

Nodule chez un patient de 57 ans

Dr Nicolas Goossens

Service de Gastroentérologie &
Hépatologie
Service de Transplantation

Prof Laura Rubbia-Brandt

Service de Pathologie
Clinique

Dr Thibaud Koessler

Service de Oncologie

Dr Francois Cauchy

Service de Chirurgie Viscérale
Service de Transplantation

Messages clés

- Dépistage du CHC: qui, quoi, comment?
- Nodule chez le cirrhotique: approches diagnostiques
- CHC: approche multidisciplinaire du traitement
- CHC: quel traitement pour quel patient?
- Conclusion: multidisciplinaire

Cas clinique (2019)

- Patient de 57 ans, connu pour ancienne HCV (guérie en 2017 sans facteur de risque depuis) et consommation active d'alcool 40-60g/j
- Se présente pour hémorragie digestive haute sur rupture de varices oesophagiennes + ascite traité par ligatures de VO
- Biopsie hépatique par voie transjugulaire: gradient 14mmHg, cirrhose, stéatohépatite
- Bilan à la sortie de l'hospitalisation: bilirubine totale 14umol/L, créatinine 147 umol/L, albumine 29g/L, INR 1.17
- MELD 13, Child-Pugh B7

Question

Le(s)quel(s) de ces propositions sont correctes concernant le dépistage du CHC chez ce patient?

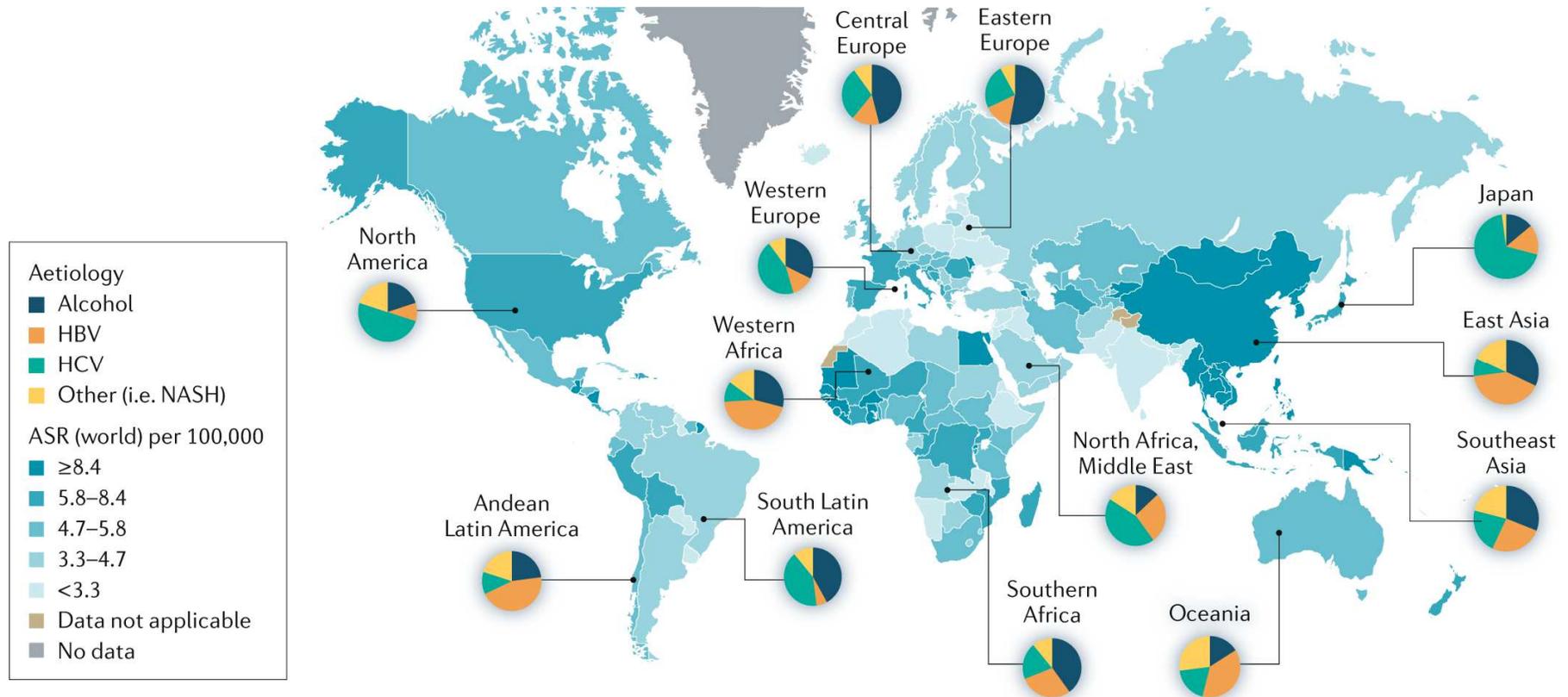
1. Vous proposez un dépistage du CHC par US et AFP 1x/année
2. La consommation OH active contre-indique un dépistage pour le CHC
3. Quatre ans après la guérison de l'HCV le dépistage du CHC n'est plus indiqué
4. Le dépistage par IRM 2x/année a démontré la meilleure coût-efficacité
5. Le dépistage par AFP seul n'est pas recommandé

Question

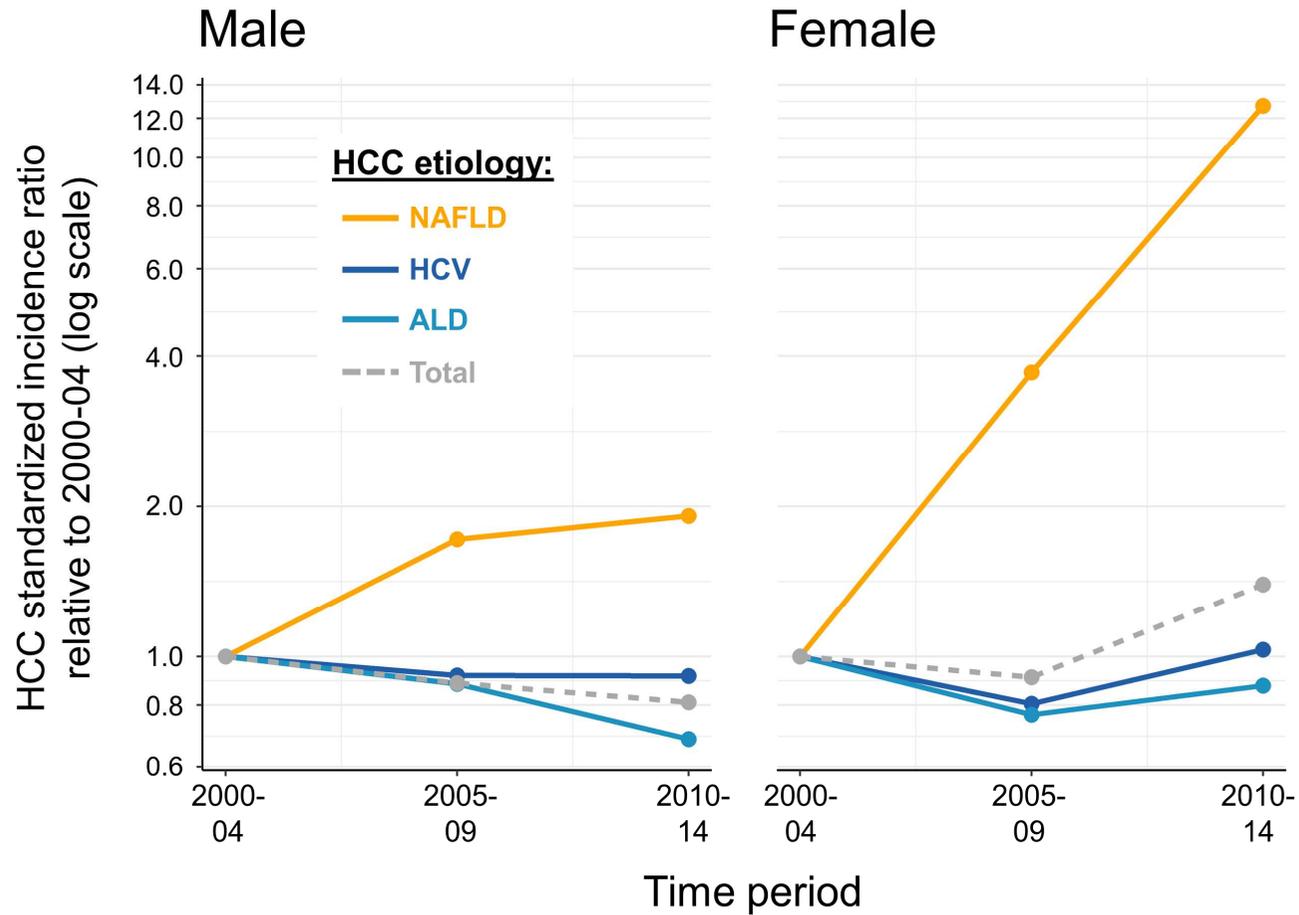
Le(s)quel(s) de ces propositions sont correctes concernant le dépistage du CHC chez ce patient?

1. Vous proposez un dépistage du CHC par US et AFP 1x/année
2. La consommation OH active contre-indique un dépistage pour le CHC
3. Quatre ans après la guérison de l'HCV le dépistage du CHC n'est plus indiqué
4. Le dépistage par IRM 2x/année a démontré la meilleure coût-efficacité
5. **Le dépistage par AFP seul n'est pas recommandé**

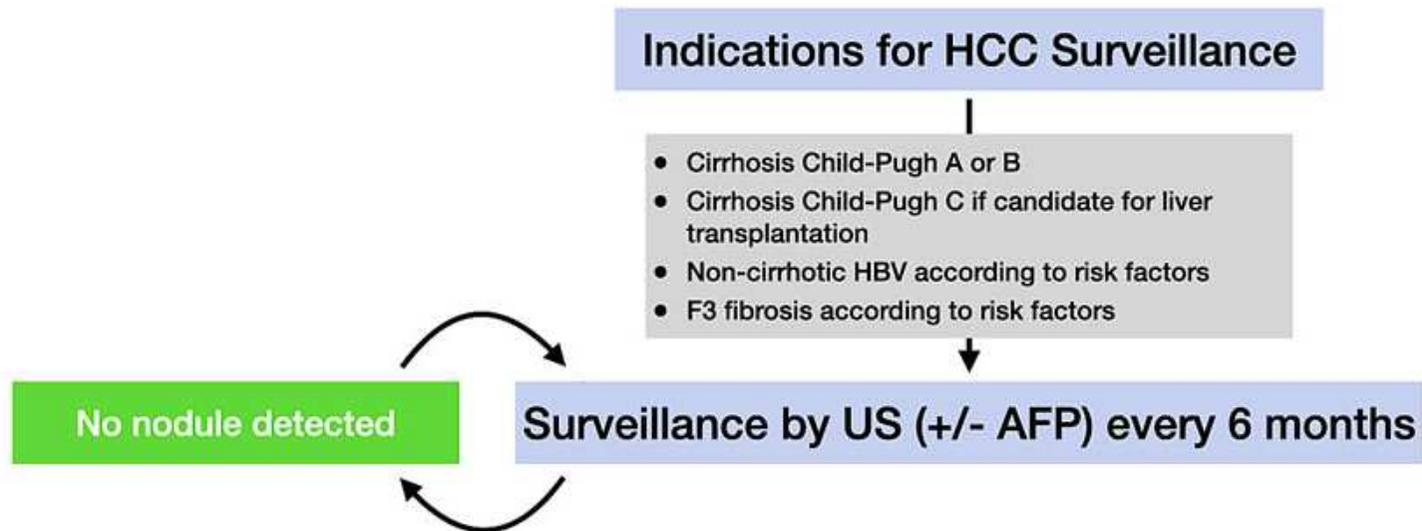
Epidémiologie mondiale du CHC



Evolution des causes sous-jacentes aux CHC à Genève (1990-2014)

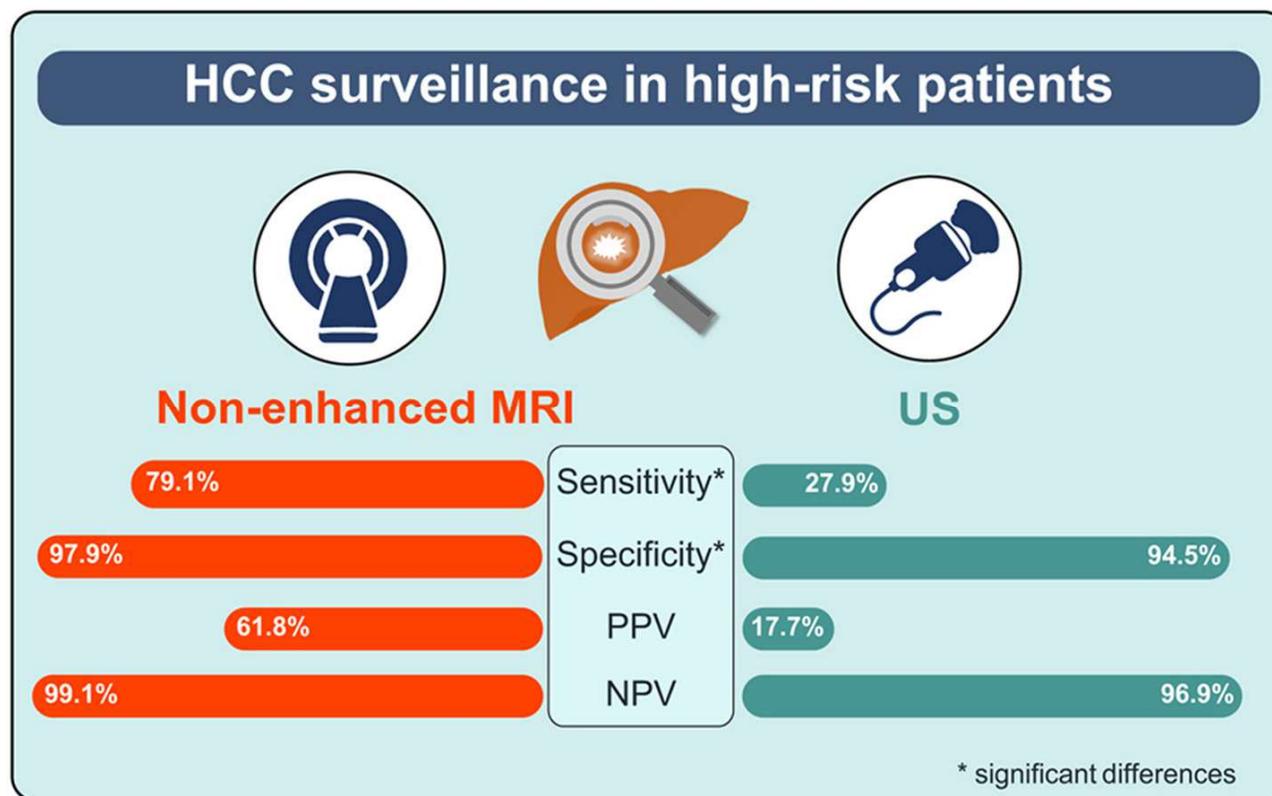


Dépistage du CHC



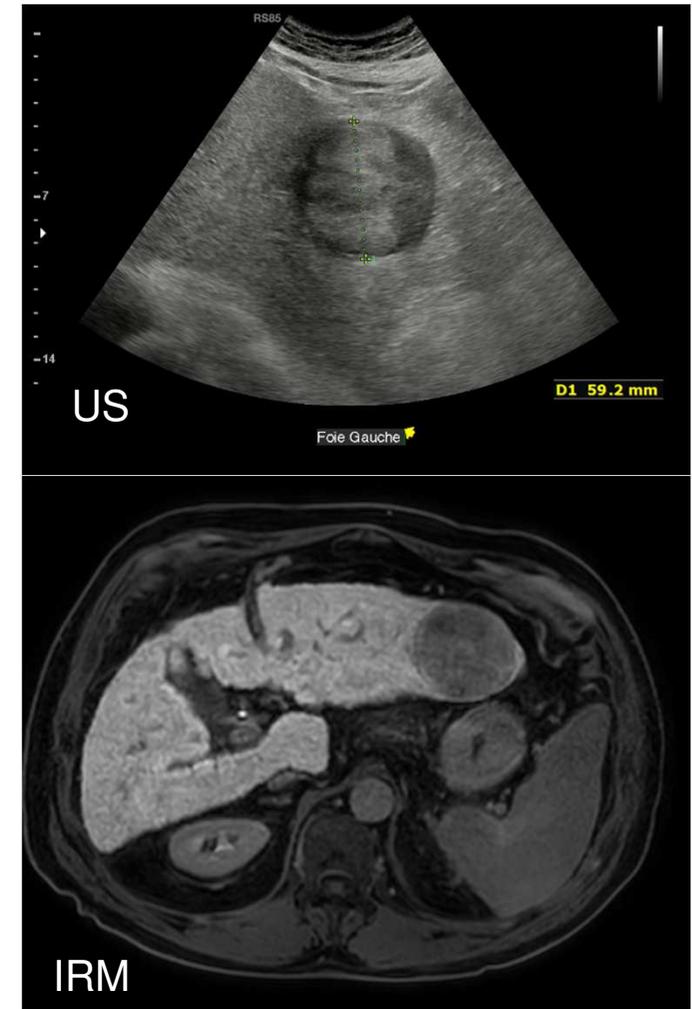
Le dépistage par échographie hépatique 2x/an est préconisé chez les patients cirrhotiques (+/- les patients F3)

Dépistage du CHC: nouvelles stratégies chez les sujets à haut risque?



Cas clinique (2021)

- Le patient a un dépistage du CHC par US 2x / an, consommation éthylique complètement interrompue. Fonction hépatique compensée (Child A5)
- Mars 2021: US met en évidence une lésion de 59mm du foie gauche (segment 2), pas d'ascite
- IRM: lésion de 6.4 cm à la pointe du foie G
- **Comment poser le diagnostic de CHC?**



Nodule hépatique chez le cirrhotique: -approches diagnostiques -

Professeure Laura Rubbia-Brandt

Cheffe du Département Diagnostique (D-DIAG-HUG)

Médecin-chef du Service de Pathologie Clinique (SPC-HUG)

Professeure ordinaire au Dpt de Pathologie et Immunologie (PATIM-UNIGE)



En cas de découverte d'un nodule chez le cirrhotique

EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma

European Association for the Study of the Liver*, European Organisation for Research and Treatment of Cancer

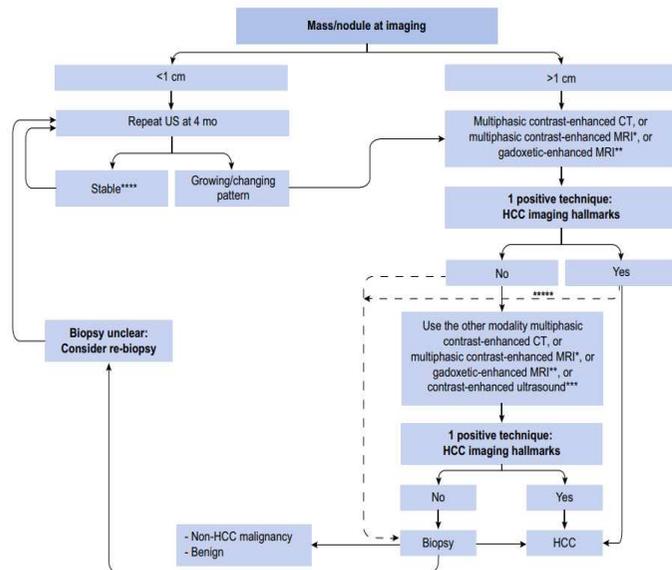


Fig. 2. Diagnostic algorithm and recall policy in cirrhotic liver. *Using extracellular MR contrast agents or gadobenate dimeglumine. **Using the following diagnostic criteria: arterial phase hyperenhancement (APHE) and washout on the portal venous phase. ***Using the following diagnostic criteria: arterial phase hyperenhancement (APHE) and mild washout after 60 s. ****Lesion <1 cm stable for 12 months (three controls after four months) can be shifted back to regular six months surveillance. *****Optional for centre-based programmes.

Algorithme diagnostique: s’articule autour de la taille du nodule.

Possible un diagnostic probabiliste (sans preuve histologique) de CHC à l’imagerie (TDM ou IRM avec injection de produit de contraste)

Standardisation de l’imagerie (technique et interprétation): enjeu important

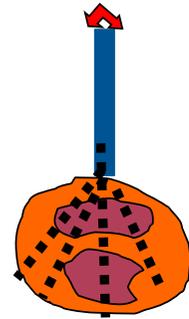
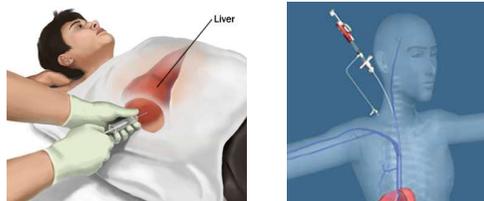
Regain d’intérêt pour la biopsie en raison de la mise en évidence des limites du diagnostic probabiliste (recours exclusif aux critères non invasifs expose à des risques significatifs d’erreur diagnostique, en particulier pour les nodules de moins de 2 cm), mais aussi des avantages de la connaissance de l’histologie tumorale en terme d’évaluation pronostique et de personnalisation du traitement, y compris à visée curative désormais disponibles.

Rôle du pathologiste dans le CHC

Aide à identifier la population à risque de CHC et à valider les résultats d'imagerie par biopsie hépatique non tumorale

Table 3. Recommendations for HCC surveillance: categories of adult patients in whom surveillance is recommended.

1. Cirrhotic patients, Child-Pugh stage A and B*
2. Cirrhotic patients, Child-Pugh stage C awaiting liver transplantation**
3. Non-cirrhotic HBV carriers with active hepatitis or family history of HCC***
4. Non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C and advanced liver fibrosis F3****



Aide à caractériser les nodules de diagnostic équivoque à l'imagerie ou sur foie non cirrhotique

Clinical Practice Guidelines



EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma

European Association for the Study of the Liver*, European Organisation for Research and Treatment of Cancer

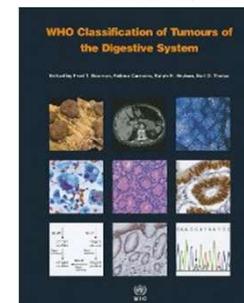
Pathological diagnosis of HCC is based on the recommendations of the International Consensus Panel. Immunostaining for GPC3, HSP70, and glutamine synthetase and/or gene expression profiles (GPC3, LYVE1 and survivin) are recommended to differentiate high grade dysplastic nodules from early HCC (evidence 2D; recommendation 2B)

SPECIAL ARTICLE

Hepatology 2009

Pathologic Diagnosis of Early Hepatocellular Carcinoma: A Report of the International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia

International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia

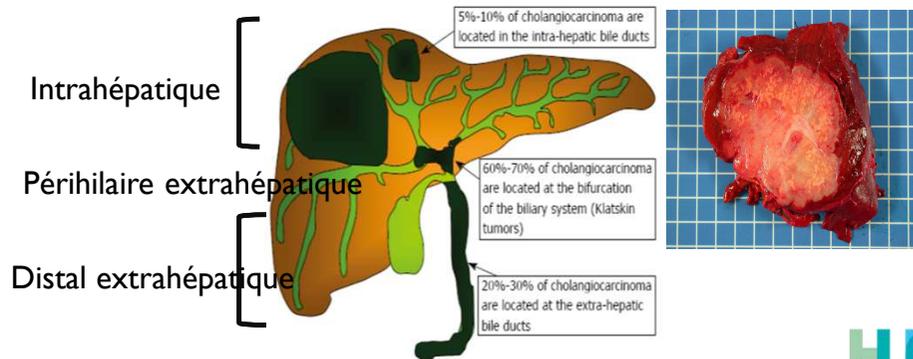


Nature des lésions focales <2cm découvertes chez un cirrhotique

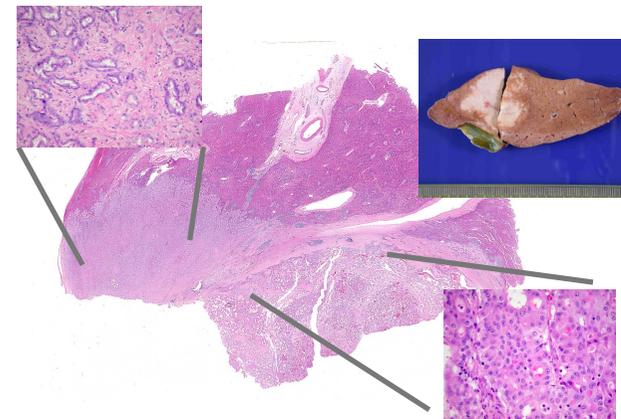
Lésions focales malignes	Lésions focales bénignes
Petit CHC	Macronodule de régénération
Cholangiocarcinome	Nodule dysplasique de bas grade
Hépatocholangiocarcinome	Nodule dysplasique de haut grade
Lymphome primitif	Hémangiome
Métastases	HNF
	Stéatose focale

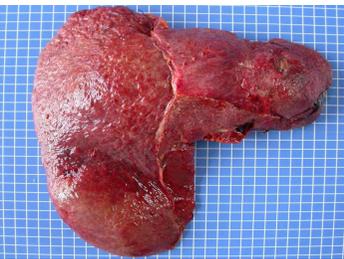


Cholangiocarcinome



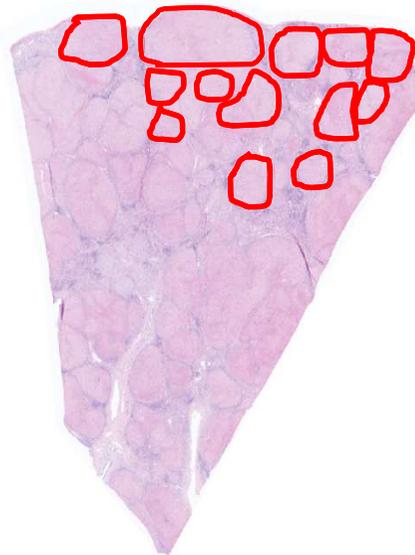
Hépto cholangiocarcinome





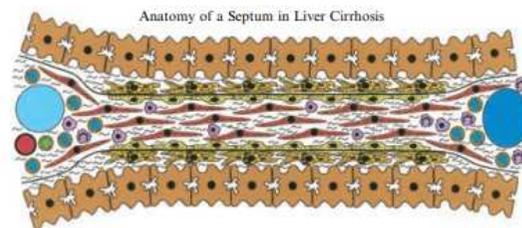
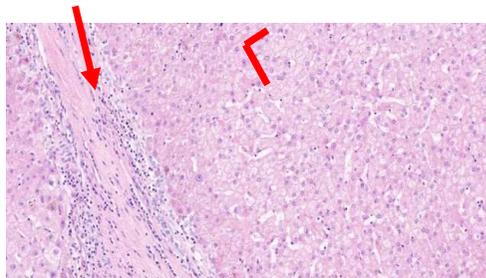
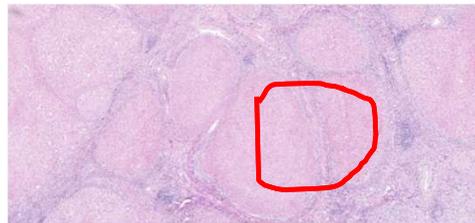
Cirrhose: entité à définition morphologique

1.- Nodule de régénération

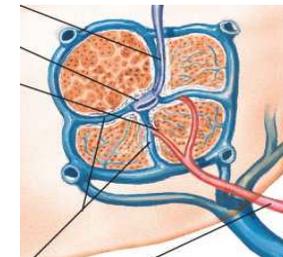
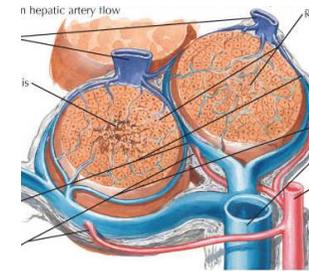


Travées hépatocytaires de largeur et d'orientation irrégulières, ayant perdues connexion avec espace porte et veines centrolobulaires.

2.- Fibrose annulaire

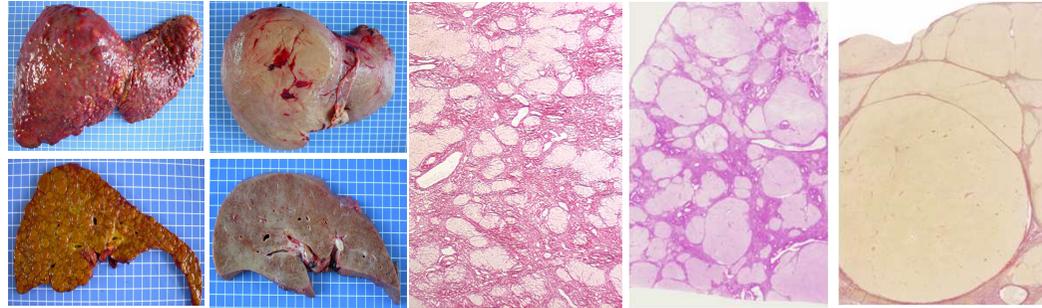
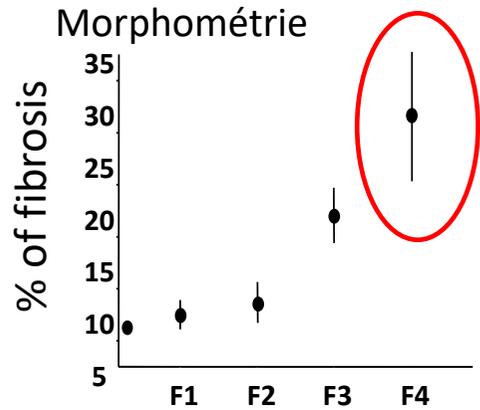


3.- Altération vasculaire

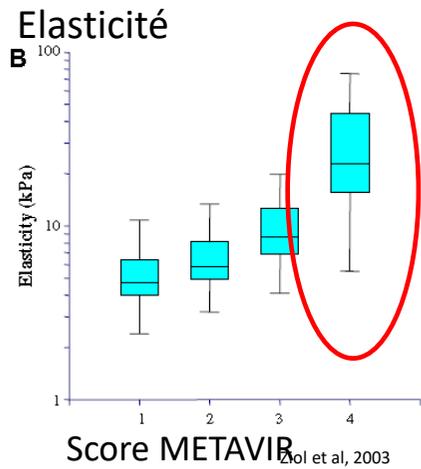


- Vascular shunts ++
- Neoangiogenesis
- Capillarization of sinusoids
- Venous thrombosis
- Parenchymal extinction

Cirrhose : une entité hétérogène

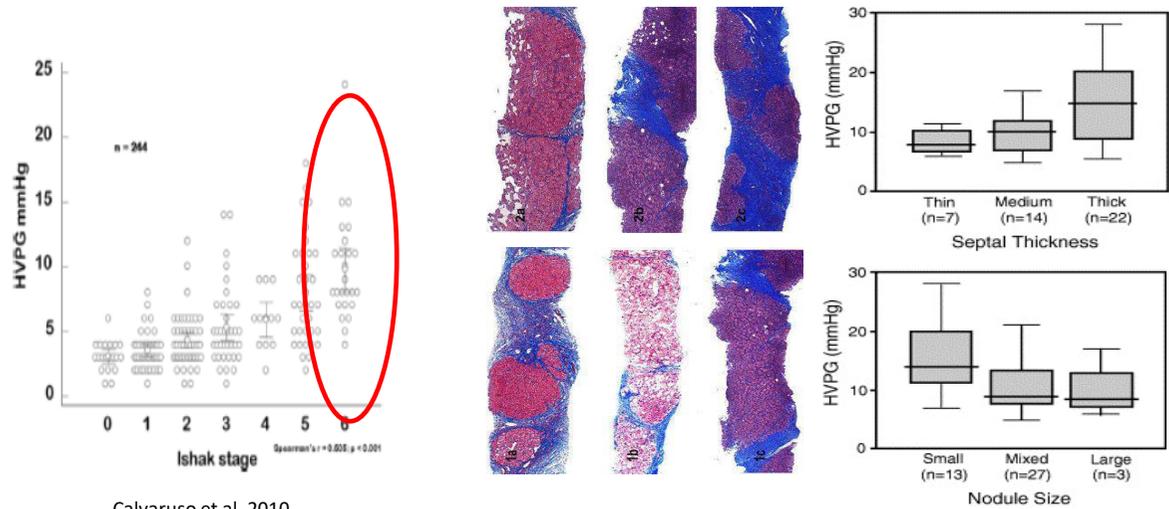


Rapport parenchyme / tissu fibreux varié



Pol et al, 2003

Gradient de pression

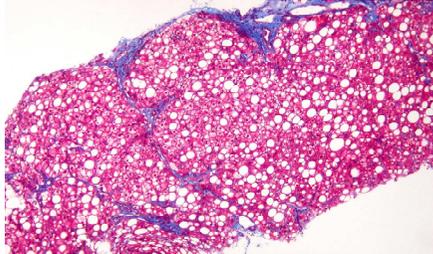
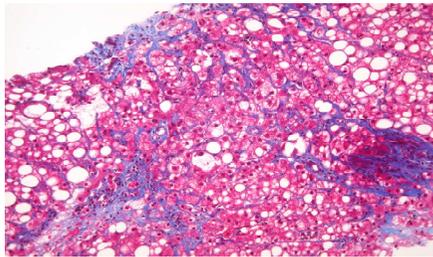
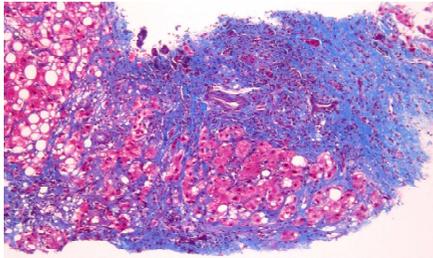


Calvaruso et al, 2010

Nagula et al J hepatol 2006



Réversibilité de la fibrose ou de la cirrhose



Dans les modèles expérimentaux:

Tétrachlorure de carbone, ligature des canaux biliaires...

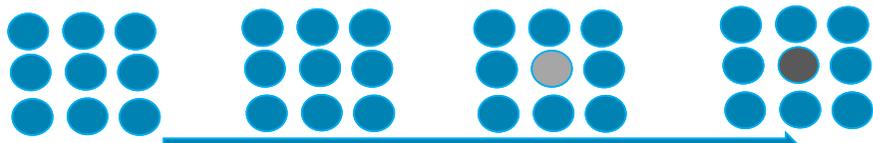
Chez l'homme :

- ▶ Cirrhose biliaire II après décompression des voies biliaires
- ▶ Cirrhose alcoolique après abstinence
- ▶ Hémochromatose après chélation
- ▶ Hépatite virale après éradication du virus
- ▶ Hépatite auto-immune après ttt

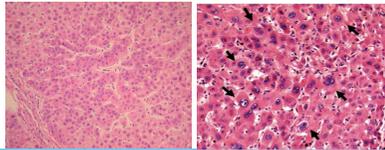
Mécanismes qui sous-tendent cette réponse ?
Risque de CHC après réversibilité ?



Foyer dysplastique dans cirrhose



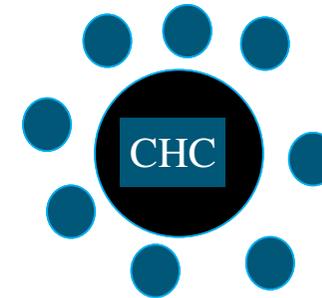
Non detectable at imaging



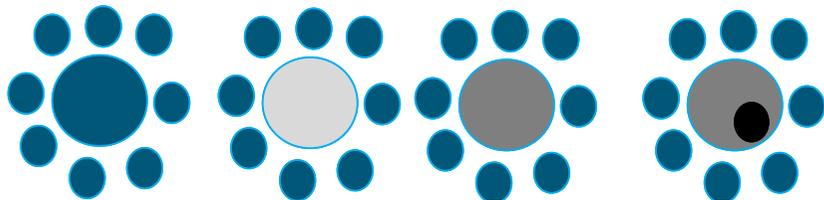
Only seen under microscope

Cluster of hepatocytes, <1 mm, characterized by small or large cell changes.

Lésions dysplasiques



Nodule dysplastique dans cirrhose

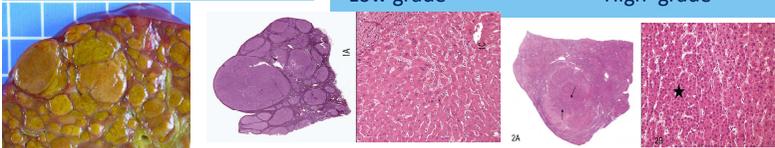


Regeneration macronodule

Low grade

Dysplastic macronodule
High grade

+ foci de CHC



Detectable at imaging

Dysplastic Nodules Frequently Develop into Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Viral Hepatitis and Cirrhosis

Kobayashi et al. CANCER February 1, 2006 / Volume 106 / Number 3

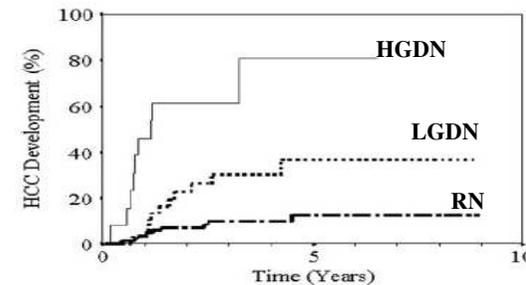
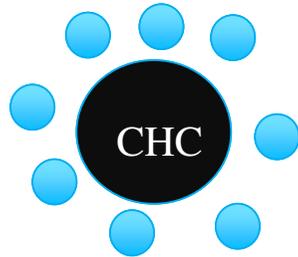


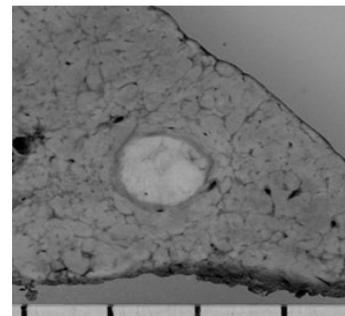
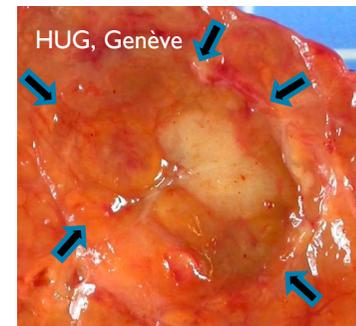
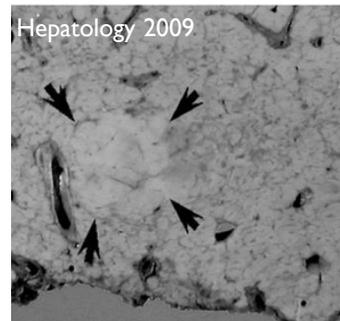
FIGURE 3. Cumulative HCC development rate from high-grade dysplastic nodules (HGDN, continuous line), low-grade DN (LGDN, dotted line), and regenerative nodules (RN, dashed line). HGDN developed into HCC more often compared with LGDN and RN ($P < 0.0001$).

Petit CHC ou CHC débutant

**Small HCC
(<2 cm)**

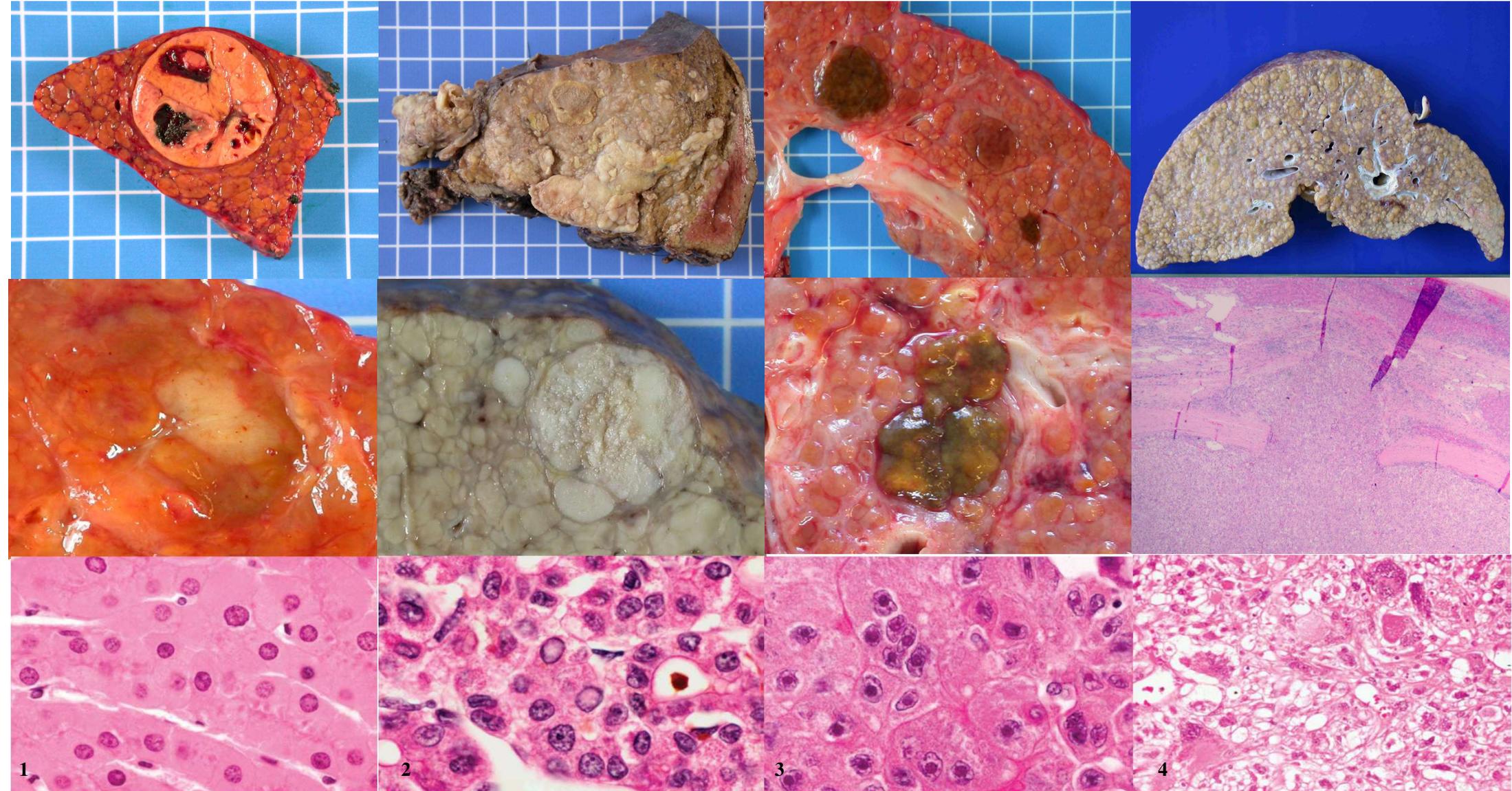


Vaguely nodular type or early HCC



Distinctly nodular type or progressed HCC

CHC: morphologiquement hétérogène



CHC: morphologiquement hétérogène

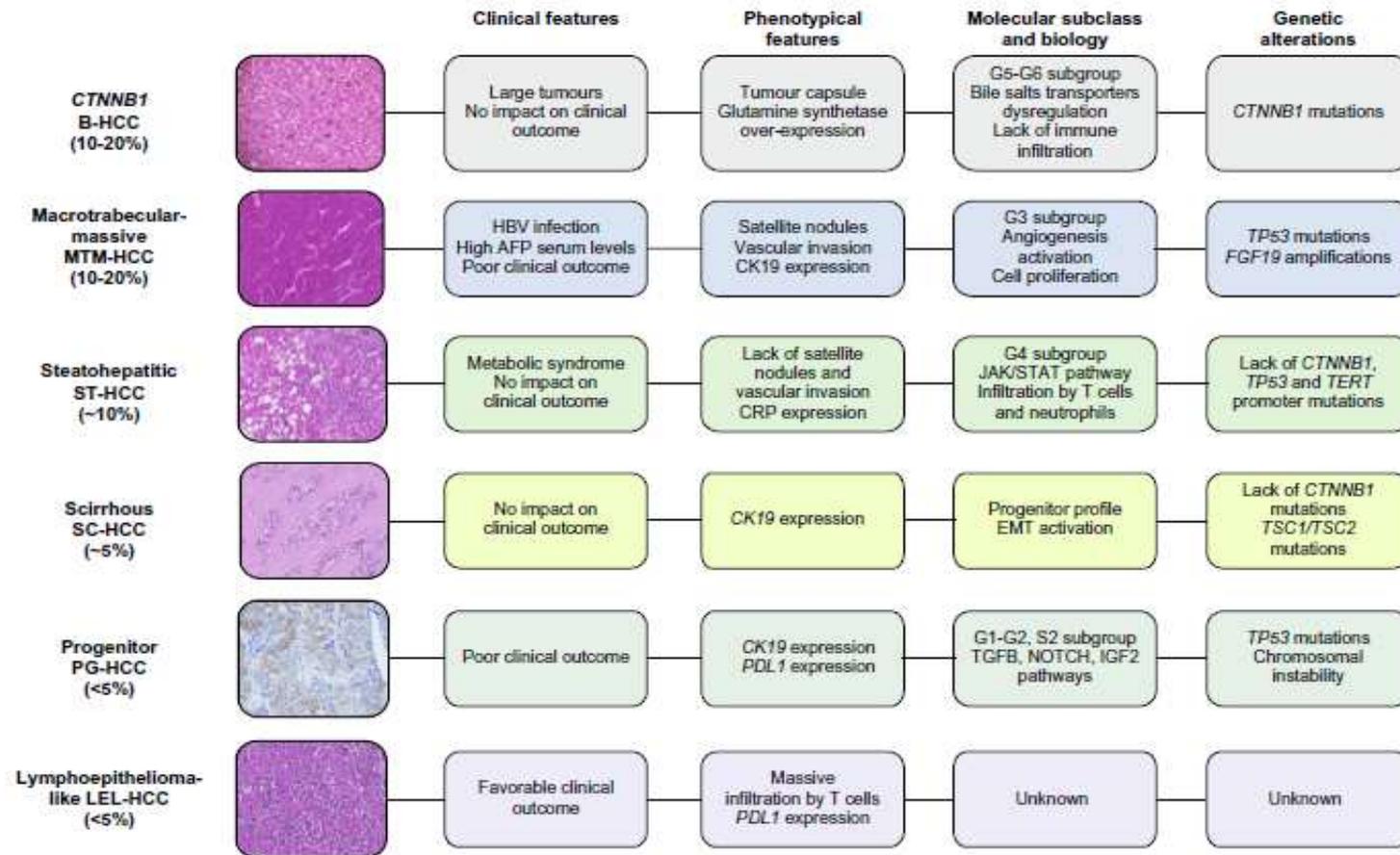
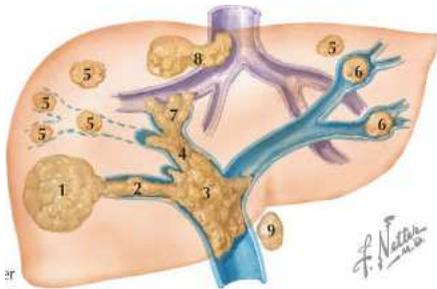
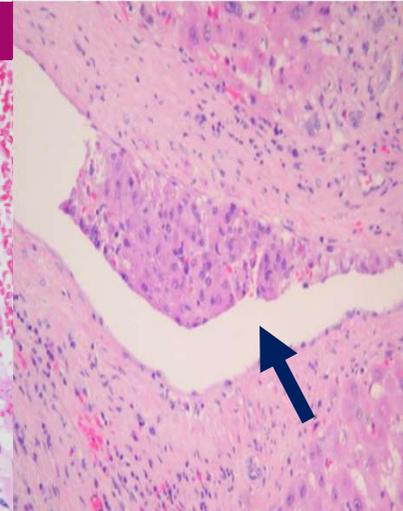
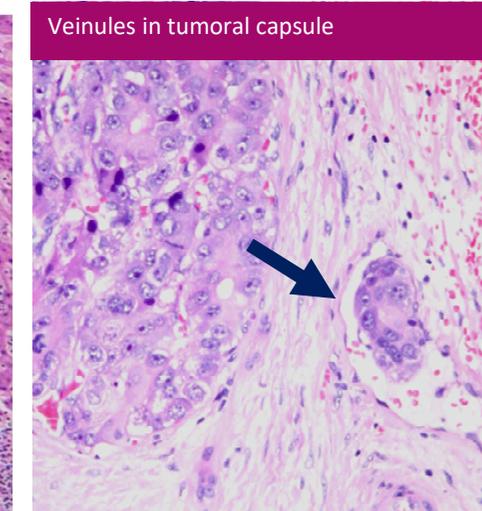
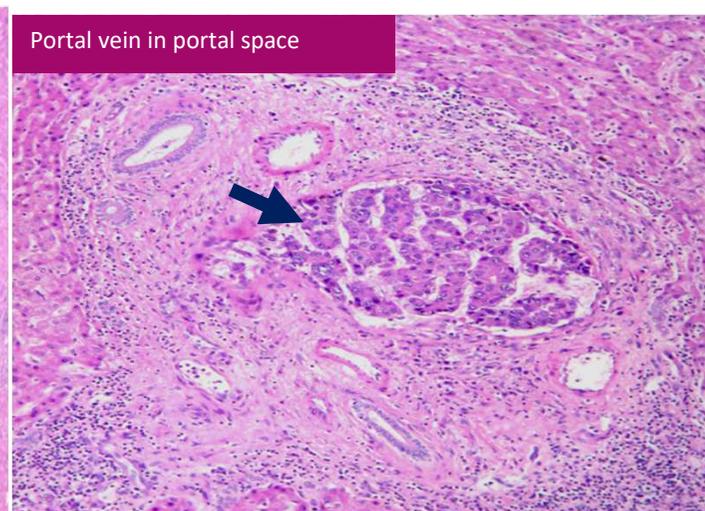
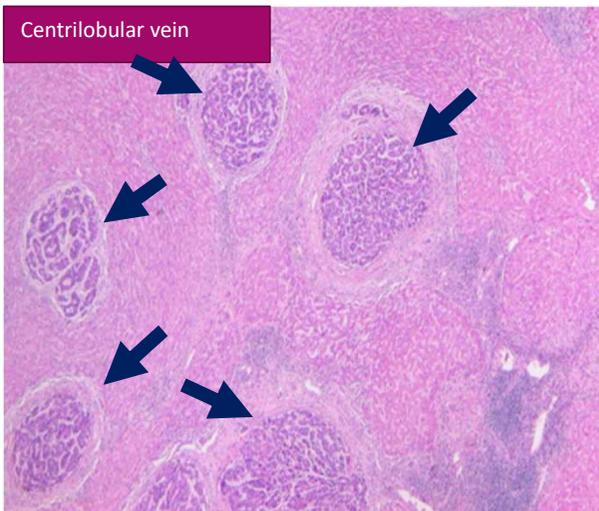
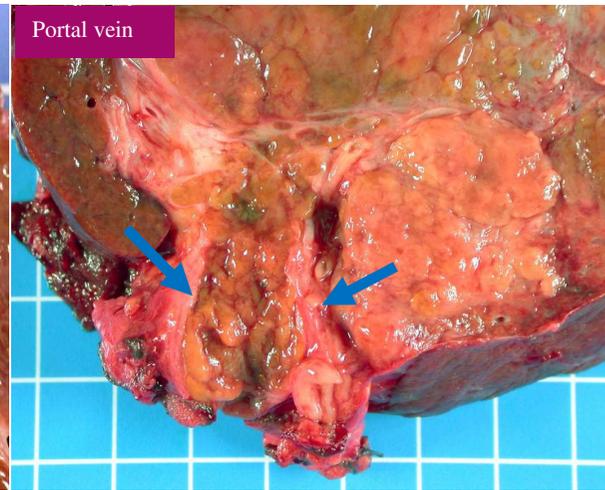
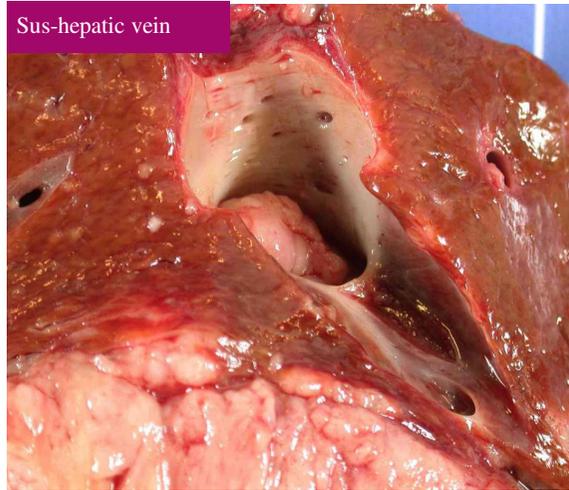


Fig. 4. Clinical, biological, pathological and molecular features of main HCC subtypes. HCC, hepatocellular carcinoma.

Important tropisme vasculaire



1. Primary tumor
 2. Invasion of portal vein branch
 3. Spread through portal vein stem
 4. Spread through portal system
 5. Intravascular tumors appearing as isolated nodules
 6. Obviously intravascular tumors
 7. Invasion of small hepatic veins
 8. Invasion of large hepatic veins
 9. Spread to regional lymph nodes
- Lower picture after H. Hamperl*



Cas clinique (2021)

- Diagnostic de CHC posé sur la base d'une preuve histologique de la cirrhose sous-jacente + comportement dynamique radiologique.
- Discussion **multidisciplinaire** au sein du centre hépato-biliaire: vu la fonction hépatique préservée suite à l'abstinence OH proposition de résection hépatique
- **Hépatectomie atypique dans le lobe gauche** par approche mini-invasive laparoscopique en mai 2021
- **Quelle approche multidisciplinaire pour la prise en charge du CHC?**

Résection atypique du foie gauche : 2021



DIAGNOSTIC :

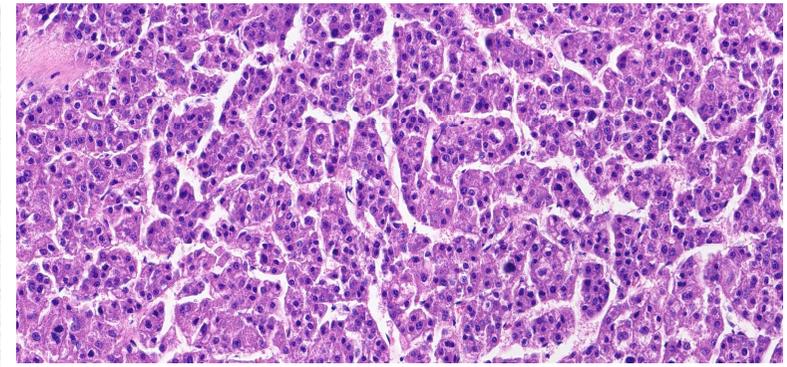
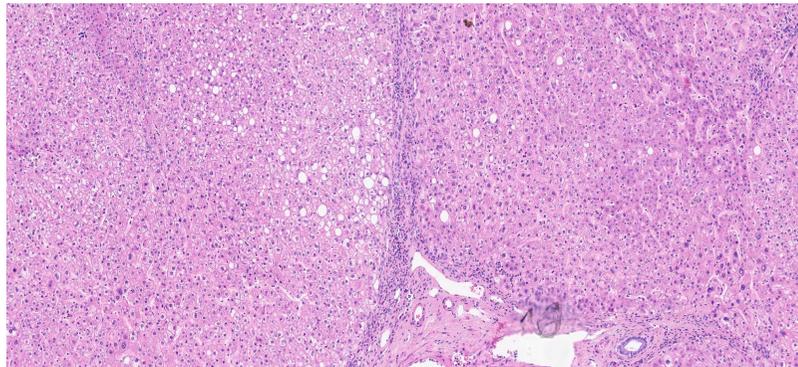
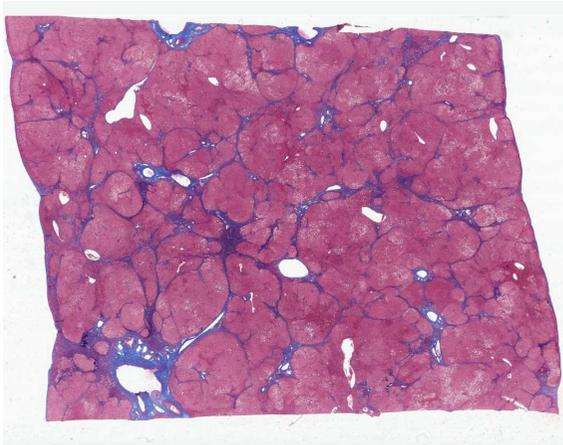
Carcinome hépatocellulaire moyennement à peu différencié :

- o Mesurant 7 cm de grand axe ; Encapsulé sans effraction capsulaire ;
- o Avec une image d'invasion vasculaire microscopique ;
- o Sans infiltration de la capsule de Glisson, ni nodule satellite ;
- o Exérèse complète, à 3 cm de la marge de résection parenchymateuse.

Foie non tumoral :

- o Cirrhose septale incomplète légèrement active.
- o Légère stéatose sans évidence de stéatohépatite.
- o Nombreux foyers de dysplasie à grandes cellules.

Stade pathologique TNM (8ème édition AJCC) : pT2 NX R0



Prise en charge oncologique

1) Lésion unique ou multiples ?

2) Hypertension portale ?

3) Fonction hépatique (Score Child Pugh)

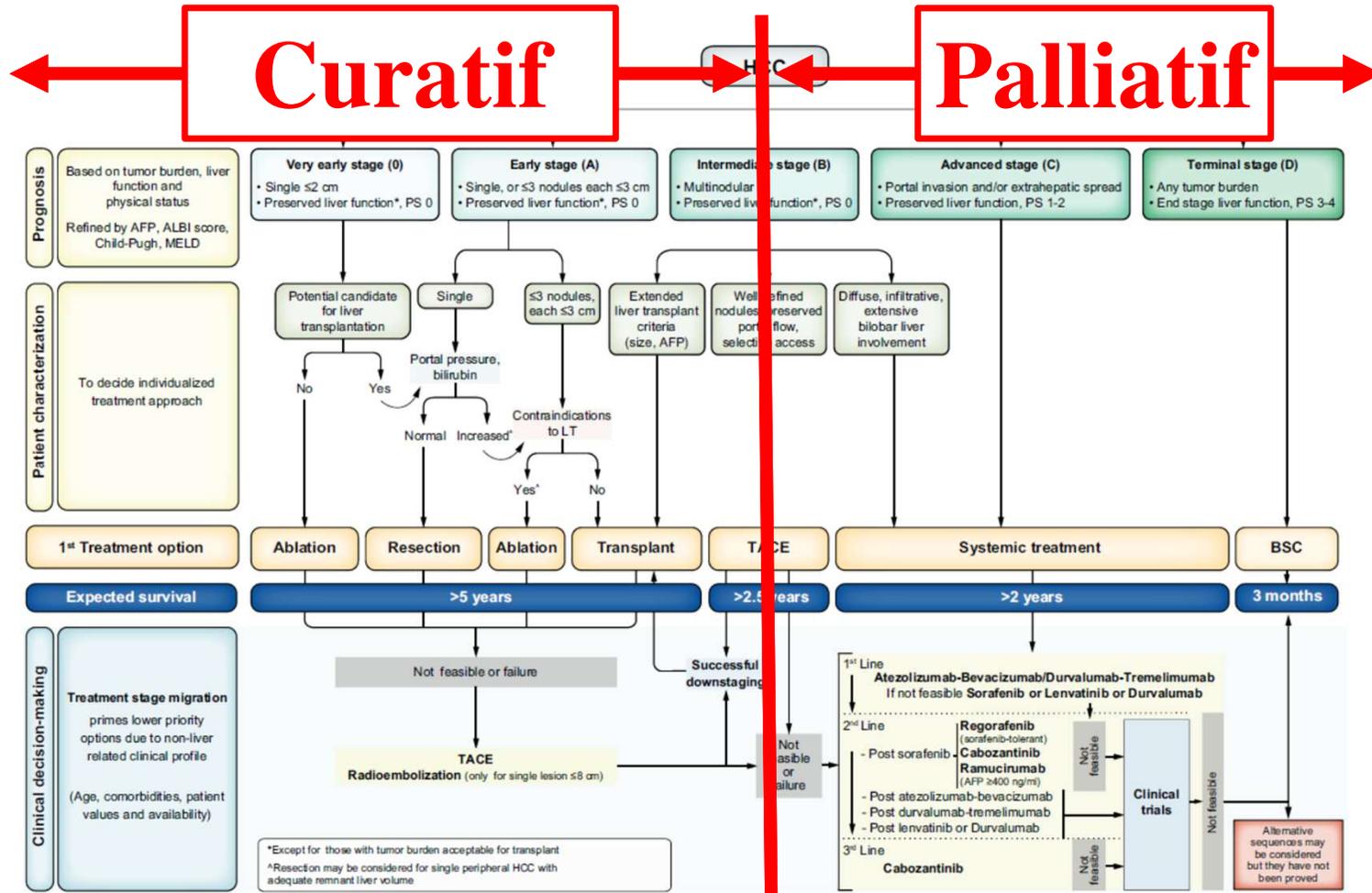
4) Maladie extra hépatique ?

5) Etat général du patient ?

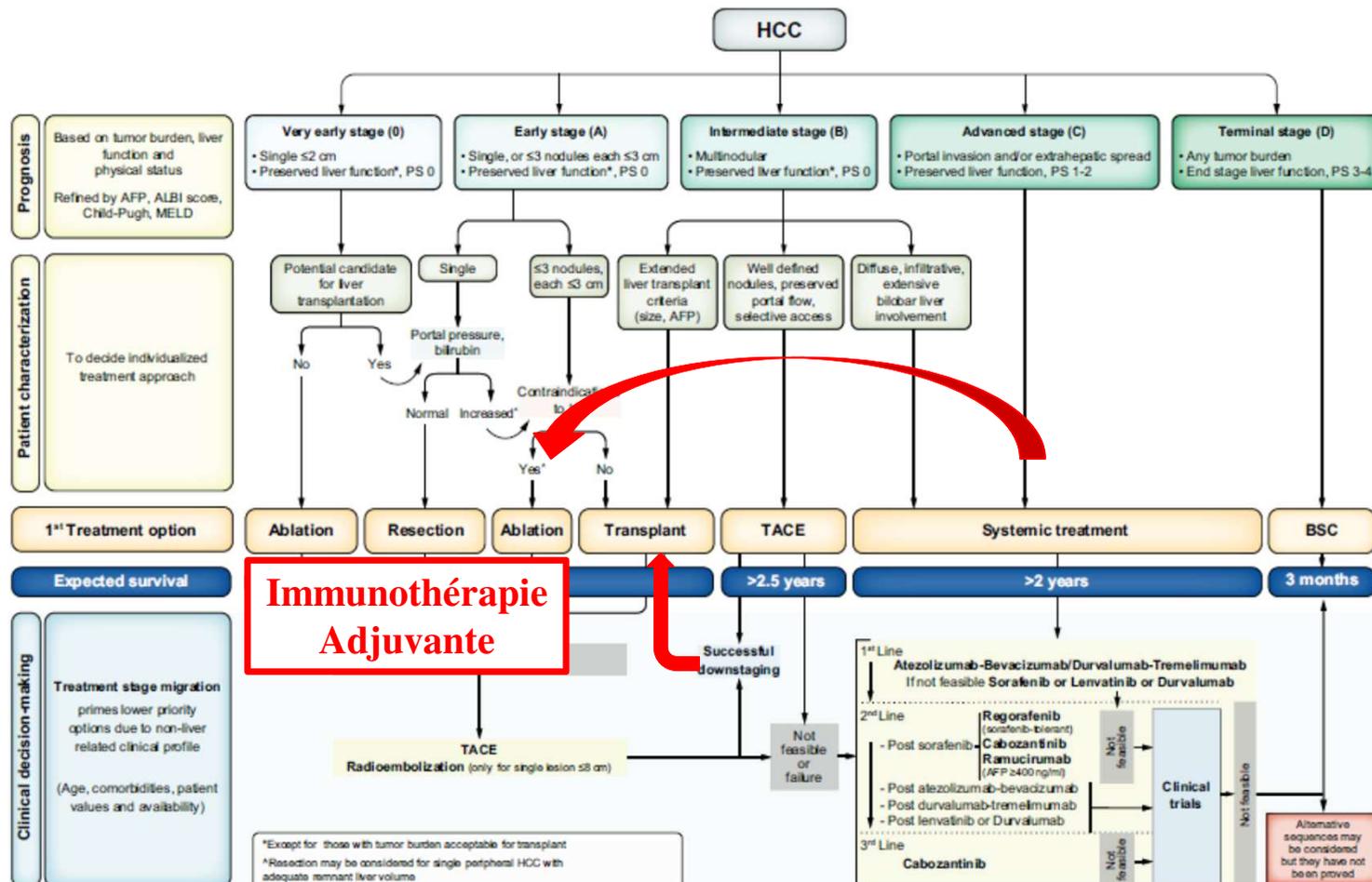


Score de Barcelone -
BCLC

Prise en charge oncologique



Prise en charge oncologique

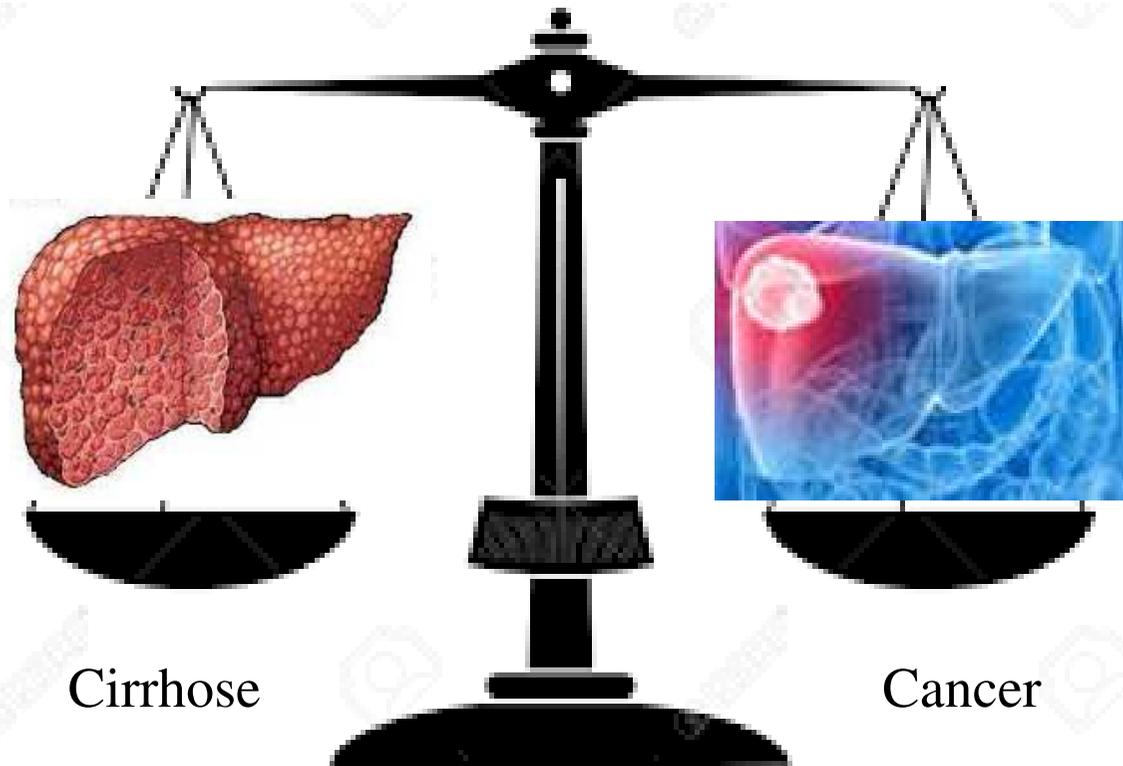


Les traitements oncologiques actuels

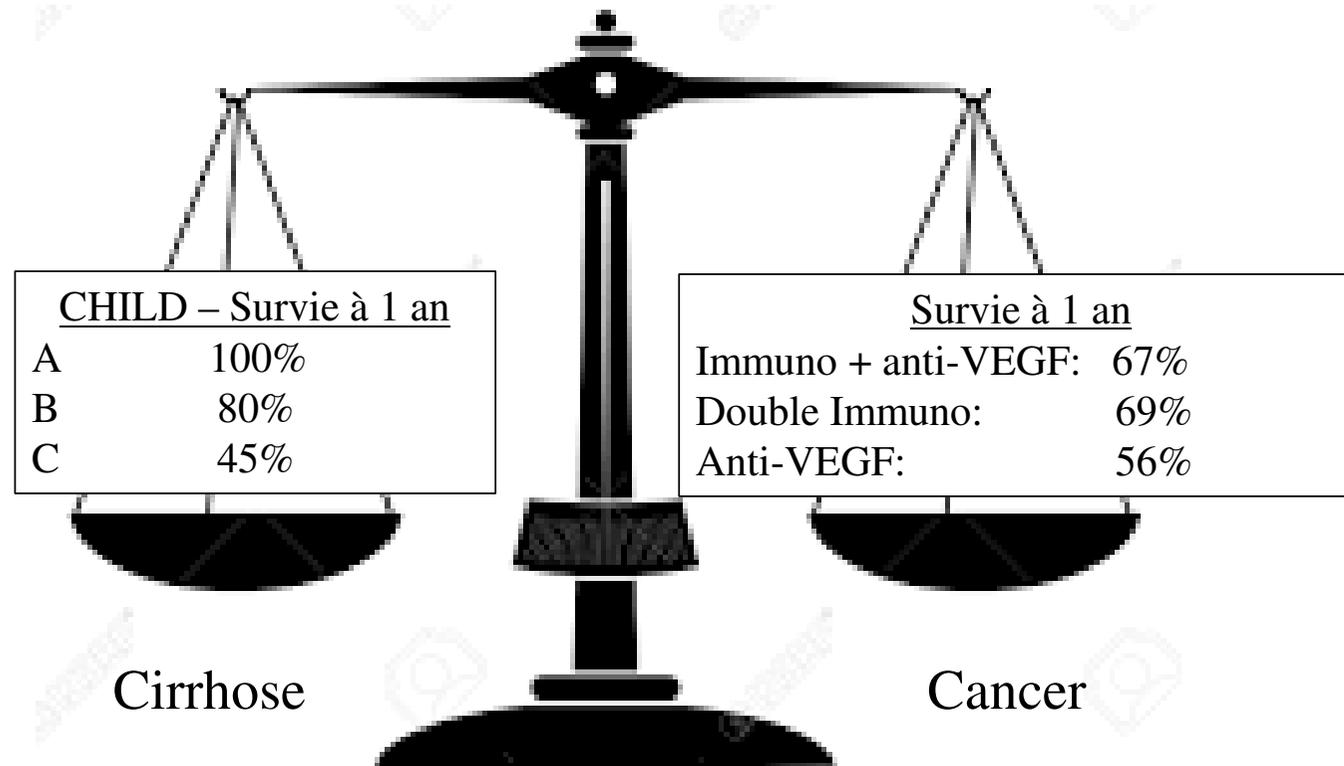
- Immunothérapie : anti-PD1/anti-PDL1, anti CTLA4
 - Anticorps: IV 1x/2 ou 3 semaines
 - Effets 2^{aire} : 49% graves: Fatigue, Prurit, Colite, Pneumonite

- Anti-angiogénique: anti-VEGF
 - Anticorps: IV 1x/2 semaines
 - Inhibiteur de tyrosine kinase (TKI): cp
 - Effets 2^{aire} : 33% graves: Hypertension, Synd palmo-plantaire, risque thrombo-hémorragique (*cavet* VO → OGD obligatoire)

Une balance des risques



Une balance des risques



Concrètement – Cs multidisciplinaire

Cs d'hépatologie-oncologie (1 hépatologue + 1 oncologue)

- Mardi de 13:00- 17:00
- ≈ 40 nouveaux cas par an
- Bilan nutritionnel systématique
- Proposition du programme de réadaptation
- Proposition d'études :
 - Pharmacologique → ex: Keynote 837 : cas présenté
 - Monitoring → ex: ORIGAMA : monitoring par App

Cas clinique (2023)

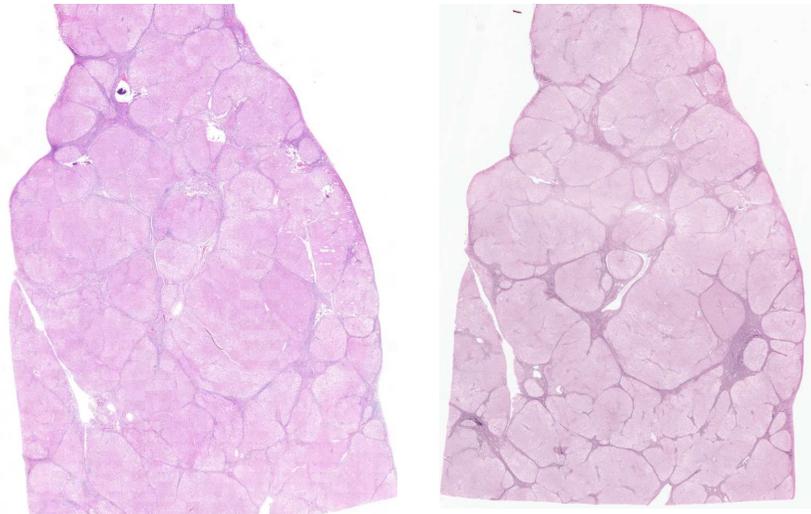
- Inclusion dans une étude clinique prospective adjuvante post résection (Pembrolizumab vs placebo, Keynote 837).
- Mise en liste de transplantation hépatique en octobre 2021
- Transplantation hépatique en 2023 avec bonne évolution depuis la transplantation
- **Comment choisir le bon traitement pour le bon patient?**

Transplantation hépatique orthotopique : 2023



Cirrhose constituée avec signes de régression de la fibrose, en accord avec une origine éthylique sevrée, compliquée de :

- Un carcinome hépatocellulaire débutant bien différencié (" early HCC ") mesurant 0.3 cm de grand axe dans le segment 1- Nodules et foyers de dysplasie à petites cellules de haut grade ; Foyers de modifications à grandes cellules ;
- Un kyste biliaire simple mesurant 0.7 cm de grand axe du segment IV.
- Légère stéatose à prédominance macrovacuolaire (20%).
- Discrète cholestase intrahépatocytaire.
- Légère sidérose hépatocytaire et kupfférienne.
- Territoire de remaniement fibro-nécrotique du lobe hépatique gauche, compatible avec le status post résection atypique.
- Ectasie des glandes péri-biliaires.





Hôpitaux
Universitaires
Genève

CHC: quel traitement pour quel patient?

François Cauchy

Service de chirurgie digestive et transplantation,

Hôpitaux Universitaires de Genève

Stratégies thérapeutiques

CHC

Options « curatives »

- Transplantation hépatique
- Résection hépatique
- Destruction locale

Options ~~palliatives~~ non curatives

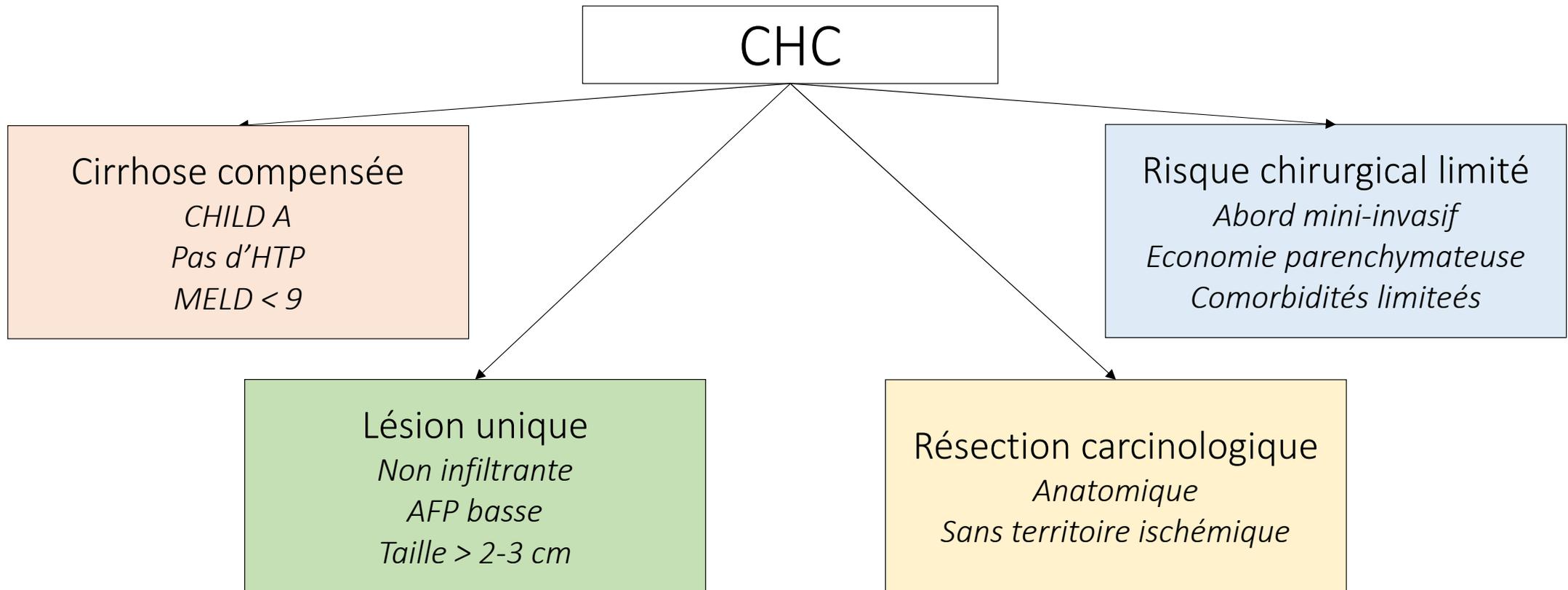
- Embolisation artérielle
 - Radiothérapie
- Chimio/immunothérapie
 - Soins de confort

- Fonction hépatique sous jacente
 - Performance status
 - Stade tumoral
- Facteurs non cliniques (accessibilité et disponibilité des traitements et spécialistes)

Traitements non-exclusifs

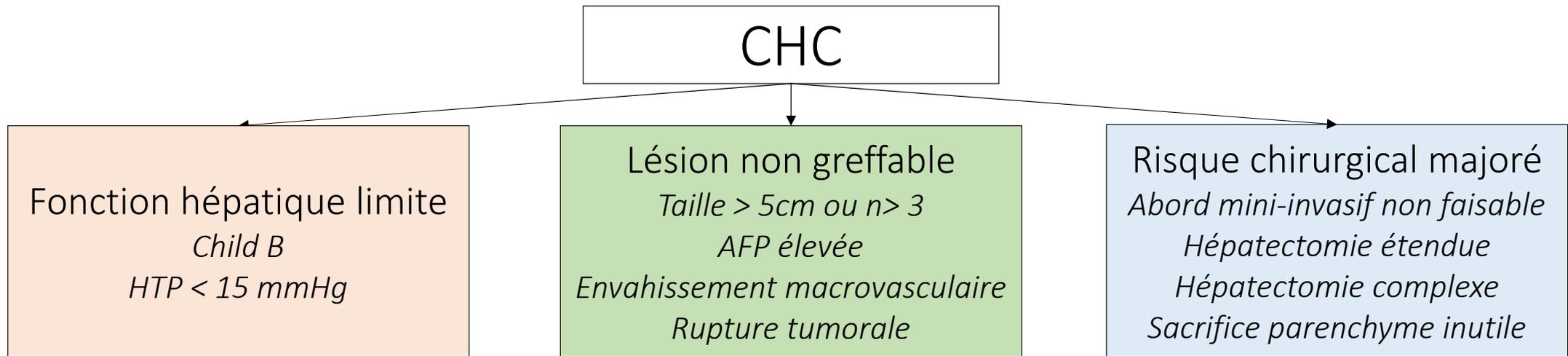
Prise en charge multidisciplinaire +++

Résection hépatique: candidats idéaux



En pratique: situation assez rare...
Nécessité de stratégies médico-interventionnelles-chirurgicales alternatives

Résection hépatique: candidats « limites »

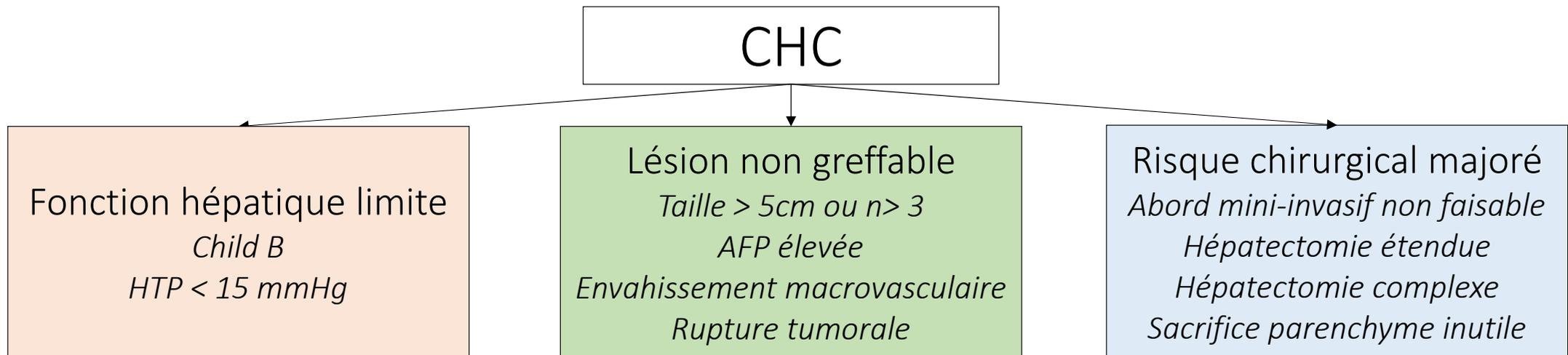


Ce qui est possible: tout ou presque...

- Hépatectomies extrêmes: CEC + refroidissement hépatique, ex-situ, reconstruction vasculaires et biliaires
- Hépatectomies en contexte d'HTP cliniquement significative ou CHILD B: résections mini-invasives, TTT médicamenteux pour limiter le risque de décompensation postop...

Littérature « héroïque », mauvaise qualité, pas d'évaluation des combinaisons thérapeutiques

Résection hépatique: candidats « limites »



Ce qui est raisonnable: alternatives thérapeutiques/downstaging/TTT d'induction

- Lésion de grande taille: ablation multibipolaire (jusqu'à 7-8 cm), SIRT
- Proximité convergence biliaire: électroporation irréversible
- Envahissement macrovasculaire: SIRT + TTT systémique
- Lésion <3-4 cm centro-hépatique: destruction percutanée
- Lésion rompue: TTT endo-artériel + TTT systémique
- Fonction hépatique précaire: traitement non curatif d'attente et transplantation

Transplantation hépatique: candidats idéaux

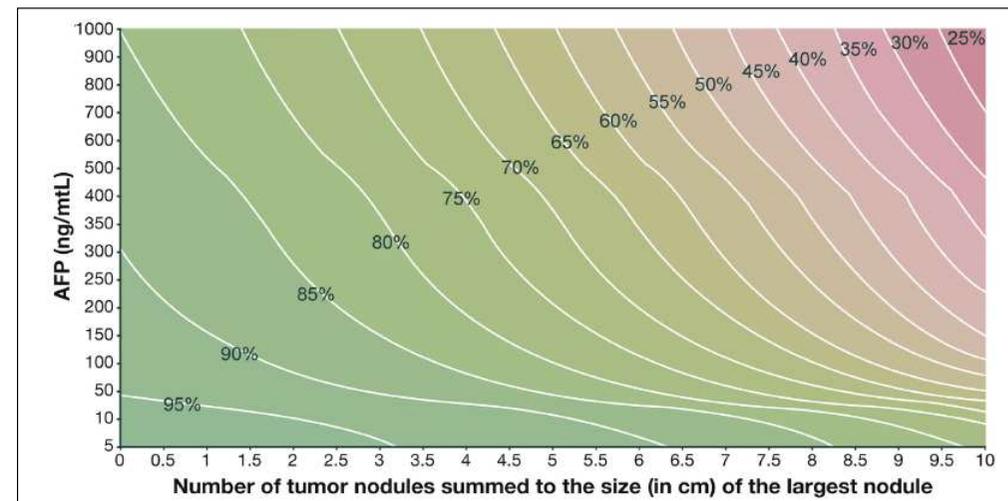
Sélection des malades à faible risque de récurrence

Score AFP

Table 2. Simplified, User-Friendly Version of the AFP Model

Variables	β coefficient	Hazard ratio	Points
Largest diameter, <i>cm</i>			
≤ 3	0	1	0
3–6	0.272	1.31	1
> 6	1.347	3.84	4
Number of nodules			
1–3	0	1	0
≥ 4	0.696	2.01	2
AFP level, <i>ng/mL</i>			
≤ 100	0	1	0
100–1000	0.668	1.95	2
> 1000	0.945	2.57	3

Métro-ticket 2.0



Requalifier les bon candidats en dehors des critères de Milan
Démasquer les mauvais candidats dans les critères de Milan

Transplantation hépatique: candidats « limites »

Malades à plus haut risque de récurrence

AFP haute, cinétique défavorable

Lésions infiltrantes

En dehors AFP score ou métror-ticket 2.0

Economiser les greffons en contexte de pénurie d'organes...

- Greffons issus de donneurs à critères élargis et optimisation: machines de perfusion
- Greffons issus de donneurs vivants: greffon droit, RAPID

Tester l'histoire de la maladie: stratégies de downstaging

- Envahissement macrovasculaire: TTT systémique + SIRT
- Biologie tumorale défavorable: TTT loco-régional

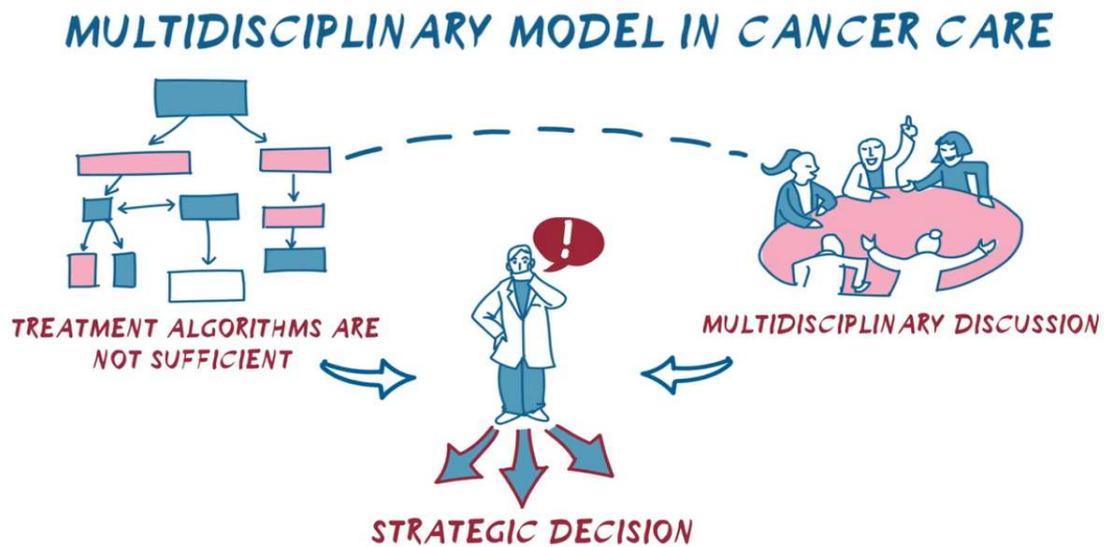
Messages clés

- Dépistage du CHC: qui, quoi, comment?
 - Fibrose avancée ou cirrhose. US +/- AFP 2x / an
- Nodule chez le cirrhotique: approches diagnostiques
 - Algorithme diagnostique intégrant imagerie et pathologie
- CHC: approche multidisciplinaire du traitement
 - Une discussion multidisciplinaire devrait être proposée pour chaque patient avec CHC.
- CHC: quel traitement pour quel patient?
 - Discussion thérapeutique individualisé pour chaque patient

Conclusion

- Le CHC est la plus fréquente des tumeurs primaires du foie
- Le dépistage est indiqué chez les sujets avec fibrose avancée F3 ou une cirrhose: échographie tous les 6 mois +/- AFP
- Dans > 80 % le CHC survient sur maladie chronique du foie, le plus souvent au stade de cirrhose et exceptionnellement sur un foie sain.
- Sur cirrhose, le pronostic et l'approche thérapeutique sont conditionnés à la fois par le stade du cancer et par la fonction hépatique.
- Une approche multidisciplinaire et individualisée est clé pour la prise en charge des patients avec CHC

Conclusion: Standard en oncologie: Discussion multidisciplinaire en équipe



OPTIMAL SOLUTIONS FOR PATIENTS

Merci pour votre attention!

