Micro invasion vasculaire  
40% (unique) à 55% (multiple) des cas
  - Macro-invasion vasculaire dans 10% des cas au moins
  - Mauvaise différenciation cellulaire

# conclusions

---

- **La chirurgie est le traitement de référence du gros CHC**
  - Résection si faisable
  - Transplantation après downstaging
- **Chez les patients non opérables:**
  - Pas de traitement de référence
  - Chimioembolisation = technique la plus utilisée ...  
mais le taux de réponse objective est faible (35%)  
nécrose complète après CEIA < 5% si tumeur > 5 cm
  - La RF multipolaire est une alternative satisfaisante avec une ablation complète dans > 90% cas et des survies à 3 ans de plus de 60%
  - La radioembolisation reste à évaluer pour les grosses tumeurs

# conclusions

---

