

CHC sur NASH

Facteurs pronostiques et prise en charge
thérapeutique

M Benazzouz
Rabat



Objectifs

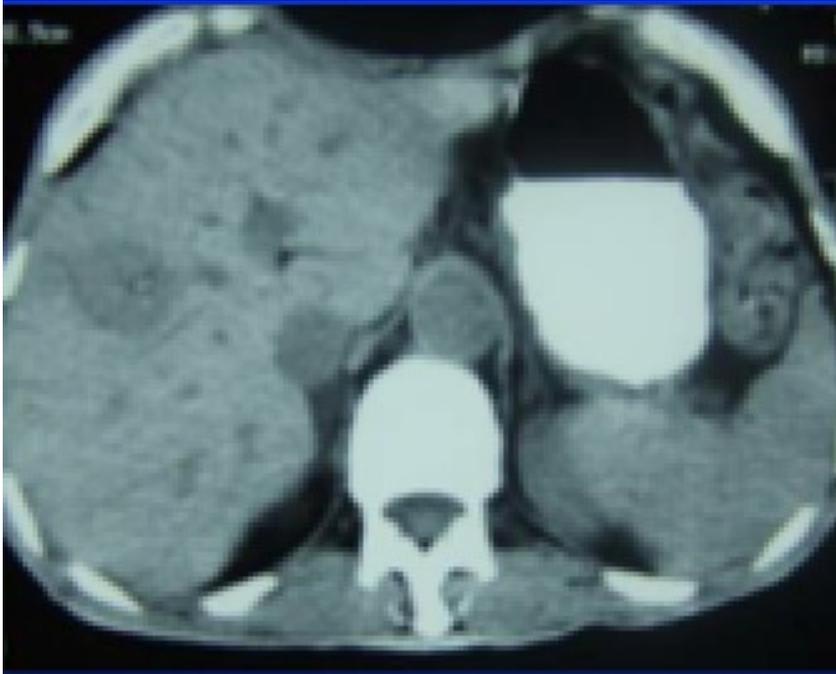
- Préciser les indications thérapeutiques si CHC sur NASH et discuter l'utilisation du BCLC dans ce contexte
- Identifier les facteurs pronostiques en fonction des différentes modalités thérapeutiques
- Rapporter les résultats en matière de morbidité et de survie comparés au CHC d'autres causes

Cas clinique

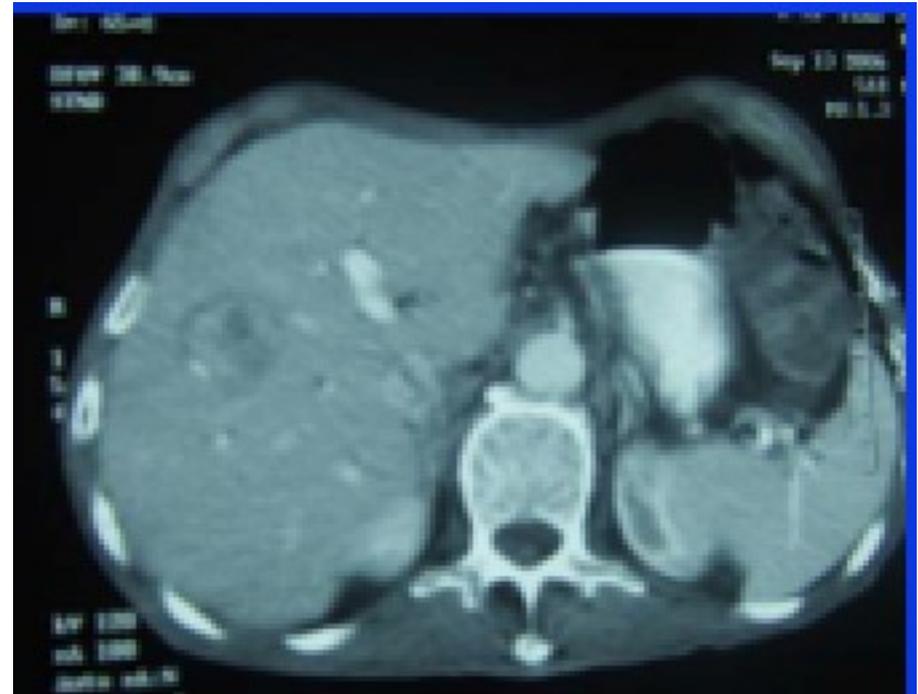
- R .H ,65 ans, diabétique type 2
- IMC 37
- Pas de dyslipidémie
- Cirrhose sur NASH
- HTP avec varices grade 2 mis sous BB
- Echo : nodule de 27 mm seg VI
- Plq : 89 000 /ml
- Bilirubine normale Tses : N
- AFP : N
- Child A /MELD 9
- OMS: 0
- BCLC A

Cas clinique 1

TDM



aspect typique de CHC
Sans extension extra hépatique

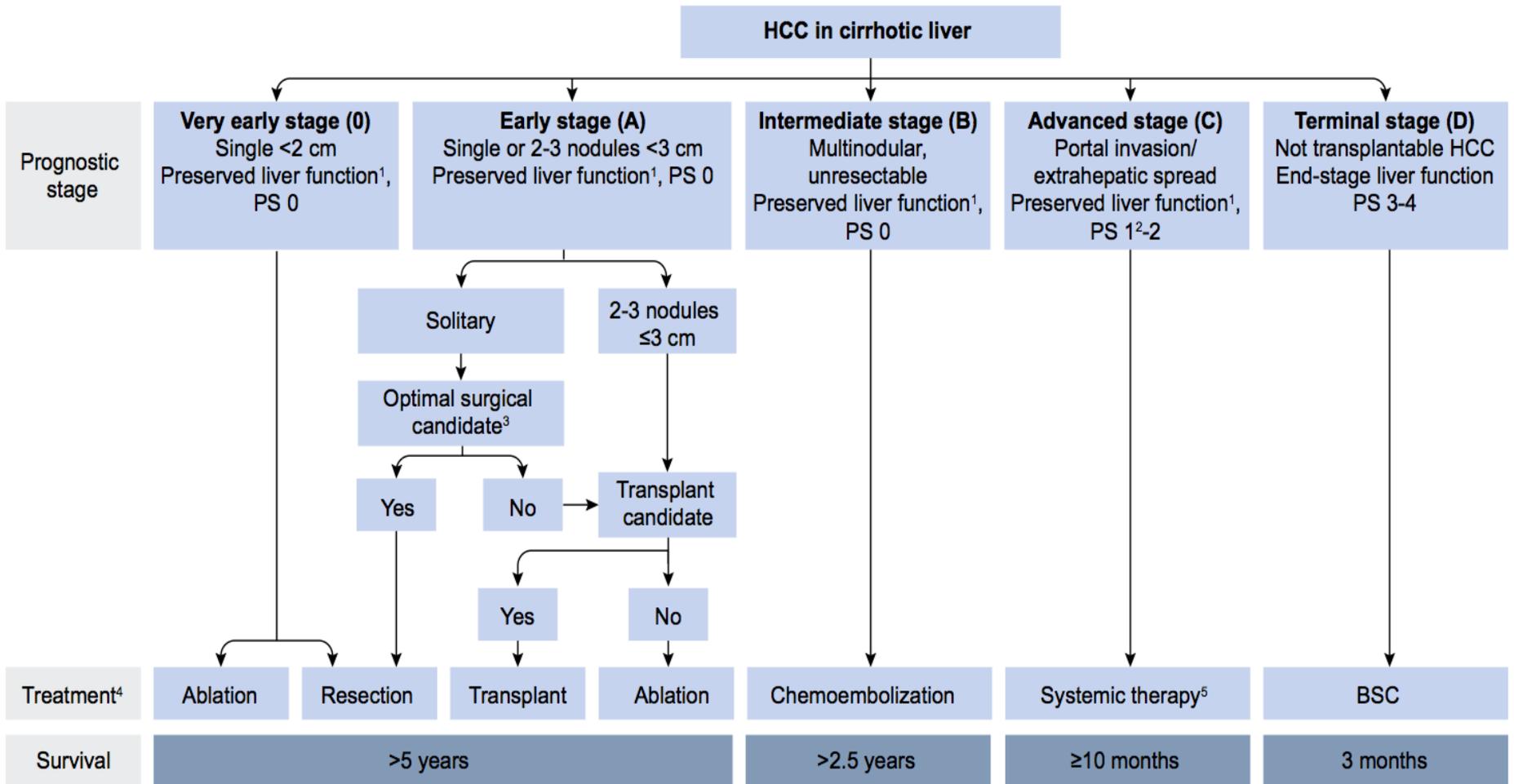


Cas clinique

- La classification BCLC est –elle adaptée pour les patients avec CHC sur NASH??
 - Oui
 - Non

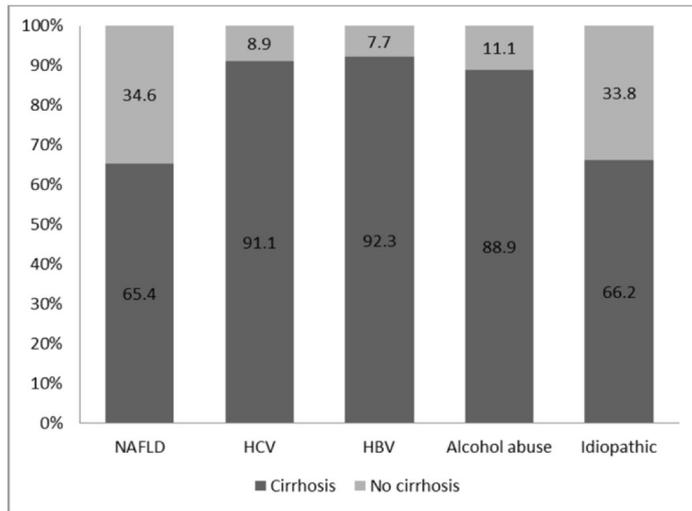
Classification BCLC

stratégie thérapeutique



CHC sur stéatose/SM

Stade au moment du diagnostic selon BCLC et possibilités thérapeutique
1500 CHC d'étiologies variées , 8 % stéatose /SM



Comorbidités associées si CHC sur stéatose

- 95% avec HTA vs 70 % si HCV
- 89% avec diabète vs 33 % si HCV

	Mittal et al
BCLC A	Stéatose 5.8 % HCV 15.7 %
BCLC C ou D	Stéatose 19.2 % HCV 16.1 %

• Traitement curatif

- 10.8% si CHC sur stéatose
- 21,9 % Si CHC sur HCV

• Traitement symptomatique

- Si Stéatose : 77.5 %
- Si HCV : 61.5 %

CHC sur stéatose/SM

Stade au moment du diagnostic selon BCLC et possibilités thérapeutique

145 CHC/stéatose vs 611 CHC/HCV

CHC /Stéatose :50 % sans cirrhose avec tumeur plus large

Stage 0	0	68 (11.1%)	<0.0001
Stage A	62 (42.8%)	256 (42.9%)	0.925
Stage B	28 (19.3%)	89 (14.6%)	0.201
Stage C	48 (33.1%)	146 (23.9%)	0.033
Stage D	3 (2.1%)	30 (4.9%)	0.174

Variable	HCC on NAFLD (n = 145)	HCC on HCV (n = 611)	P
Treatment			
Liver transplantation	1 (0.7%)	10 (1.6%)	0.700
Surgical resection	28 (19.3%)	65 (10.6%)	0.002
PEI	2 (1.4%)	57 (9.3 %)	0.002
Thermal ablation*	35 (24.1%)	169 (27.6%)	0.915
TACE [†]	37 (25.5%)	182 (29.8%)	0.606
Sorafenib	4 (2.8%)	53 (8.7%)	0.028
<u>BSC or trials[‡]</u>	<u>38 (26.2%)</u>	<u>75 (12.3%)</u>	<u><0.0001</u>

Traitement Curatif :pas de différence 45.5% versus 49.1%

Hepatocellular Carcinoma Management in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients

Applicability of the BCLC Staging System

Luciana Kikuchi, MD, Claudia P. Oliveira, MD, PhD,**

- Le BCLC est applicable dans la majorité des cas
- Le changement de stratégie a concerné surtout le stade **BCLC C** : patients avec Child A avec envahissement portal segmentaire ayant pu bénéficier d'un Tx curatif
- 2 patients **BCLC B**, sans cirrhose ont eu une résection
- Chez les patients non cirrhotiques souvent indication de la résection

Cas clinique

Quel traitement ?

- Résection
- Transplantation
- Alcoolisation
- Radiofréquence

67 ans
IMC 37 + Diabétique
Cirrhose + HTPS
Child A /MELD 9
OMS: 0
BCLC A



Éléments de mauvais pronostic dans la prise en charge thérapeutique du CHC sur NASH

- Age avancé
- Tumeur plus large
- Comorbidités associées
- Difficultés dans le Tx locorégionale
 - Difficultés de détection à l'écho
 - Athérosclérose des axes Vx périphériques
- difficultés de la prise en charge chirurgicale
 - Risque infectieux
 - décompensation métabolique
 - Risque de complications CVx

Éléments de bon pronostic dans la prise en charge thérapeutique du CHC sur NASH

- Fonction hépatique souvent préservée
- Faible prévalence de cirrhose
- Possibilités de résection curative plus grande que CHC sur hépatopathie virale

19 % à 43 % si CHC sur stéatose/NASH que sur hépatite C (11-13 %).

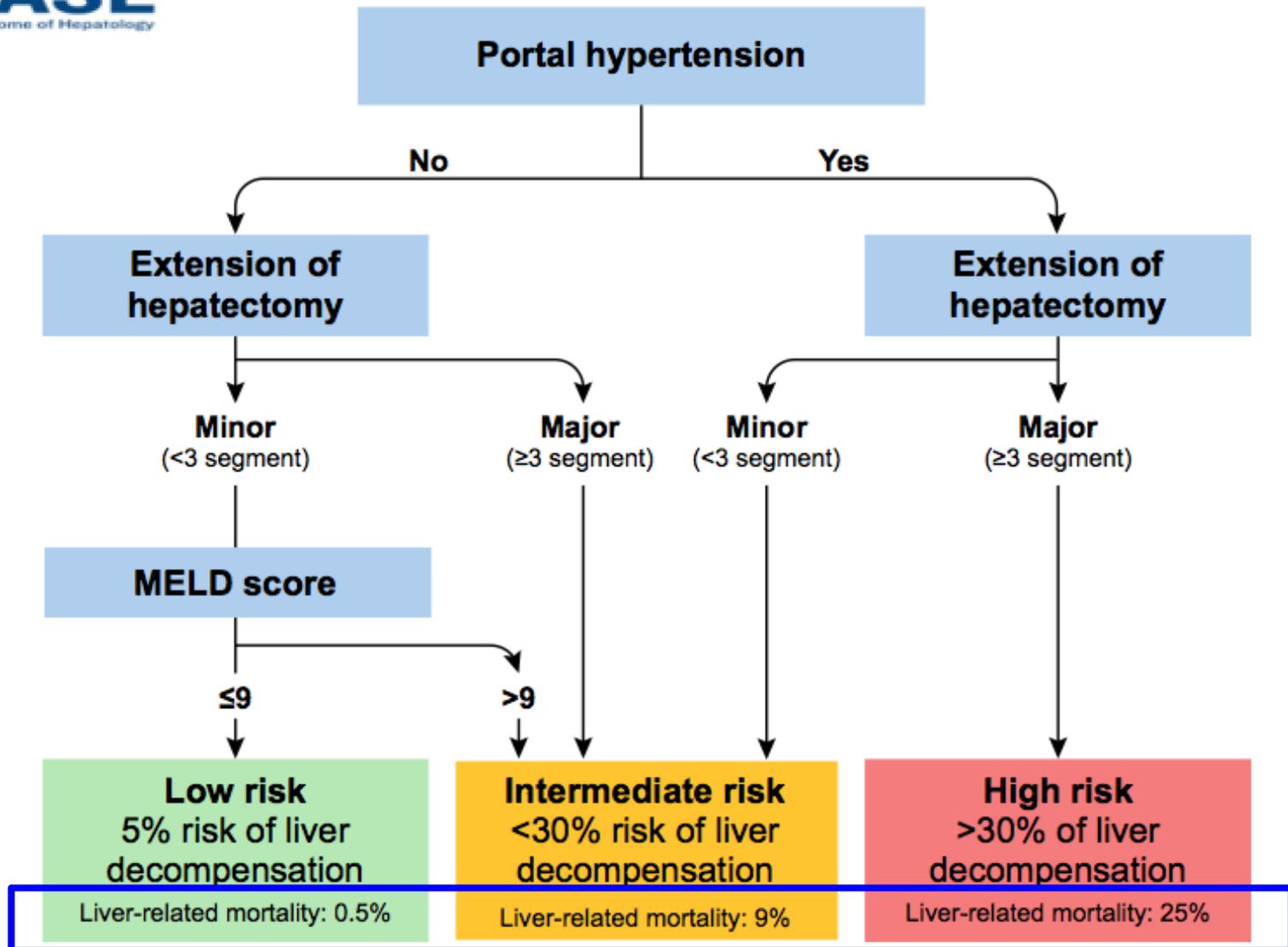


Resection hépatique

La **resection** et la **transplantation** sont la première option si CHC précoce

- Ceci pourra être étendu aux autres stades après downstaging

Recommandations	Niveau de preuve	Grade de la recommandation
Indications fonction de : <ul style="list-style-type: none">• Fonction hépatique• Hypertension portale• Etendu de l' hépatectomie et du volume hépatique restant• Etat général• co-morbidités associées	elevé	fort
mortalité peri-resection <3%	elevé	fort



En l'absence de cirrhose la sévérité de la NASH et la taille tumorale sont des facteurs pronostiques importants

Si résection

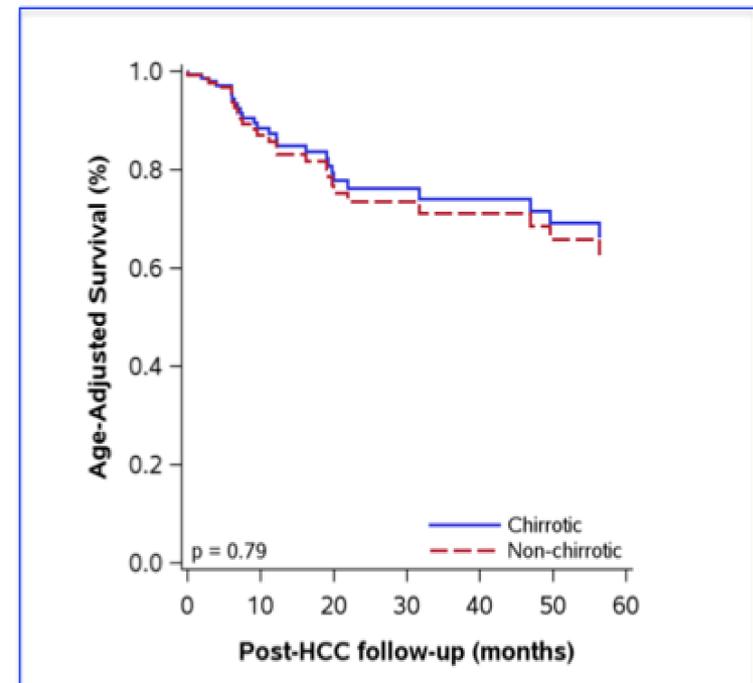
Si fibrose sévère avec NAS élevé :

- mortalité 18% vs 0%
- complications lié au foie : 32% vs 4%
- Complications cardiorespiratoires : 37% vs 13%

Facteur de risque de complications majeurs NAS > 2

Cauchy F Br J Surg 2013

	T>5cm	résection	TH	Récidive tumorale
Absence cirrhose	77 %	66%	0	86%
cirrhose	10.6 %	17%	72%	14 %



M Bashar, Hepato int 2015

Evaluation préopératoire adaptée

- Si résection majeure tenir compte de la sévérité de la stéatohépatite
- Le volume du foie restant doit être plus important que si foie sain
- Considérer l'embolisation portale si besoin
- Tenir compte aussi de l'âge, des comorbidités associés et l'état pro-inflammatoire du à l'IR dans l'évaluation preop

Résection hépatique si CHC sur NASH

- Facteurs de morbidités sévère
 - Cirrhose
 - Hépatectomie majeure
 - MELD >8
- Comparé à la résection sur foie sain la résection du CHC sur SM est associée :
 - morbidité plus élevée (44%),
 - morbidité sévère plus élevée (20%)
 - IHC plus élevée (13%)

Comparing clinical presentations, treatments and outcomes of hepatocellular carcinoma due to hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease

Nwe Ni Than^{1,2}, Anwar Ghazanfar³, James Hodson¹, Nadeem Tehami^{1,2},

	Valid n	HCV (n = 275)	NAFLD (n = 212)	P-value
Radio frequency ablation (RFA)	487	42 (15.4%)	29 (13.7%)	0.698
Trans arterial chemo-embolization (TACE)	487	78 (28.4%)	87 (41.0%)	0.004*
Liver resection	487	8 (2.9%)	9 (4.2%)	0.463
Percutaneous ethanol Injection (PEI)	487	9 (3.3%)	4 (1.9%)	0.407
Sorafenib therapy	487	15 (5.5%)	15 (7.1%)	0.569
Liver transplantation rates over 14 years follow up	487	80 (29.1%)	21 (9.9%)	<0.001
Liver transplantation by 5 years ^a	487	56.3%	16.8%	<0.001 ^{*a}

TH dans la prise en charge du CHC

■ Niveau de preuve ■ Grade de la recommandation

Recommandations

TH : Tx de choix si critères de milan et CHC non resecable

elevé

fort

Si hors critères milan : downstaging dans le cadre de protocole

Moderé

faible

EASL 2018

Score Alpha-fœtoprotéine		
Paramètre	Classe	Score
Taille	≤ 3cm	0
	3-6 cm	1
	> 6 cm	4
Nombre de nodules	≤ 3	0
	> 4	2
AFP (ng/ml)	≤ 100	0
	100-1 000	2
	> 1 000	3

Le score AFP doit être ≤ 2 pour que le patient soit éligible pour une greffe conventionnelle

CHC sur NASH et TH

- Les contraintes

- Age avancé
- Tumeur plus large
- Comorbidités associées
- Temps d'attente plus long
- Le nombre TH pour CHC sur stéatose/NASH s'est multiplié par 4 entre 2002 et 2012 aux USA

- Evolution post TH

- Risque élevé de complications CVx
- Risque élevé d'infection
- Mais risque moindre de la perte de fonction du greffon
- Risque moindre de récurrence tumorale

Wong RJ ,Hepatology 2014

Wong RJ ,Gastroenterology 2011

M Bashar ,hepato int 2015

R Younes , Journal of Hepatolog

Cas clinique 1

TDM après RF



Recommendations

■ Level of evidence

■ Grade of recommendation

La radiofréquence est le Tx standard pour un CHC BCLC-0 et A non candidat à la chirurgie*

elevé

fort

Si **CHC BCLC-0** la **radiofréquence** dans des localisations **favorable peut être le tx de première line** même si patient candidat à la chirurgie

Modéré

fort

EASL 2018

*la thermoablation si CHC 2-3 cm est une alternative à la chirurgie fonction de la localisation, l'état du foie et du patient (comorbidités)

Question

- Les patients ,avec CHC sur NASH traité de manière curative, ont une survie meilleure que les patient avec CHC sur HVC ayant eu le même traitement
 - Oui
 - Non
 - Je ne sais pas

Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) with Hepatocellular Carcinoma (HCC) in the United States From 2004 to 2009

Zobair M. Younossi,^{1,2,3} Munkhzul Otgonsuren,³ Linda Henry,³ Chapy Venkatesan,² Alita Mishra,¹
Madeline Erario,² and Sharon Hunt¹

CHC sur stéatose/stéatohépatite

- Plus âgés
- Pas de dépistage
- Tumeur à un stade plus avancé
- Plus de maladie CVx associées
- Moins de possibilités d'être transplanté.
- survie plus courte

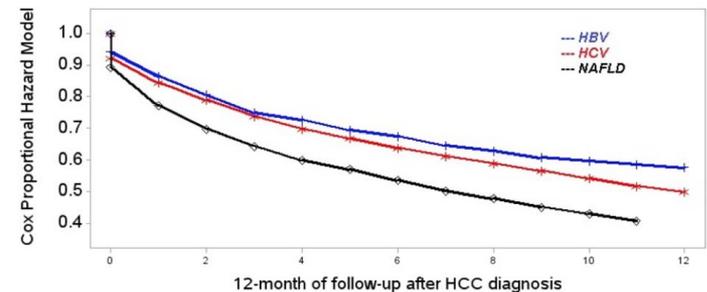
4,929 CHC
14,1 % / NASH

Risque de mortalité à un an :

- Facteur de mortalité : âge avancé, NASH, stade tumor

Atteinte rénale

- TH et tumeur localisée réduit ce risque



* Adjusted for age (years) at HCC diagnosis and tumor stage;
Source: SEER-Medicare, 2004 - 2009

Survie si CHC sur NASH vs autres causes

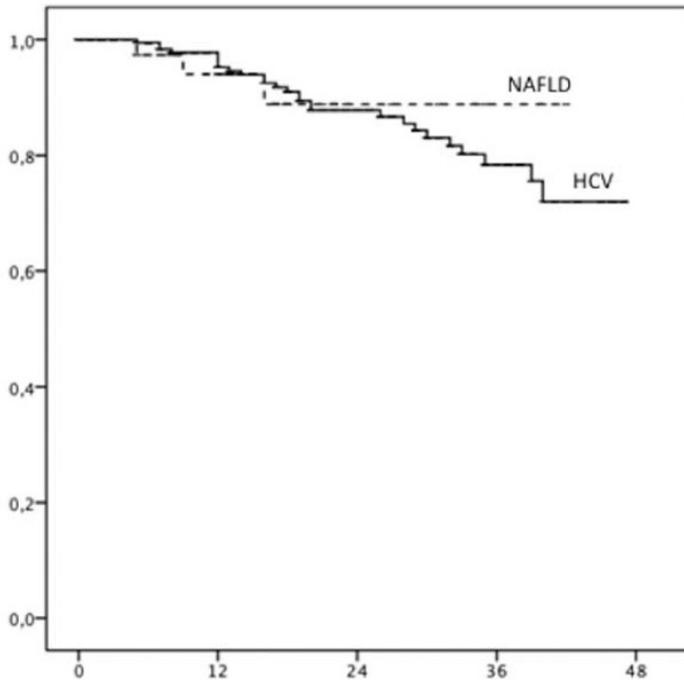
Better outcomes in patients with NAFLD: true or false?

	Patients	Features of hepatocellular carcinoma	Treatment	Overall survival	Recurrence-free survival
Mittal et al ⁸	1500 with HCC	Barcelona Clinic Liver Cancer staging system A: 65.8% for patients with NAFLD vs 15.7% for patients with HCV	Resection ablation, liver transplant, TACE, chemotherapy	46.7% for NAFLD vs 50.5% for HCV at 1 year	..
Wong et al ¹⁰	7631 with NAFLD, 21 620 with HCV, 12 338 with ALD, 7111 with HCV or ALD, or both	Not assessed	Liver transplant	1-year survival for ALD vs NAFLD OR 0.74 (95% CI 0.66-0.83, p<0.001); 1-year probability of liver transplant for HCV vs NAFLD OR 1.54 (95% CI 1.30-1.44, p<0.001)	..
Viganò et al ⁵³	96 with MS-HCC matched with 96 HCV-HCC; retrospective	No differences between patients with MS-HCC and HCV-HCC; number of nodules=1 (1-4); >1 nodule=10%; size >50 mm=50%	Resection	65.6% for MS vs 61.4% for HCV at 5 years; p=0.031	37% for MS vs 27.5% for HCV; p=0.07
Reddy et al ⁵⁴	52 with NAFLD vs 162 with HCV or ALD, or both; retrospective	No differences between NAFLD and HCV or ALD, or both; mean HCC number=1 (1-3); largest tumour diameter=3 cm (2.2-4.6); T3-4 stages=11-18%	Resection, ablation, and liver transplant	NAFLD vs HCV or ALD, or both; OR=0.509 (95% CI 0.291-0.888; p=0.018)	NAFLD>HCV or ALD, or both; p=0.303

**La morbidité, mortalité et survie sans récidence du CHC sur SM vs HCV ?
Réponse non encore définie avec précision**

*E. Degasperi, M. Colombo
Lancet Gastroenterol Hepatol 2016*

Clinical Patterns of Hepatocellular Carcinoma in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multicenter Prospective Study



Etude prospective italienne 2010-2012

- 145 CHC sur stéatose
- 611 CHC sur HCV
- Résection si CHC sur stéatose: 19%
- Résection si CHC sur HCV : 11%
- Même proportion des patients avec Tx curatif
- **Même survie globale**

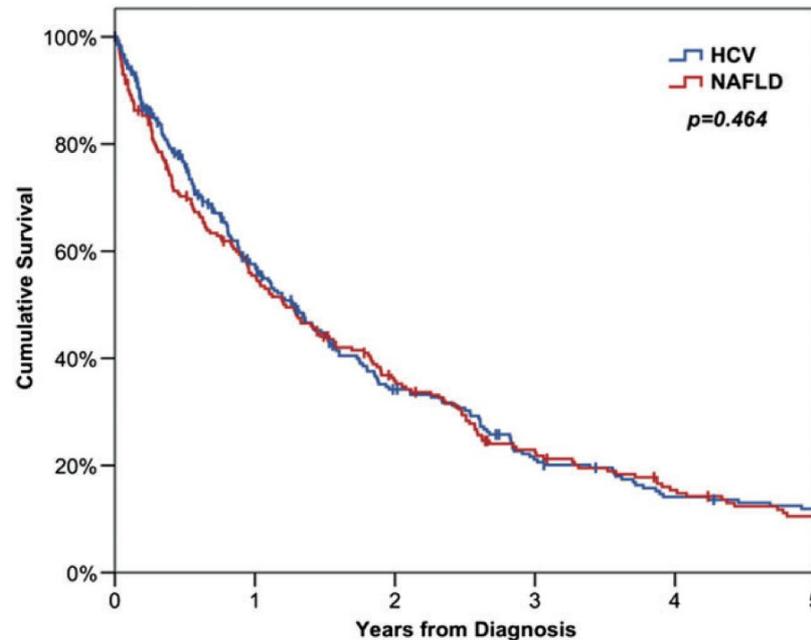
CHC répondant aux critères de Milan et traités de manière curative

Pas de différence de survie

(**38.6 vx 41.0 mois**)

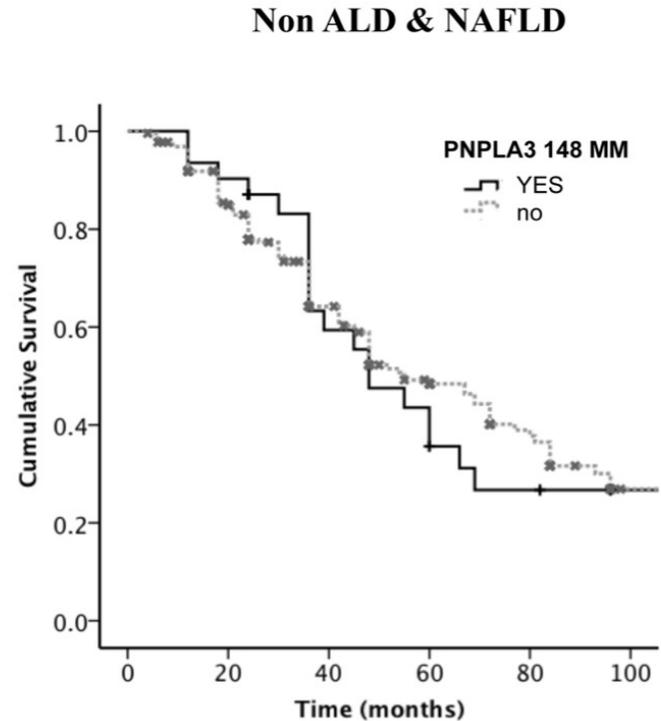
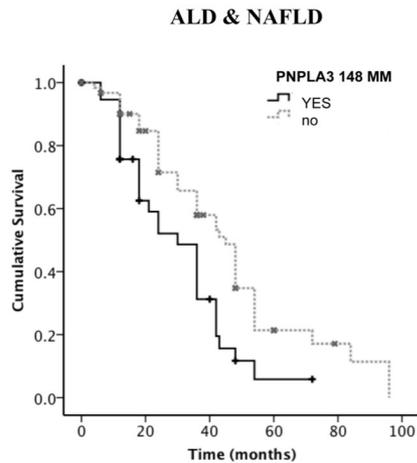
Comparing clinical presentations, treatments and outcomes of hepatocellular carcinoma due to hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease

Nwe Ni Than^{1,2}, Anwar Ghazanfar³, James Hodson¹, Nadeem Tehami^{1,2},



Patients selected for liver transplantation, 5-year survival rates in NAFLD were not significantly different from HCV-HCC (44 and 56% respectively, $P = 0.102$).

PNPLA3 I148M Polymorphism, Clinical Presentation, and Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma



La mutation PNPLA3 148M est associée à des formes diffuses avec survie réduite

Conclusions

- Le BCLC est une base mais doit être adapter au cas par cas
- Les facteurs pronostiques lors de la prise en charge thérapeutique :
 - **Terrain** : L'âge , Les comorbidités associés
 - **Tumeur** : taille ,Mutation PNPLA3
 - **Etat foie non tumoral** : La cirrhose , sévérité de la stéatohépatite et de la fibrose en l'absence de cirrhose
 - **Traitement** : Résection majeure
- La Survie globale est bonne après Traitement curatif et paraît similaire au CHC sur/HCV du même stade