

2 0 1 7

2^{ème}

JEUNES HÉPATOLOGUES CONFÉRENCE

Du 29 juin au 1^{er} juillet 2017

Saint-Maximin-la-Sainte-Baume

Organisée par
Patrick Marcellin et Lawrence Serfaty

LE COUVENT ROYAL SAINT MAXIMIN



www.aphc.info



Du 29 juin au 1^{er} juillet 2017
Saint-Maximin-la-Sainte-Baume

Intérêt des biomarqueurs dans la prédiction et la prise en charge du CHC

Orateurs: Annie LIM, Massih NINGARHARI

Modérateurs: Nathalie GANNE, Valérie PARADIS

Rapporteur: Nicolas Goossens

Service de Gastroentérologie et Hépatologie

Hôpitaux Universitaires de Genève, Suisse



Plan de la discussion

- **Prédiction** du risque de CHC dans un contexte d'hépatopathie (MN)
- Utilité des biomarqueurs pour le **dépistage** du CHC (MN)
- Biomarqueurs pour le **diagnostic** du CHC (AL)
- Biomarqueurs **prédictifs** dans le cadre du traitement du CHC (AL)
- Biomarqueurs pour la **récidive** du CHC (MN)
- Perspectives futures (MN + AL)

Stratification du risque: polymorphismes génétiques

Table 1. Published SNPs associated with the risk of HCC.

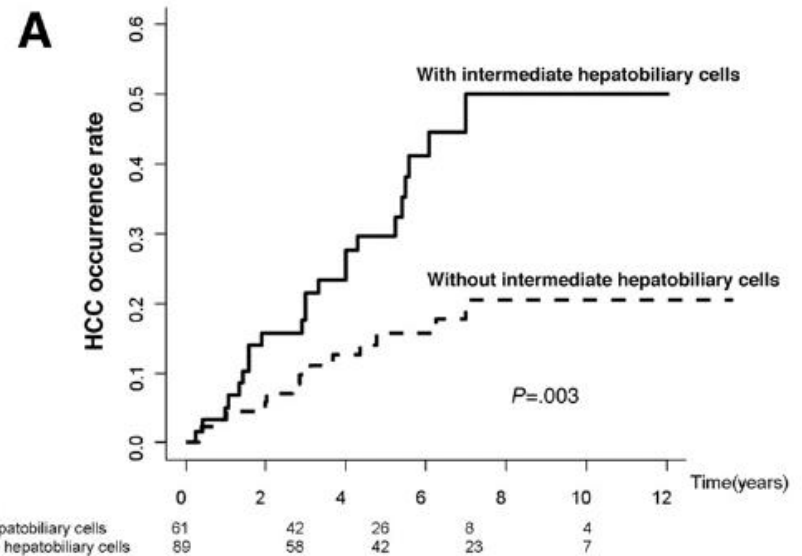
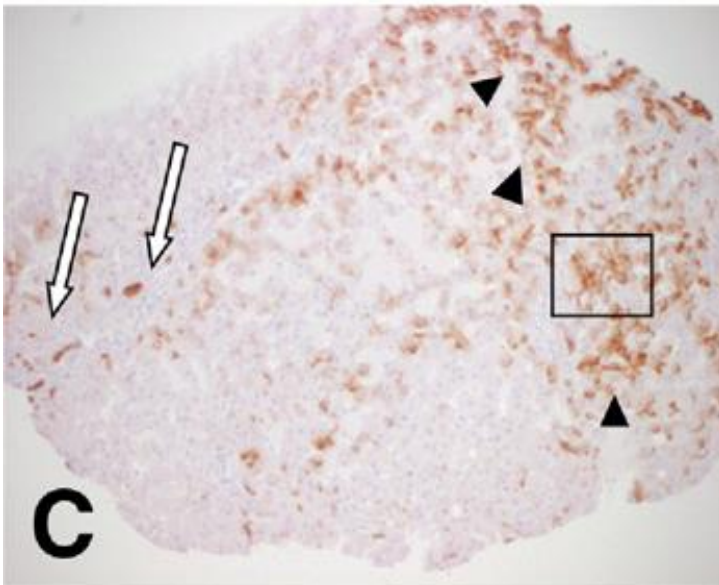
| Biological pathway | Main study(ies) [Ref.] | SNP | rs number | Aetiology of liver disease | Type of study (n = number of included publications if a meta-analysis) | Cases/controls or n if a prospective cohort of cirrhotic patients | Odds ratio (OR) or hazard ratio (HR) | Ethnicity |
|--|----------------------------------|---------------------------|-----------|----------------------------|--|---|--------------------------------------|-----------|
| Oxidative stress/ iron metabolism | Wang <i>et al.</i> , 2010 [43] | <i>GSTM1</i> | Deletion | HBV/HCV | Meta-analysis (n = 24) | 3349/5609 | OR = 1.26 | Mixed |
| | Wang <i>et al.</i> , 2010 [43] | <i>GSTT1</i> | Deletion | HBV/HCV | Meta-analysis (n = 19) | 2884/4898 | OR = 1.28 | Mixed |
| | Nahon <i>et al.</i> , 2009 [38] | <i>SOD2 A16V</i> | rs4880 | Alcohol | Prospective | 190 | HR = 1.70 | Caucasian |
| | Nahon <i>et al.</i> , 2009 [38] | <i>MPO G-463A</i> | rs2333227 | Alcohol | Prospective | 190 | HR = 3.80 | Caucasian |
| | Nahon <i>et al.</i> , 2011 [52] | | | HCV | Prospective | 205 | HR = 2.80 | Caucasian |
| | Nahon <i>et al.</i> , 2011 [52] | | | | | | HR = 1.74 | Caucasian |
| Detoxifying systems | Nahon <i>et al.</i> , 2011 [52] | | | | | | HR = 2.70 | Caucasian |
| | Jin <i>et al.</i> , 2011 [31] | | | | | | OR = 4.06 | Caucasian |
| | Wang <i>et al.</i> , 2011 [31] | | | | | | OR = 2.33 | Asian |
| Inflammation | Tseng <i>et al.</i> , 2011 [31] | | | | | | OR = 3.06 | Asian |
| | Imazu <i>et al.</i> , 2011 [31] | | | | | | OR = 4.08 | Asian |
| | Wei <i>et al.</i> , 2011 [31] | | | | | | OR = 1.80 | Mixed |
| | Yang <i>et al.</i> , 2011 [31] | | | | | | OR = 1.74 | Mixed |
| | Wei <i>et al.</i> , 2011 [31] | | | | | | OR = 1.62 | Mixed |
| | Wei <i>et al.</i> , 2011 [31] | | | | | | OR = 1.71 | Mixed |
| | Wang <i>et al.</i> , 2011 [31] | | | | | | OR = 1.51 | Asian |
| | Wang <i>et al.</i> , 2011 [31] | | | | | | OR = 3.73 | Asian |
| | Wei <i>et al.</i> , 2011 [31] | | | | | | OR = 1.29 | Mixed |
| DNA synthesis and repair mechanisms | Migita <i>et al.</i> , 2011 [31] | | | | | | OR = 2.77 | Asian |
| | Cham <i>et al.</i> , 2011 [31] | | | | | | HR = 2.70 | Caucasian |
| | He <i>et al.</i> , 2011 [31] | | | | | | OR = 3.53 | Asian |
| | Yuan <i>et al.</i> , 2011 [31] | | | | | | OR = 2.17* | Mixed |
| | Yuan <i>et al.</i> , 2011 [31] | | | | | | OR = 2.17* | Mixed |
| | Yuan <i>et al.</i> , 2011 [31] | | | | | | OR = 2.17* | Mixed |
| Cell cycle regulation | Yuan <i>et al.</i> , 2007 [49] | <i>TYMS</i> 3'UTR1949del6 | rs16430 | HBV/HCV/Alcohol | Case-control | 365/467 | OR = 2.17* | Mixed |
| | Long <i>et al.</i> , 2010 [36] | <i>XPC</i> L-939G | rs2228001 | HBV/HCV | Case-control | 1156/1402 | OR = 1.81 | Asian |
| | Long <i>et al.</i> , 2008 [35] | <i>XRCC3</i> C-18067T | rs861539 | HBV/HCV | Case-control | 491/862 | OR = 7.19 | Asian |
| | Yoon <i>et al.</i> , 2008 [48] | <i>MDM2</i> G-309T | rs2279744 | HBV | Case-control | 287/296 | OR = 4.89 | Asian |
| | Dharef <i>et al.</i> , 2006 [24] | | | HCV | Case-control | 187/203 | OR = 2.27 | Asian |
| Hormone metabolism | Jin <i>et al.</i> , 2011 [31] | | | HBV/HCV | Meta-analysis (n = 5) | 738/1062 | OR = 1.57 | Mixed |
| | Yoon <i>et al.</i> , 2008 [48] | <i>P53</i> R72P | rs1042522 | HBV | Case-control | 287/296 | OR = 3.03 | Asian |
| | Zhai <i>et al.</i> , 2006 [50] | <i>ESR1</i> T29C | rs2077647 | HBV | Case-control | 248/239 | OR = 2.31 | Asian |
| | <i>ESR1</i> (TA)n repeat | rs3138774 | | | | OR = 2.66 | | |
| | <i>ESR1</i> PvuII CG | rs2234693 | | | | OR = 2.19 | | |

Populations hétérogènes
Etiologie variable
Absence de validation externe

Stratification du risque

- Apport de l'histologie

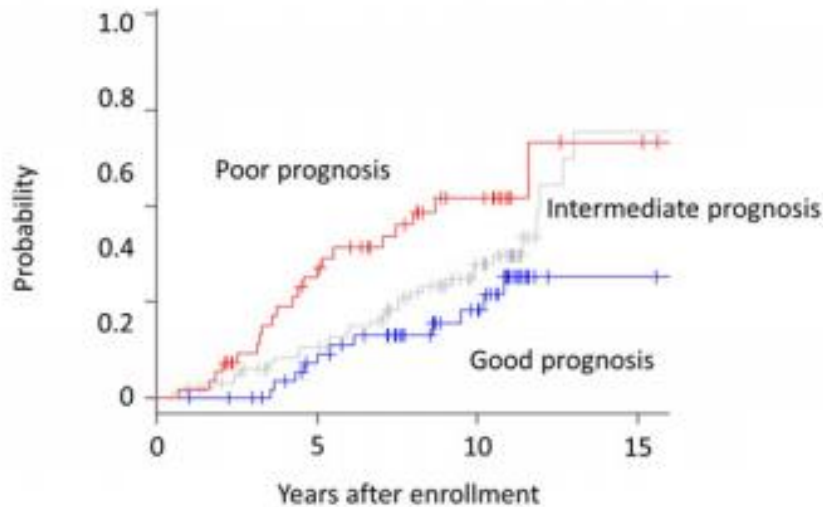
Exemple de l'immunomarquage CK7



Acquisition de marqueurs de cellules progénitrices par les hépatocytes du foie cirrhotique est associée au risque de CHC

Stratification du risque: signatures moléculaires

B



| No. at risk | | | | |
|------------------------|-----|----|----|---|
| Poor prognosis | 55 | 37 | 18 | 3 |
| Intermediate prognosis | 101 | 82 | 45 | 8 |
| Good prognosis | 60 | 49 | 28 | 3 |

Development of HCC

186-gene signature

| | | |
|---|------------------|------|
| Poor-prognosis signature ^a | 2.65 (1.28–5.51) | .009 |
| Intermediate-prognosis signature ^a | 1.60 (0.81–3.18) | .18 |
| Bilirubin ≥ 1.0 mg/dL | 2.33 (1.38–3.92) | .001 |

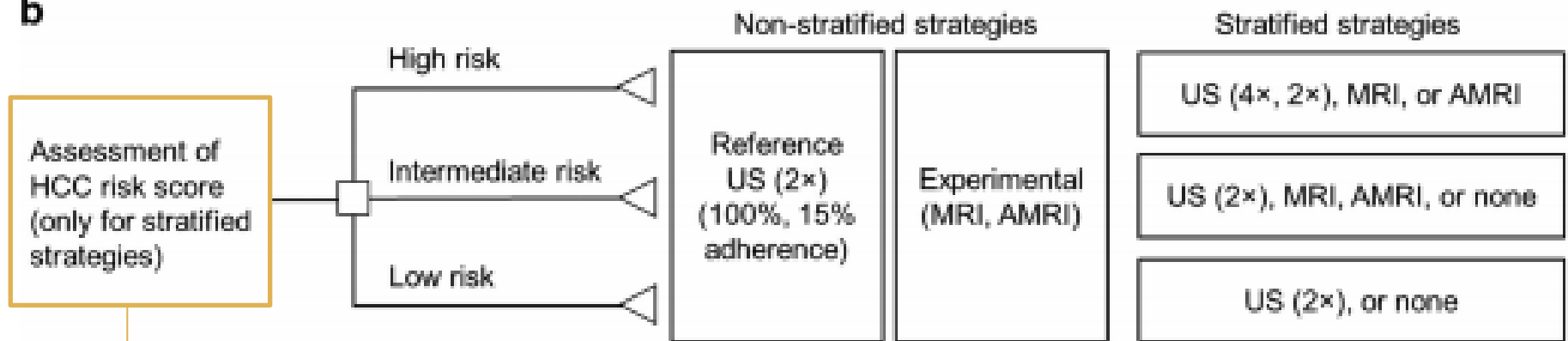
^aCompared with good-prognosis signature.

- Signature de 186 gènes (Hoshida et al NEJM 2008)
- Développé dans le tissu non-tumoral.
- **Point fort majeur: expression obtenue à partir de tissu inclus en paraffine (applicabilité clinique)**
- Signature dite « de mauvais pronostic » prédictive du risque de CHC incident chez patient cirrhotique compensé
- Pouvoir discriminant encore imparfait

Stratification du risque par profil moléculaire

- Stratégies personnalisées de dépistage selon le profil de risque : modélisation

b



Stratification basée sur signature moléculaire (Hoshida et al., NEJM 2008) ou sur score intégré comprenant SNP EGF (Abu Dayyeh et al., Gastroenterology 2011)

Outil de dépistage

- Apport faible de l' α -FP en combinaison à l'échographie de surveillance

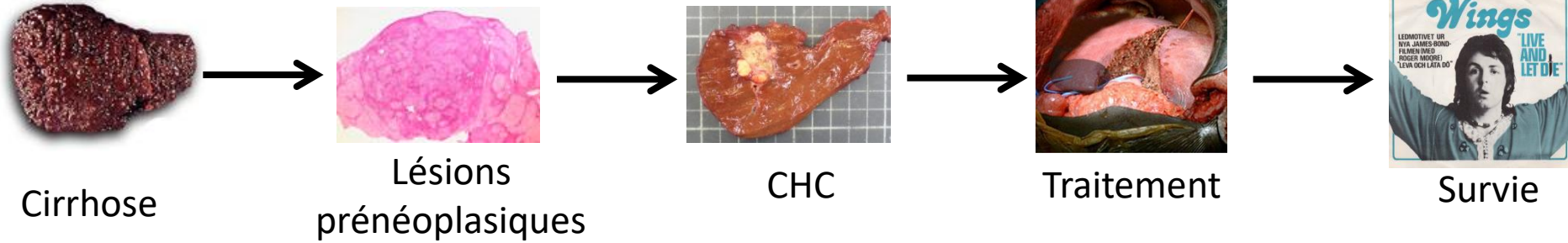


Accurate tumor biomarkers for early detection need to be developed. Data available with tested biomarkers (i.e. AFP, AFP-L3 and DCP) show that these tests are suboptimal for routine clinical practice **(evidence 2D; recommendation 2B)**

EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines on Hepatocellular Carcinoma - 2012

- Discussion:
 - Rôle du delta-AFP?
 - Rôle de l'AFP chez les sujets avec US difficile (obésité)?

Mutation promoteur TERT



Identification de biomarqueurs

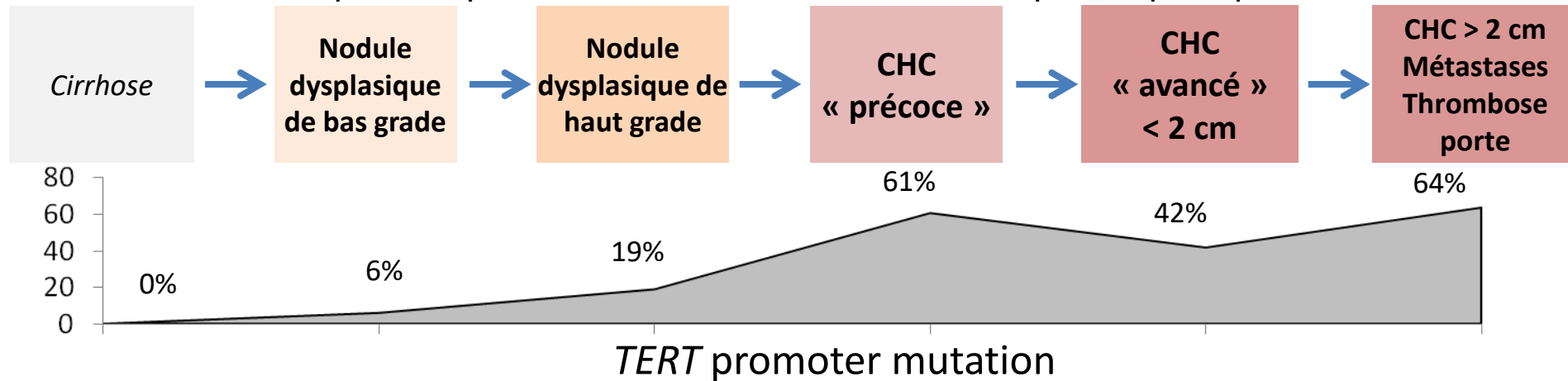
Identification de facteurs de risque

Diagnostic

Pronostic

Prédiction de la réponse au traitement

Les mutations du promoteur de *TERT* (codant pour la telomerase) sont les altérations génétiques les plus fréquentes dans les CHC et les lésions prénéoplasiques



Small Hepatocellular nodules (<2 cm) Pathological Diagnosis

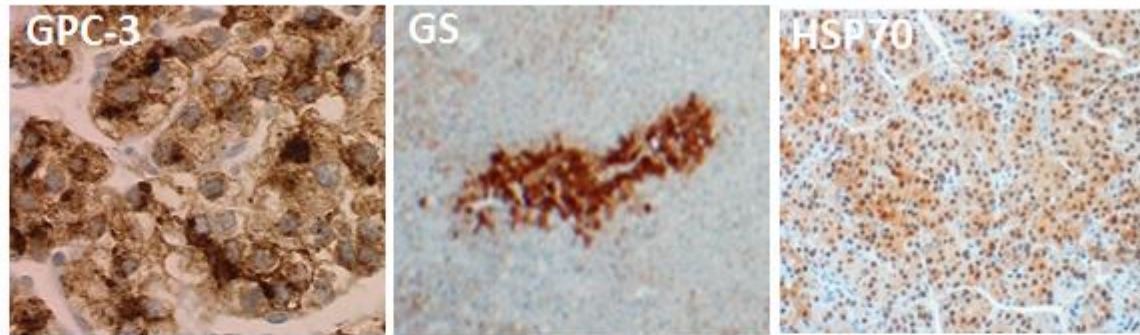
Morphologic features

Nuclear atypia^a
 Cell crowding^b
 Thickness of plates^b
 Pseudoglands
 Fatty changes
 Retention of portal tracts
 Unpaired artery
 Stromal invasion
 Reticulin framework
 CD34 + vessels

Di Tommaso LJ Hepatol 2007

60 nodules < 2 cm, US

Immunophenotypical features

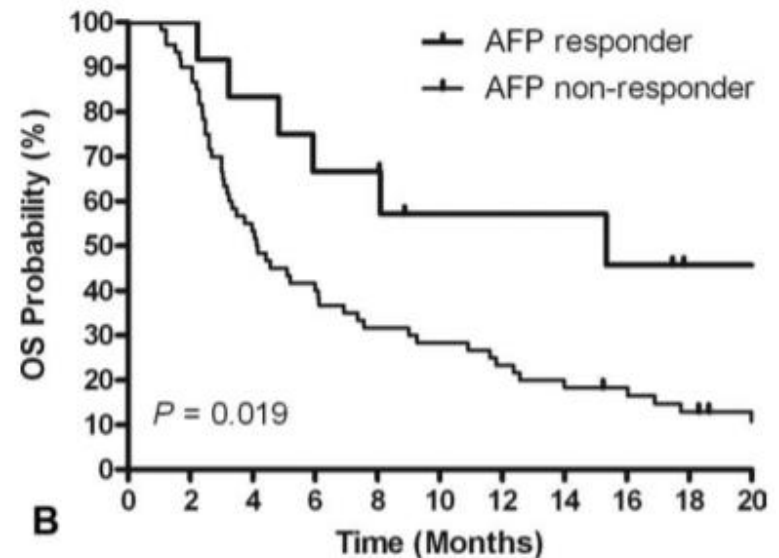
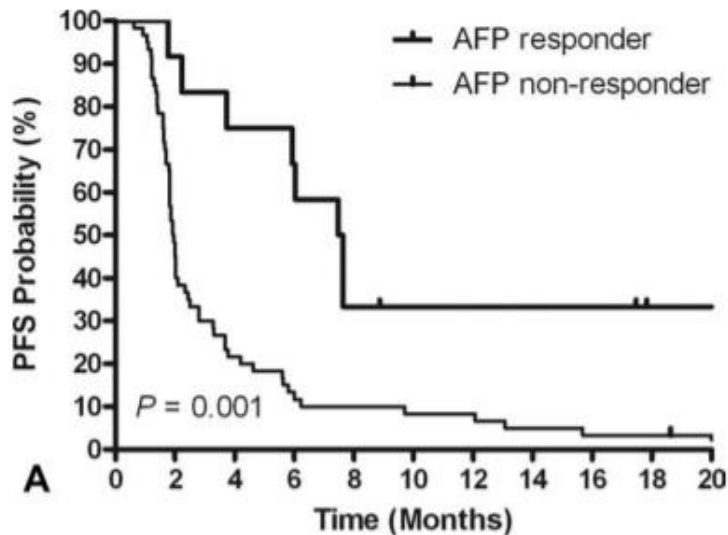


| Dg eHCC | ≥ 1 marker + | ≥ 2 markers + | 3 markers + |
|--------------------|--------------|------------------------------------|-------------|
| <u>Sensitivity</u> | 91.2 % | 49.1 % | 19.3 % |
| <u>Specificity</u> | 78 % | 100 % | 100 % |
| | | Di Tommaso LJ <u>Hepato</u> l 2009 | |
| <u>Sensitivity</u> | 80% | 60 % | 25 % |
| <u>Specificity</u> | 70 % | 100 % | 100 % |

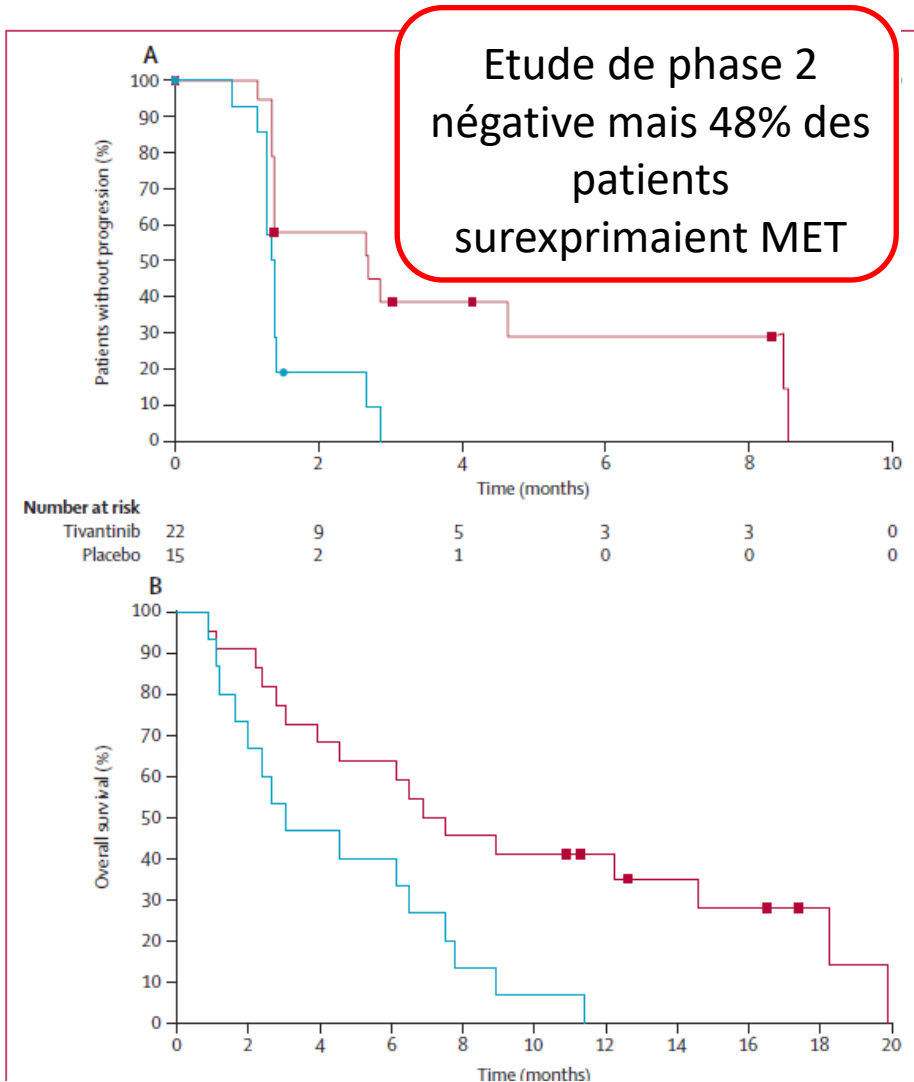
Tremosini S Gut 2012

Biomarqueur prédictif: Sorafenib et AFP

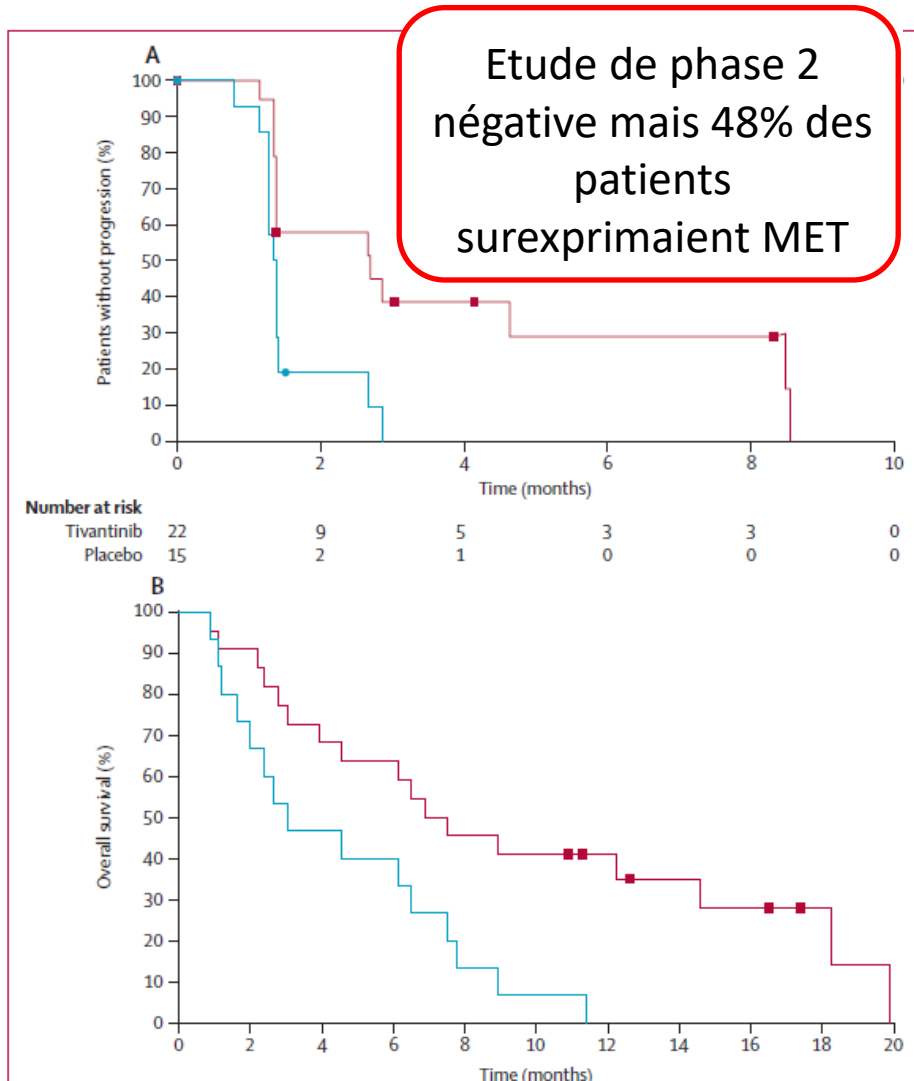
- 72 patients
- Diminution $\geq 20\%$ taux d'AFP dans les 2-4 semaines
 - Meilleure réponse / stabilité tumorale
 - Meilleur pronostic



Biomarqueur prédictif: Tivantinib et MET



Biomarqueur prédictif: Tivantinib et MET



- Etude de phase III, 340 patients
- Sorafenib +/- tivantinib chez patient ayant CHC avancé surexprimant MET

→ Mais étude négative sur la survie globale

Biomarqueur prédictif pour les checkpoints inhibiteurs

- 956 patients
- Analyse de l'expression des gènes des cellules inflammatoires de CHC
- 25% des CHC avaient des biomarqueurs de réponse à l'inflammation:
 - Expression élevée de PD-L1 , PD1 (program cell death)
 - Marqueurs d'activité cytolytique
 - Moins d'aberrations chromosomiques
 - 2 sous-groupes: réponse immune maintenue ou « épuisée » (TGFB)

Expression de PD-L1 dans le CHC

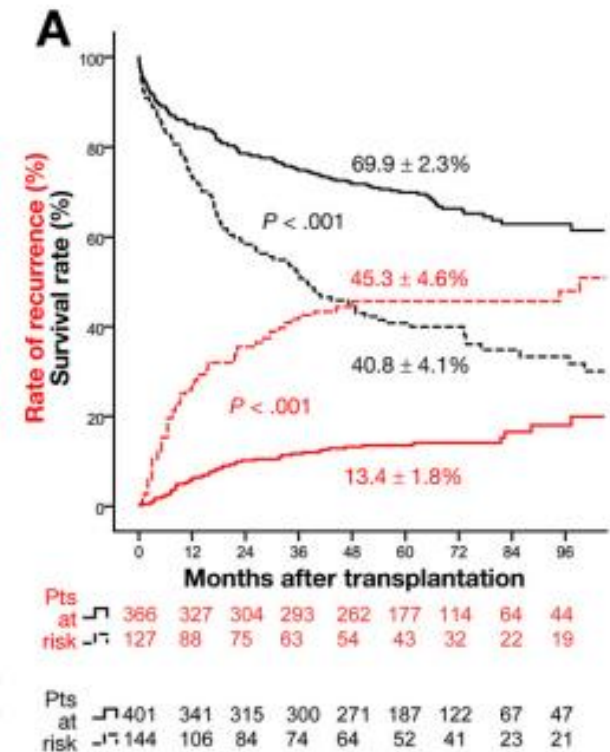
- PD-L1 significativement associé à des marqueurs de mauvais pronostic:
 - Taux d'AFP élevé $p=0,038$
 - Nodules satellites $p<0,001$
 - Envahissement macrovasculaire $p<0,001$
 - Tumeurs peu différenciés $p<0,001$
- Réponse des traitements d'immunothérapie en fonction de l'expression immunohistochimique?

Récidive de CHC

- Le modèle AFP, exemple d'implémentation clinique efficace des biomarqueurs

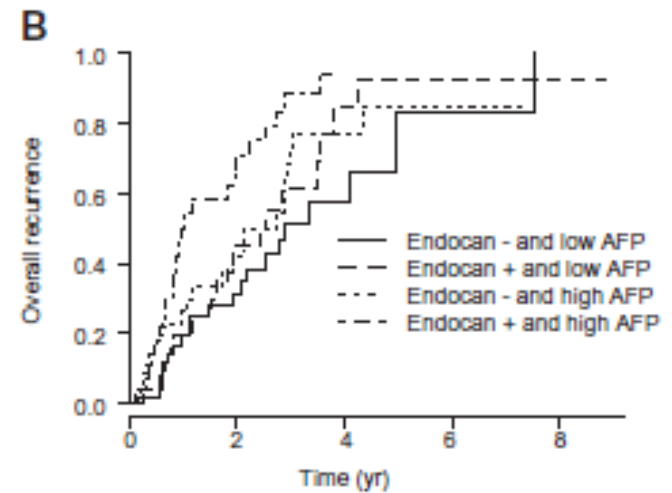
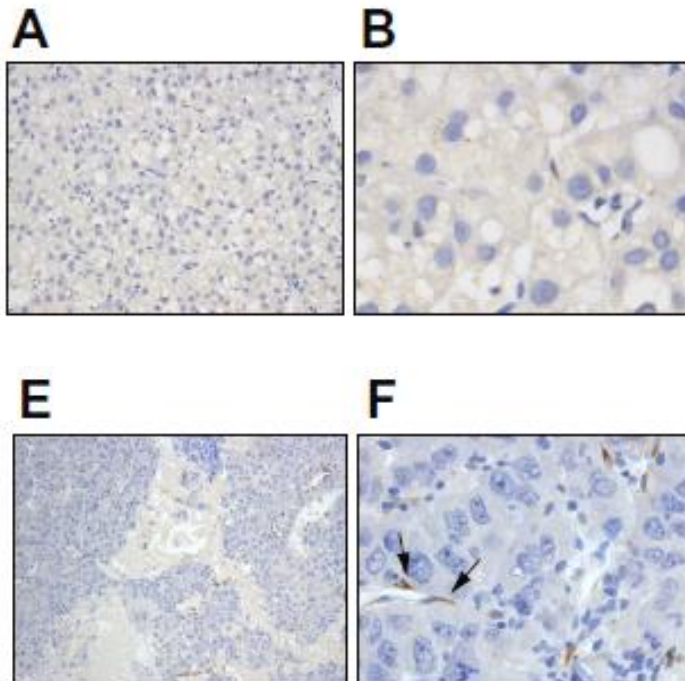
Table 1. The AFP Model: Independent Predictors of Tumor Recurrence Post-transplant in the Training Cohort Based on Multivariate Analysis (n = 492)

| Variables | β coefficient | Hazard ratio | 95% CI | P |
|------------------------------------|---------------------|--------------|-----------|-------|
| Largest diameter, cm | | | | |
| ≤ 3 | 0 | 1 | | |
| 3-6 | 0.272 | 1.31 | 0.84-2.04 | .229 |
| >6 | 1.347 | 3.84 | 2.23-6.62 | <.001 |
| Number of nodules | | | | |
| 1-3 | 0 | 1 | | |
| ≥ 4 | 0.696 | 2.01 | 1.15-3.50 | .014 |
| Log₁₀ AFP, ng/mL | | | | |
| ≤ 2 | 0 | 1 | | |
| 2-3 | 0.668 | 1.95 | 1.21-3.15 | .006 |
| >3 | 0.945 | 2.57 | 1.55-4.28 | <.001 |



Récidive de CHC

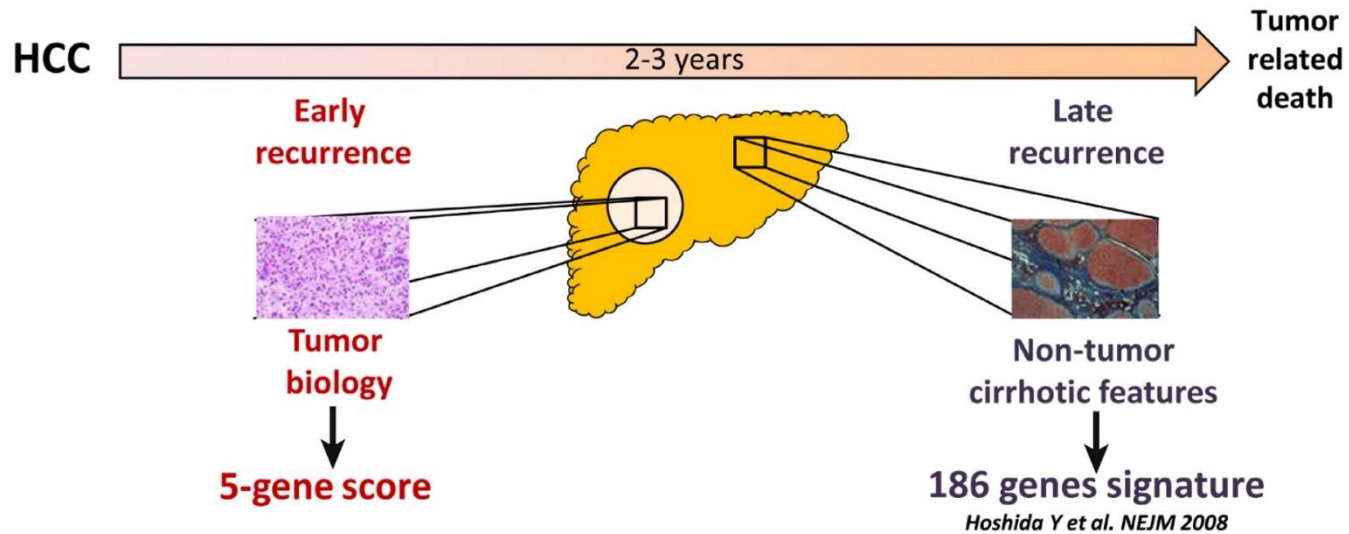
- Biomarqueurs tissulaires : exemple de l'endocan (ESM-1)
- CHC avant traitement par RF (n=150)
- Discussion: importance de l'histologie ++



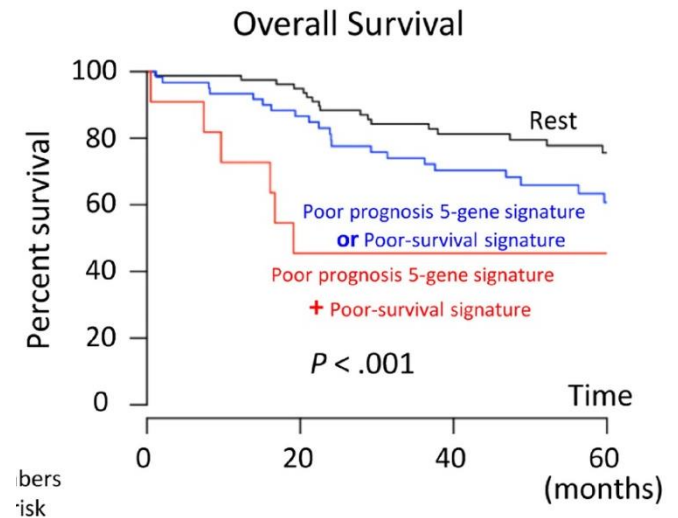
Patients at risk

| | | | | | |
|------------------------|----|----|---|---|---|
| Endocan + and high AFP | 28 | 8 | 0 | 0 | 0 |
| Endocan - and high AFP | 36 | 14 | 3 | 1 | 0 |
| Endocan + and low AFP | 27 | 11 | 2 | 1 | 1 |
| Endocan - and low AFP | 52 | 20 | 5 | 1 | 0 |

Récidive de CHC



- Intérêt de combiner les informations issues du tissu tumoral et du foie adjacent non tumoral



Conclusions

- Apport prometteur des biomarqueurs dans la stratification du risque de CHC incident du fait des limites cliniques actuelles
- Peu / pas de biomarqueurs en utilisation de routine pour l'instant (AFP?)
- Importance de la biopsie des CHC pour la recherche
- Rôle pour l'instant mal défini des biomarqueurs futurs (ex: biopsie liquide)