Prise en charge non chirurgicale du carcinome hépatocellulaire (CHC)

Dr Sébastien NOVELLAS, St Laurent du Var

Dr Samy BOUSSOUKAYA, Grasse

Forum Hépatologie

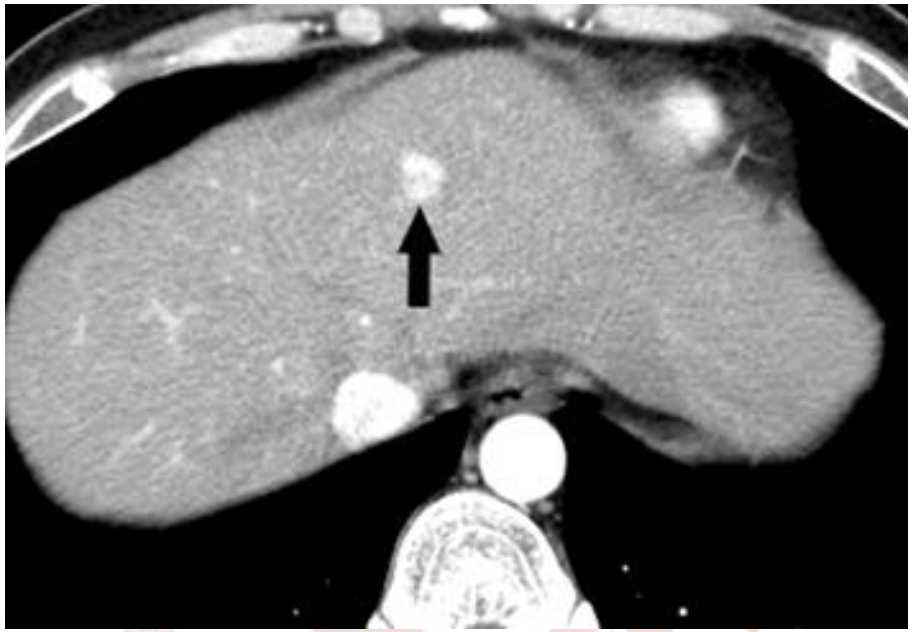
Vendredi 8 décembre 2017

Monsieur M. 69 ans

- **Antécédents**
  - Tabac stop en 2008 ; consommation déclarée actuelle de boissons alcoolisées 40g/j
  - Cocaïne occasionnelle en sniff (échange de matériel) entre 1980 et 1983
  - Diabète, 88kg pour 1,7m (IMC 30,4), tour de taille 105 cm
  - Cirrhose histologiquement prouvée en 2004
  - Hépatite C génotype 3 réponse virologique prolongée après à une bithérapie pégylée
- **Reprise de contact en 2016**
  - Bio : TP 57% plaquettes 85 000 BT 21µmol/L albumine 41g/L créatinine 67µmol/L
  - ASAT 1,5N ALAT 2,3N
  - Échographie foie droit très hétérogène ; nodule de 3 cm du foie droit ; pas d'ascite (visualisation partielle en raison du morphotype)

Résultats

Hypervasculaire artériel



Wash out portal

Résultats

2ème nodule pointe du VI

Au contact du colon

Critères de diagnostic du CHC (EASL)

- Biopsie hépatique pas indispensable au diagnostic **en cas de cirrhose** si **nodule hyperartériel avec lavage portal > 1-2 cm**
- Échographie de contraste pour la **caractérisation** pas pour la détection
- Ne pas oublier d'effectuer une imagerie thoracique
- Cas particulier des petits nodules

- Directives de pratique clinique de l'EASL-OERTC: Prise en charge du carcinome hépatocellulaire *Journal of Hepatology 2012*
- Colombo et al. *Liver International 2009*

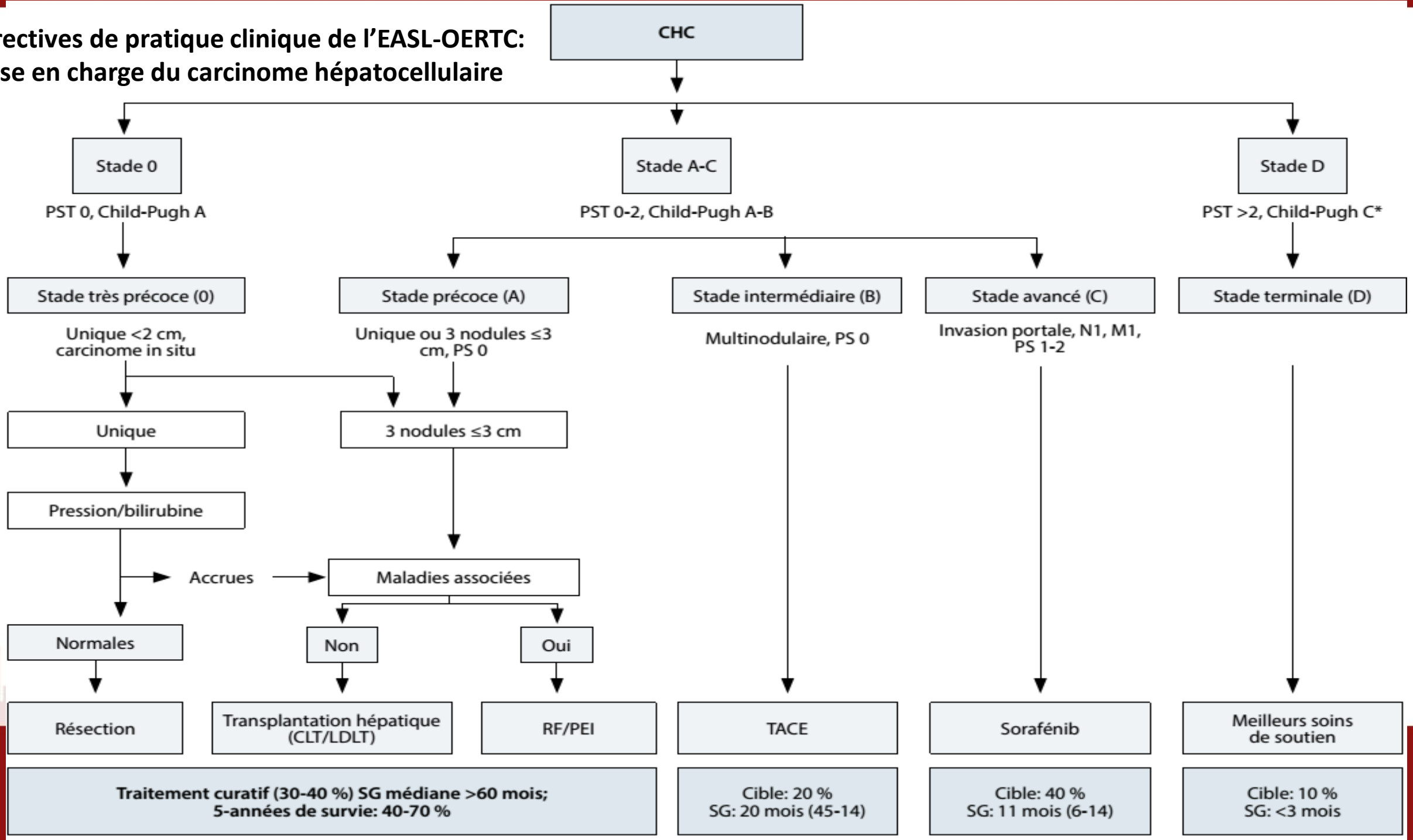
Que faites vous ?

- Chimioembolisation +/- destruction percutanée par radiofréquence
- Radiofréquence exclusive
- Résection chirurgicale
- Transplantation hépatique
- Traitement systémique
- Traitement symptomatique exclusif

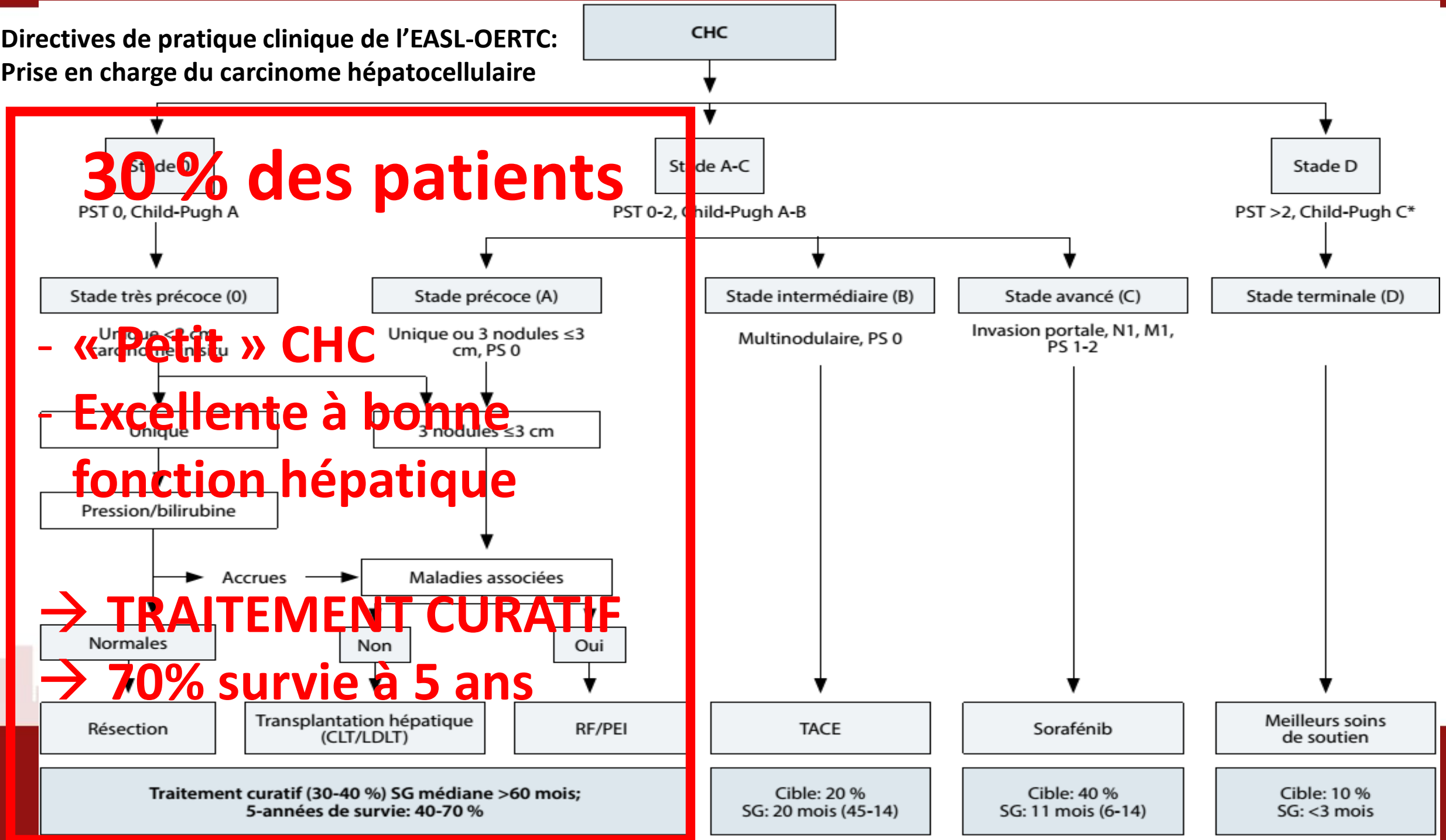
Que faites vous ?

- **Chimioembolisation +/- destruction percutanée par radiofréquence**
- **Radiofréquence exclusive**
- Résection chirurgicale
- Transplantation hépatique
- Traitement systémique
- Traitement symptomatique exclusif

Directives de pratique clinique de l'EASL-OERTC: Prise en charge du carcinome hépatocellulaire



Directives de pratique clinique de l'EASL-OERTC:
Prise en charge du carcinome hépatocellulaire

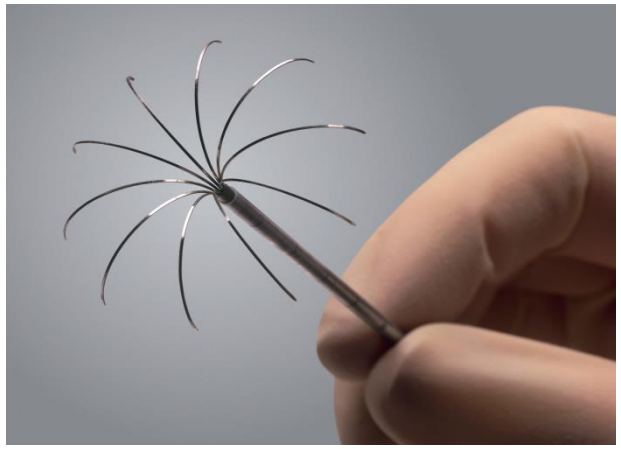


30 % des patients

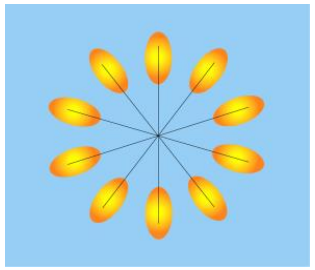
- **« Petit » CHC**
- **Excellente à bonne fonction hépatique**

→ TRAITEMENT CURATIF
→ 70% survie à 5 ans

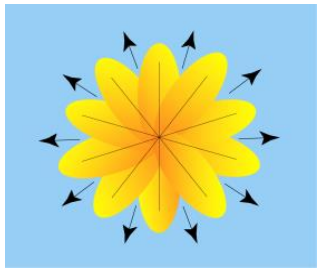
Radiofréquence

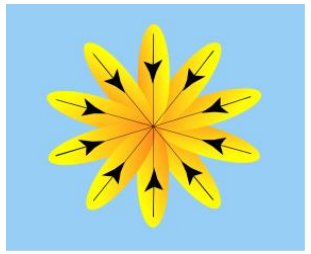


Développement

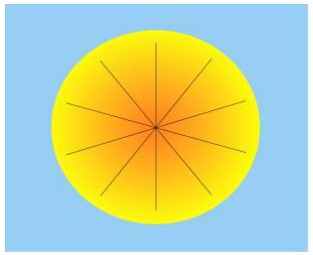


Expansion

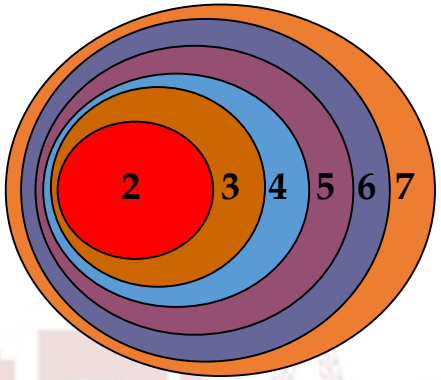




Progression



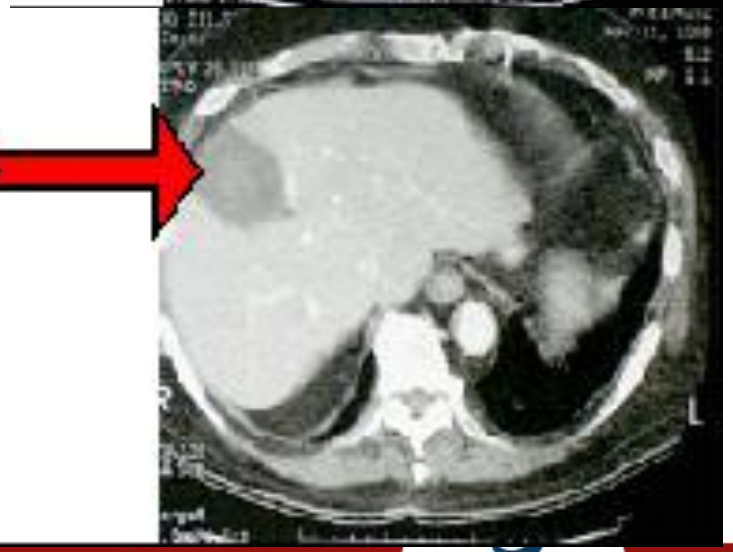
Achèvement



2 cm 105°C
3 cm 105 °C
4 cm 105°C
5 cm 105°C hold for 6 Minutes
6 cm 105°C hold for 6 Minutes
7 cm 105°C hold for 6 Minutes

AVANT

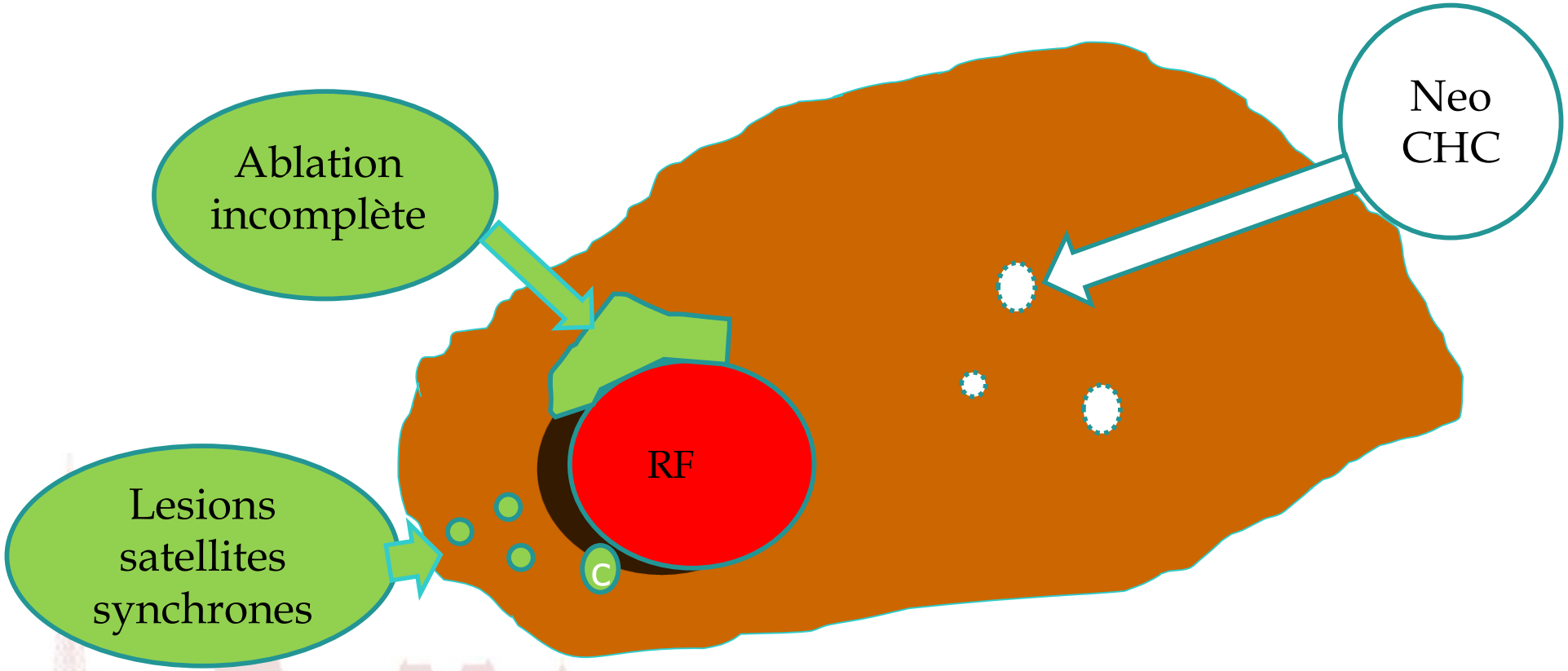
APRES



Radiofréquence

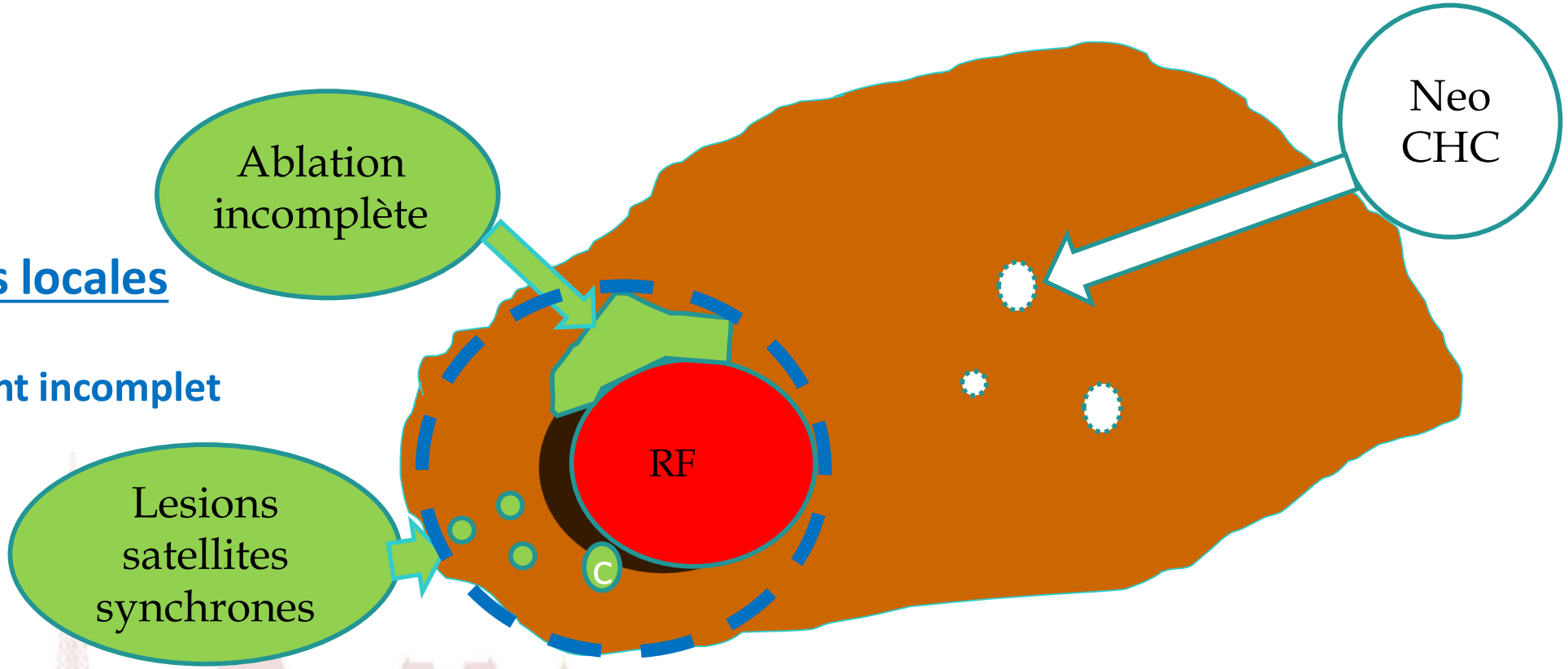
- Réponse complète **tumeurs < 3 cm > 90%**
- Mortalité : 0 – 0,3 %
- Morbidité : 10 – 15 %
- Survie 5 ans : 70%
- Survie sans récidive 5 ans: 30%

Évolution après traitement ablatif



Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ *et al.* Recommandations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma : an international consensus conference report. *Lancet Oncol 2012*

Évolution après traitement ablatif



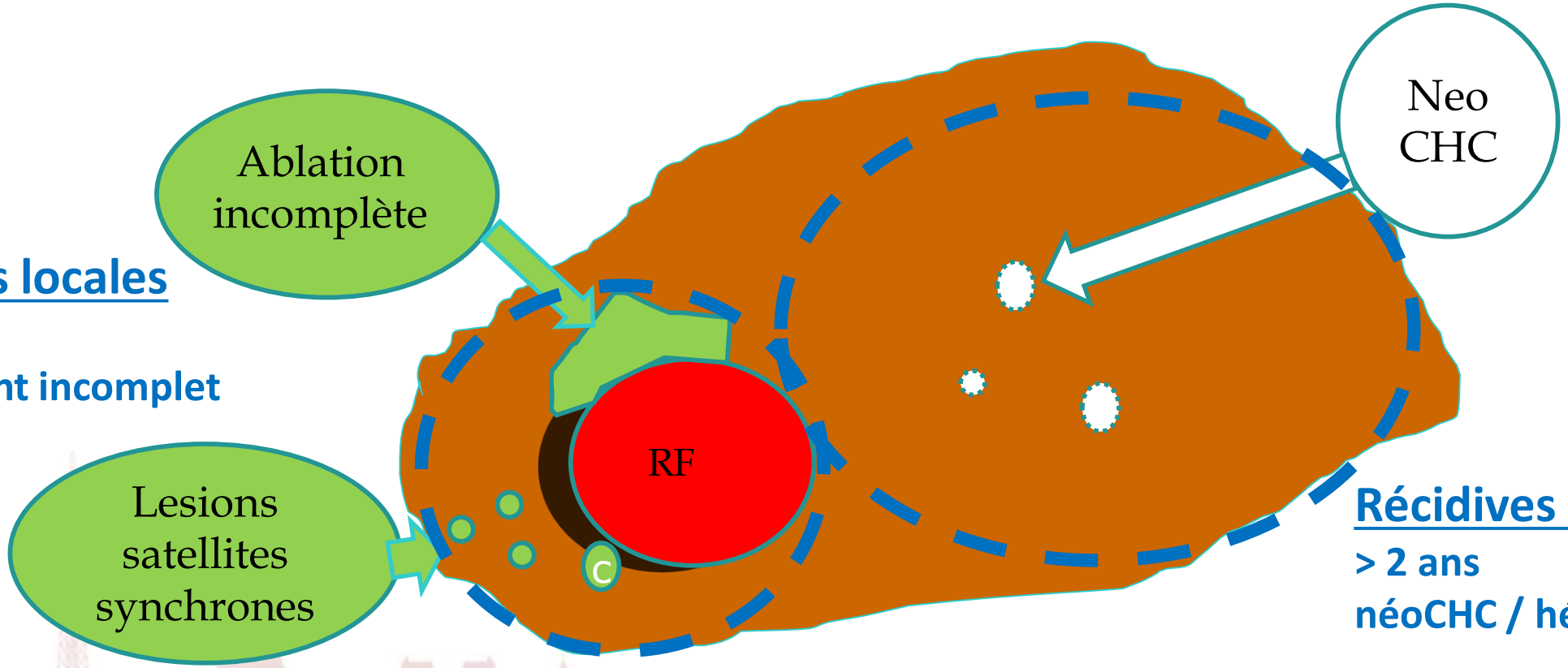
Récidives locales

< 2 ans

/ traitement incomplet

Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ *et al.* Recommandations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma : an international consensus conference report. *Lancet Oncol 2012*

Évolution après traitement ablatif



Récidives locales

< 2 ans

/ traitement incomplet

Récidives à distance

> 2 ans

néoCHC / hépatopathie

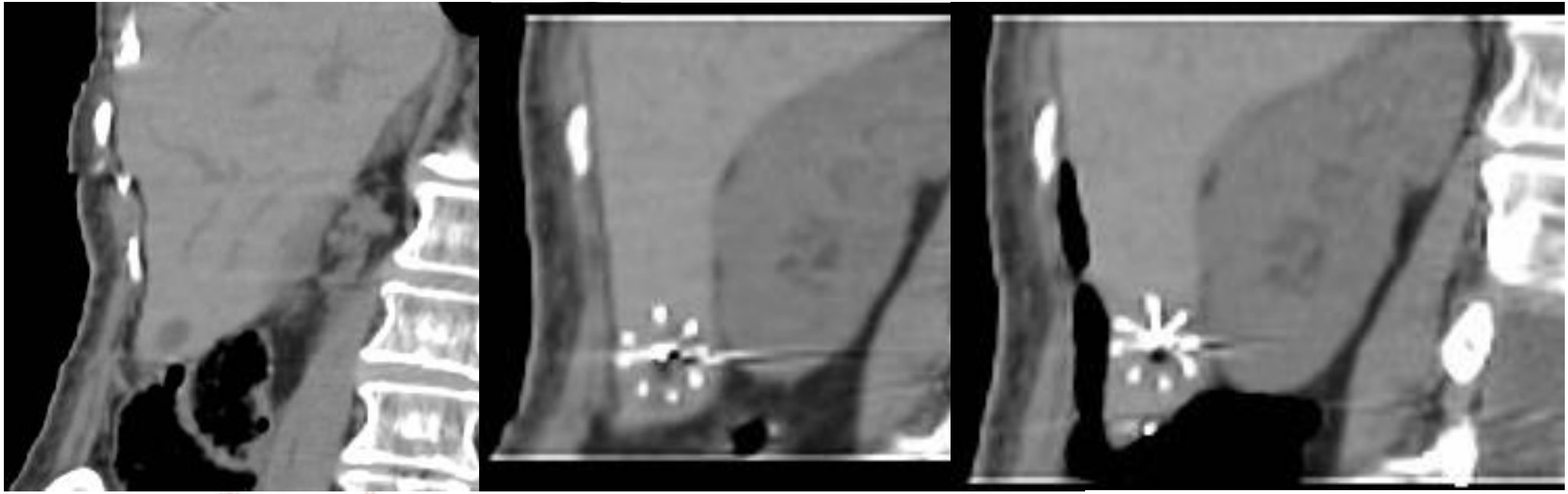
Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ *et al.* Recommandations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma : an international consensus conference report. *Lancet Oncol 2012*

Contre-indications de la Radiofréquence

- Tumeur **non visible** en échographie ou en scanner
- **Troubles de la coagulation** (TP < 50%, plaquettes < 50000)
- **Ascite**
- **Localisation :** tumeur sous capsulaire, à proximité de la veine porte (refroidissement par effet de flux ne permettant pas la destruction)
- Dilatation des voies biliaires, anastomose biliodigestive
- Critères de taille et de nombre de lésions (plutôt non indication)

Complications de la Radiofréquence hépatique

- **Suites habituelles :** douleurs (25%), fièvre pendant 2-3 jours
- **Septiques :** abcès, péritonite
- **Hémorragique :** hématome, hémopéritoine, hémobilie
- **Perforation organes creux :** gravité+++
- Fistule biliaire, pleurale
- Décompensation hépatique (rarement)
- …



lésion du VI proche du colon
→ Refoulement du tube digestif par air

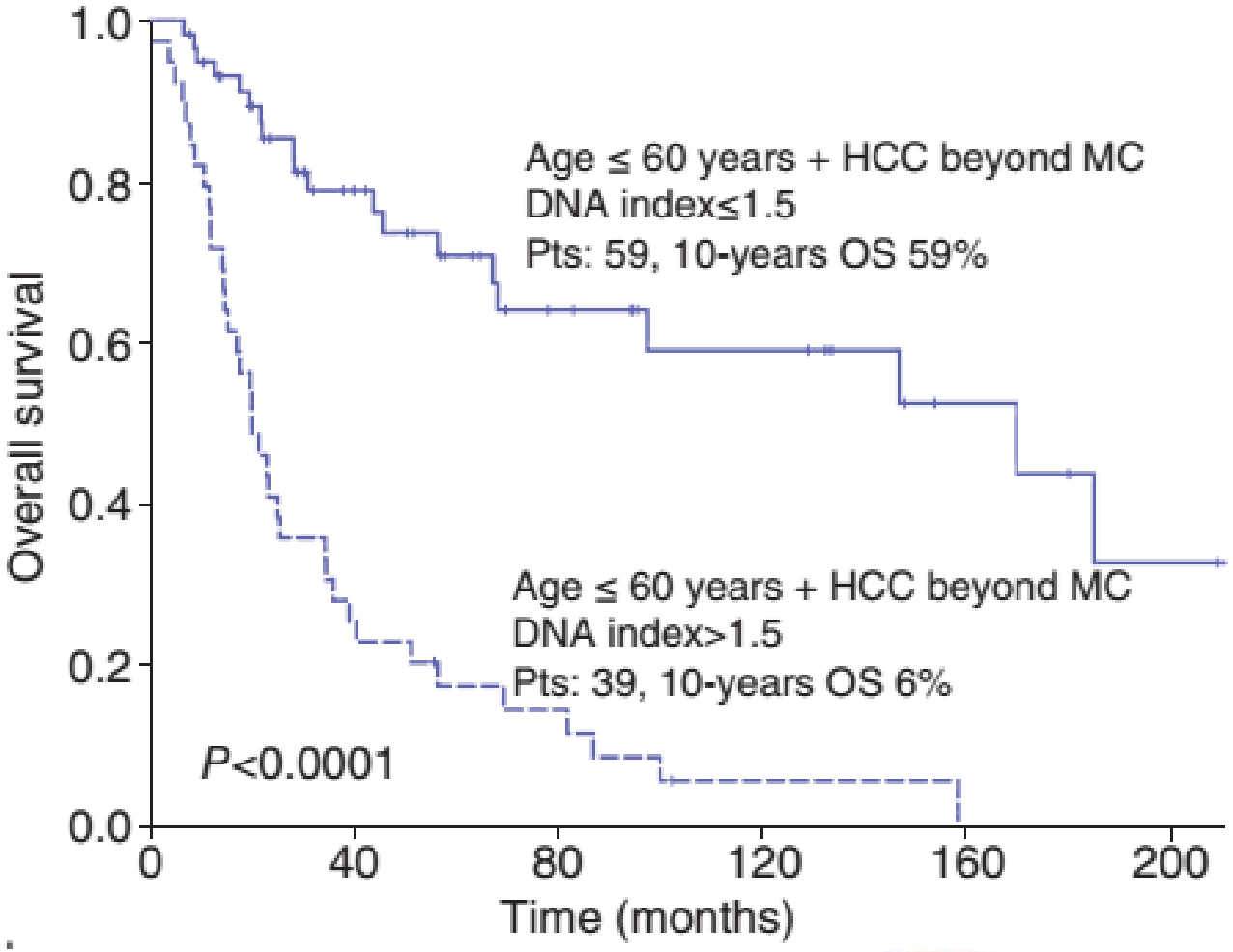
Résection chirurgicale d'un CHC

- Patient non cirrhotique ou Child « hyper A » = stade 0 BCLC
- Absence d'hypertension portale
- Transaminases < 2 N
- Idéalement un seul nodule

Critères de Milan

- **Un nodule unique de CHC < 5 cm**
- **Moins de 3 nodules chacun < 3 cm**
- Absence d'extension extrahépatique

- Mazzaferro et al. *NEJM 1996*
- Andreou et al. *HBP 2015*



Comment surveillez vous ?

- Échographie abdominale tous les 6 mois
- Scanner thoracoabdominopelvien tous les 3 mois
- IRM hépatique et scanner sans injection à 1 mois
  puis IRM hépatique (à défaut scanner hépatique) tous les 3 mois
  avec un scanner thoracique tous les 6 mois

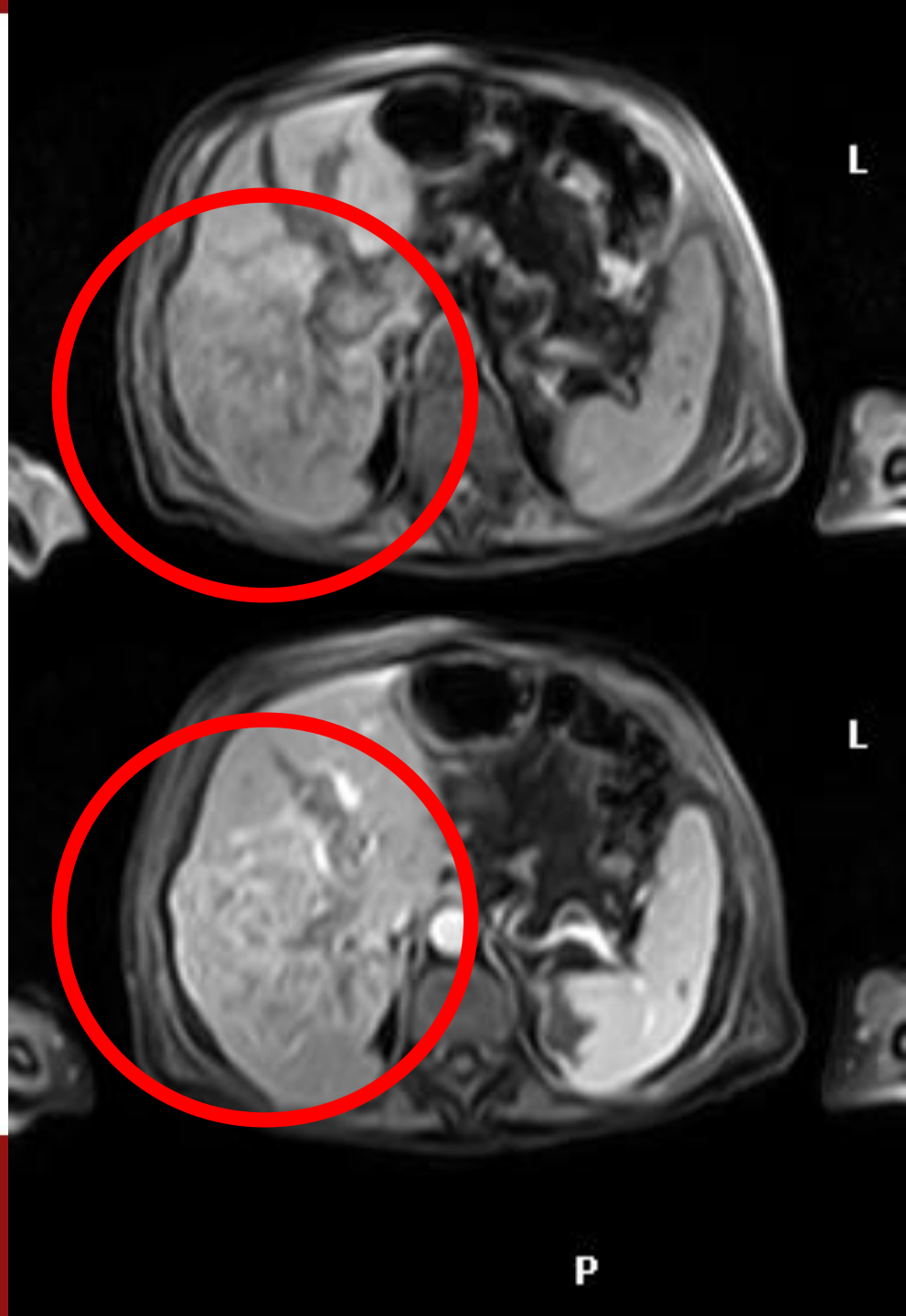
Comment surveillez vous ?

- Échographie abdominale tous les 6 mois
- Scanner thoracoabdominopelvien tous les 3 mois
- **IRM hépatique et scanner sans injection à 1 mois puis IRM hépatique (à défaut scanner hépatique) tous les 3 mois avec un scanner thoracique tous les 6 mois**

Résultats à 7 mois

- Lésion infiltrante du foie droit
- Absence de lésion extrahépatique

- AFP 1256 µg/L



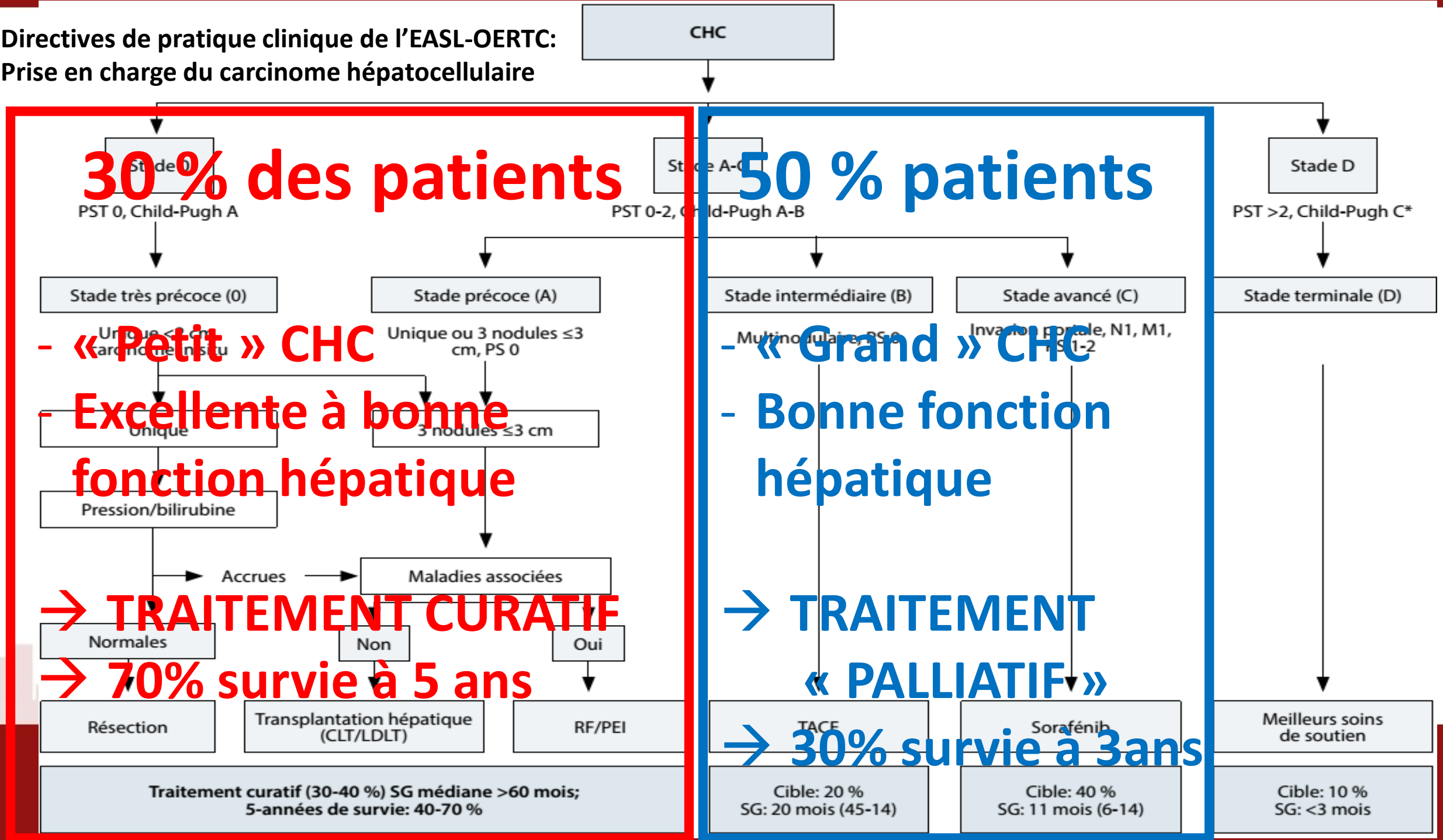
Que faites vous ?

- Chimioembolisation
- Radiofréquence exclusive
- Résection chirurgicale
- Transplantation hépatique
- Traitement systémique
- Traitement symptomatique exclusif

Que faites vous ?

- **Chimioembolisation**
- Radiofréquence exclusive
- Résection chirurgicale
- Transplantation hépatique
- Traitement systémique
- Traitement symptomatique exclusif

Directives de pratique clinique de l'EASL-OERTC:
Prise en charge du carcinome hépatocellulaire



30 % des patients

- « Petit » CHC
- Excellente à bonne fonction hépatique

→ TRAITEMENT CURATIF

→ 70% survie à 5 ans

50 % patients

- « Grand » CHC
- Bonne fonction hépatique

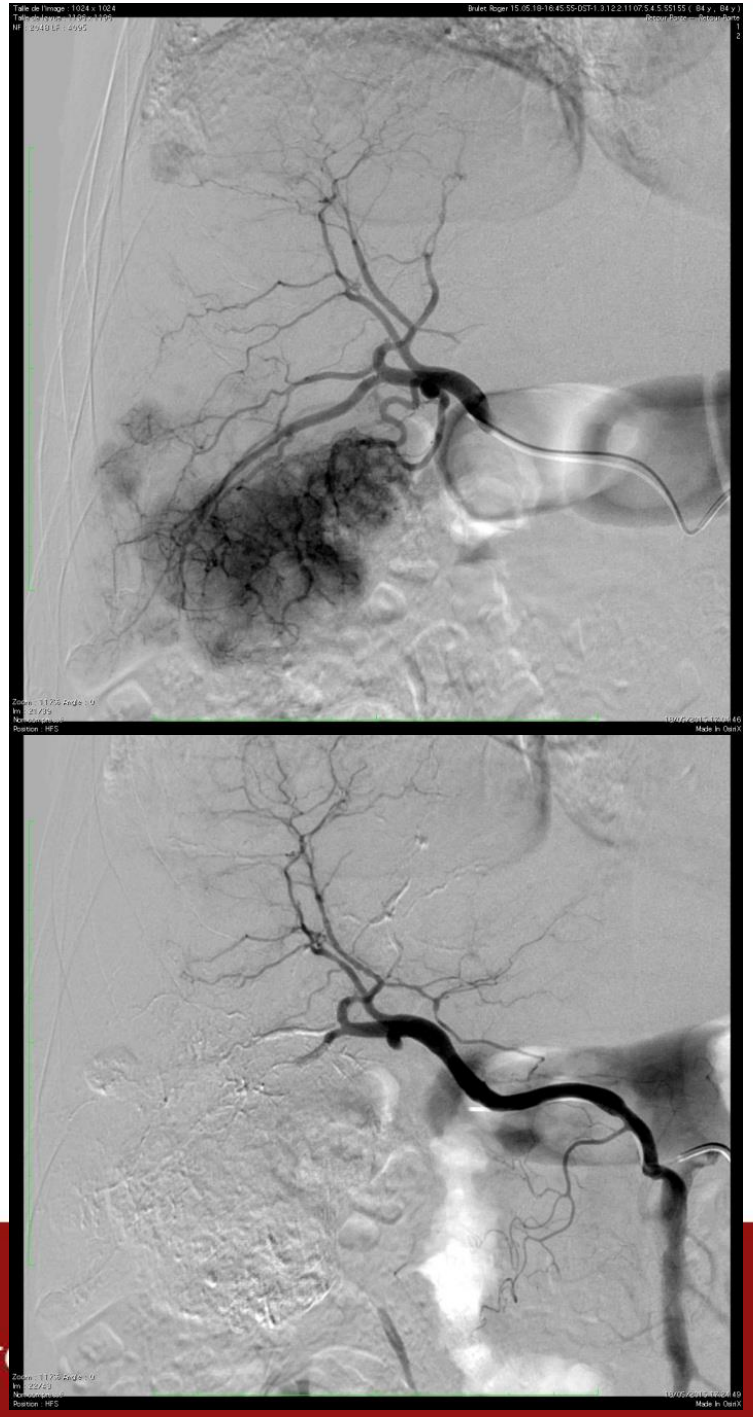
→ TRAITEMENT « PALLIATIF »

→ 30% survie à 3ans

Chimioembolisation conventionnelle (CEIH)

Cathétérisme par l'artère fémorale droite

- <u>Association</u>
  - Doxorubicine
  - Lipiodol (affinité /CHC + visible en TDM)
  - Embolisation (↑ [Doxo locale], hypoxie tumorale)
- <u>Objectif</u>
  - Absence de rehaussement tumoral résiduel
  - Aspect 'en arbre mort' des artères tumorales
  - Respect de la parenchymographie hépatique dues aux artères saines



Contre indications de la chimioembolisation

- OMS >2
- Child C (**ascite, bilirubine totale > 50 µmol/L**)
- Plaquettes < 50000
- Thrombose portale étendue
- Anastomose bilio-digestive

Complications de la Chimioembolisation

- **Suites habituelles (15-50%) :** fièvre, douleurs, vomissements

- **Complication sévères (5%) :**
  - **Décompensation hépatique**
  - Septiques : abcès
  - Nécrose biliaire
  - Ischémie hépatique
  - Extra hépatiques :
    - **cholécystite ischémique**
    - Insuffisance splénique
    - hémorragie digestive

Evolution

- **Bilan à 1 mois :**
  - Bonne fixation lipiodolée du foie droit
  - Diminution de l'AFP à 168µg/L
- **Bilan à 4 mois :**
  - Apparition d'une thrombose portale segmentaire
  - Réascension de l'AFP à 542µg/L

Que faites vous ?

- Traitement par Sorafenib car une thrombose portale est une contre indication à la chimioembolisation
- Nouvelle séance de chimioembolisation
- Soins de support exclusifs

Que faites vous ?

- Traitement par Sorafenib car une thrombose portale est une contre indication à la chimioembolisation
- **Nouvelle séance de chimioembolisation**
- Soins de support exclusifs

Thrombose portale et CHC

- Thrombose portale tronculaire contre indique la chimioembolisation
- Thrombose portale cruorique
- Thrombose portale tumorale = envahissement vasculaire par le CHC
  - A proximité immédiate d'une localisation intrahépatique de CHC
  - Élargissement de la branche portale
  - Prise de contraste artériel du thrombus PORTAL

CEFA HGE

CREGG
Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépato-Gastroentérologie

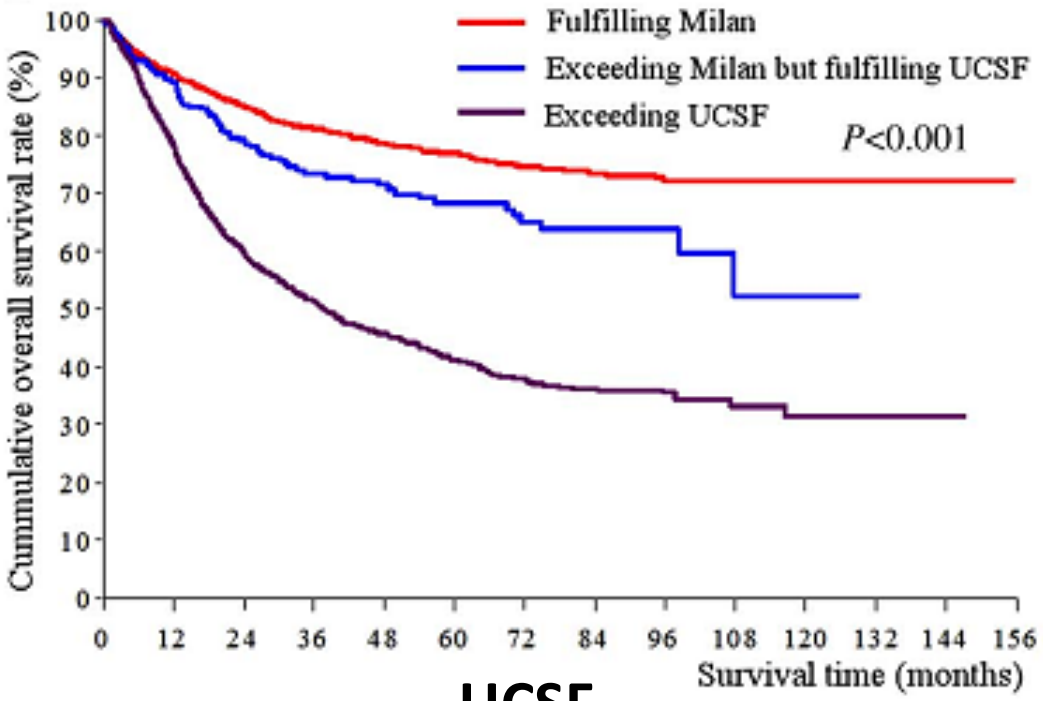
Forum Hépatologie

Vendredi 8 décembre 2017

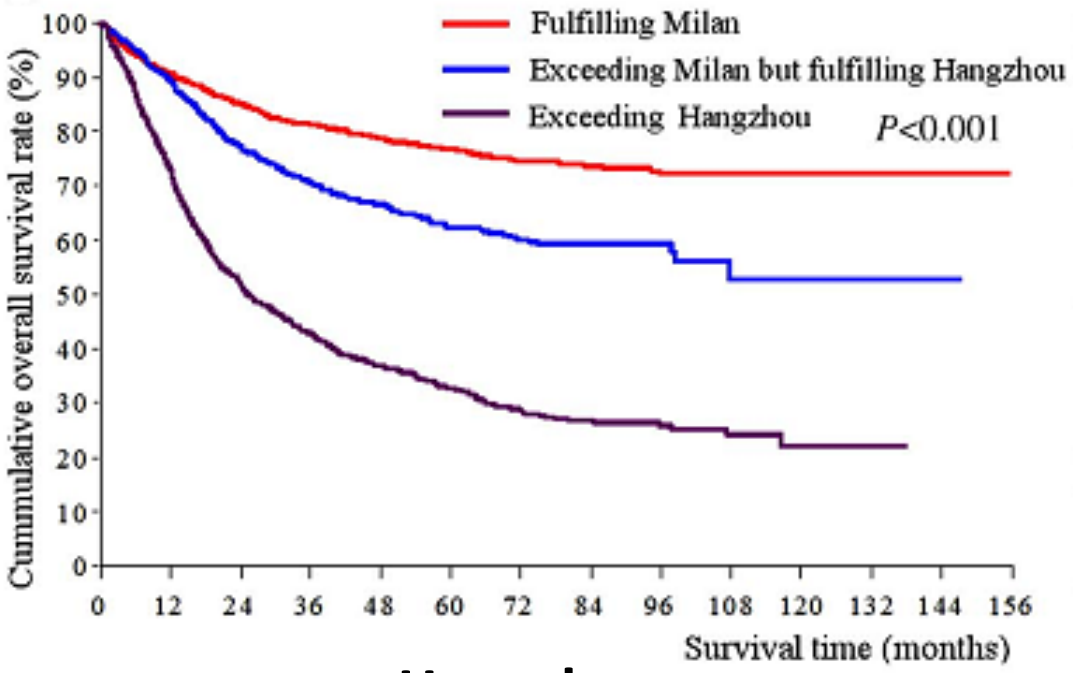
Indication de la TRANSPLANTATION HEPATIQUE

- Survie post transplantation > survie sans transplantation
- Survie post transplantation > 70% à 5 ans (donc patients < 65 ans)
- En cas de CHC nécessité de retrait de toutes les cellules tumorales avec l'explant hépatique avant introduction d'immunosuppresseurs
  - Absence d'extension extrahépatique
  - **ABSENCE D'INVASION VASCULAIRE** estimée que sur critères indirects
    - Anatomopathologiques (degré de différentiation, emboles vasculaires, DNA index…)
    - Morphologiques (taille, nombre de nodule,…)
    - Biologiques (AFP,…)

Transplantation pour CHC > critères de Milan



UCSF



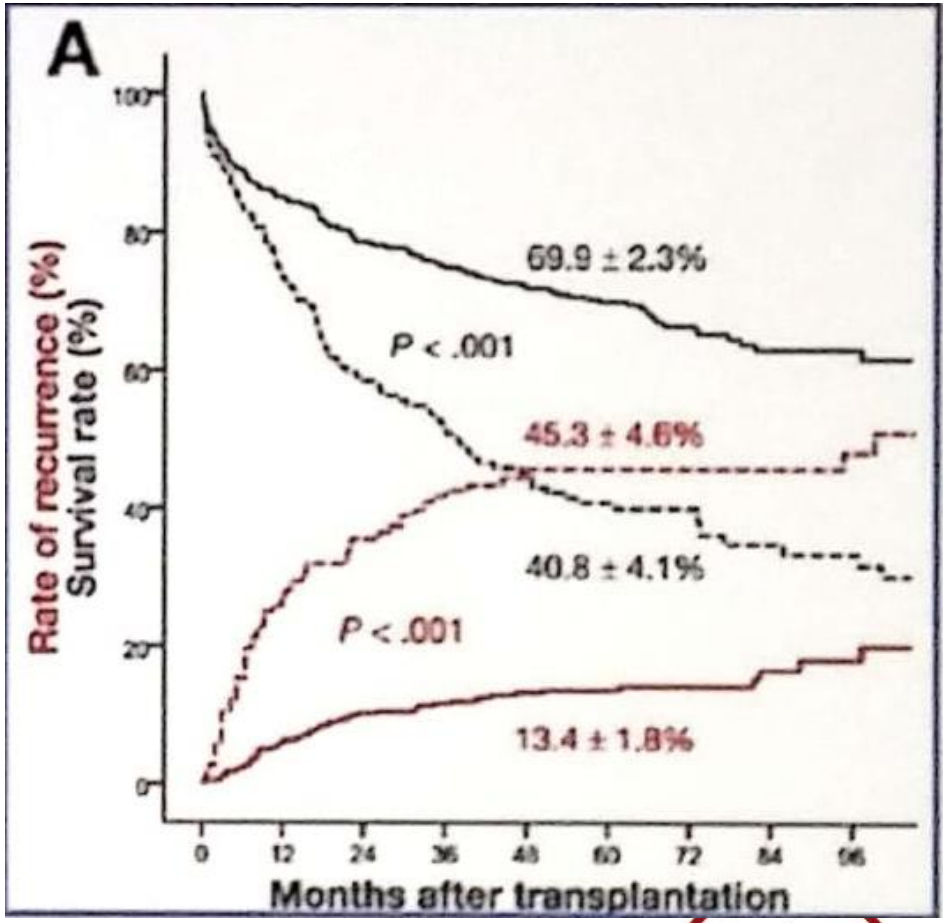
Hangzhou

Xu et al. *Gut 2016*

Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α-fetoprotein improves the performance of Milan criteria

Variable	Pts
Diameter (cm)	
≤3	0
3-6	1
>6	4
Number of nodules	
1-3	0
≥4	2
AFP (µg/L)	
≤100	0
100-1000	2
>1000	3

- **Bas risque ≤ 2**
- **Haut risque > 2**



Duvoux et al. *Gastroenterology 2012*

CHC avancé: cas cliniques

Corinne Castelnau (Paris-Beaujon)

Cas clinique n° 1 (2008)

- Mme C…. J……
- 70 ans
- Poids : 89 Kg. Taille : 1,69 m (IMC = 31,2 Kg/m²). OMS : 0
- Prise en charge pour la première fois pour une tumeur hépatique
- Antécédents
  - HTA sous Aténolol
  - DNID sous Metformine
  - Dyslipidémie sous Tahor
  - ACFA sous AVK
- Alcool : 0

- TP : 100%
- SGOT/SGPT: 52/46
- PAL : 200 UI/L
- BILI : 14 µmol/L
- GGT : 280 UI/L
- Plaquettes : 320 000/mm²
- AFP : 5 ng/ml
- Ag HBs -, Anti-HVC -, autoAc -
- FIBROSCAN: 7

TDM septembre 2008

TDM Septembre 2008

Diagnostic évoqué

- Carcinome hépatocellulaire de 5 cm sur syndrome métabolique
- Thrombose de la branche postérieure de la veine porte droite
- Pas de localisations extrahépatiques
- Possible tumeur mixte

Décision à la RCP: Résection (Hépatectomie Droite)

Carcinome Hépatocellulaire et Obstruction Portale : Résultats de la résection

- Candidats hypersélectionnés
  - Tumeur résécable (critères tumoraux, hépatopathie sous-jacente)
  - Obstruction homolatérale à la tumeur, persistance d'un flux portal
- Survie à 3 ans : 35 - 40%
- Traitements néoadjuvant (CEL, radioembolisation, sorafenib) ?

Inoue et al.; Surgery 2009 ; Minagawa et al.;Ann Surg 2001.

Résultats Anatomopathologique de la pièce opératoire

- Carcinome hépatocellulaire moyennement différencié avec multiples emboles tumoraux endo-veineux macroscopique

- Marge de résection saine à plus de 3 mm

- Foie sous-jacent: F2

La Patiente est Surveillée : TDM 12 Mois Après la Chirurgie

Lésion infiltrante du foie gauche + extension portale segmentaire

- Biopsie : récidive de carcinome hépatocellulaire moyennement différencié
- Bilirubinémie: 25 umol
- SGOT/SGPT: 46/87
- AFP: 285 ug

Quel(s) traitement(s) envisagez-vous?

- Radiofréquence
- Chimioembolisation
- Radioembolisation
- Anti-angiogénique
- Traitement symptomatique

Quel(s) traitement(s) envisagez-vous?

- Radiofréquence
- Chimioembolisation
- Radioembolisation
- Anti-angiogénique
- Traitement symptomatique

Quel(s) traitement(s) envisagez-vous?

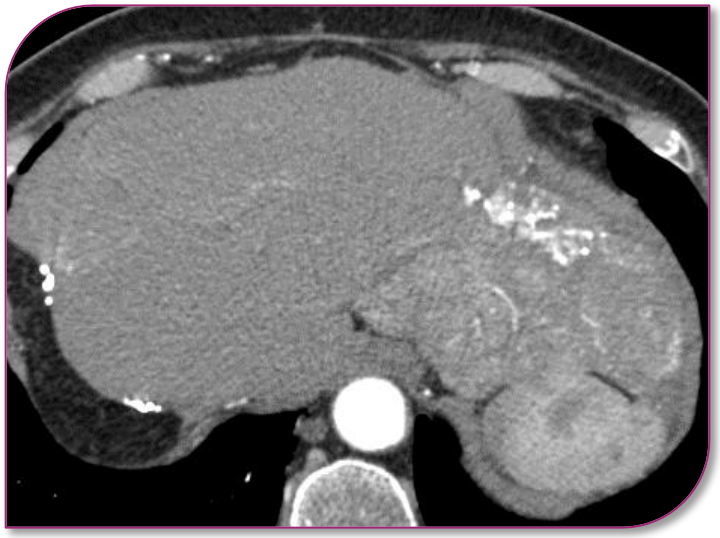
- Radiofréquence
- Chimioembolisation
- Radioembolisation
- Anti-angiogénique
- Traitement symptomatique

Décision de la RCP : une cure de chimioembolisation

TDM à 1 mois Jan 2010

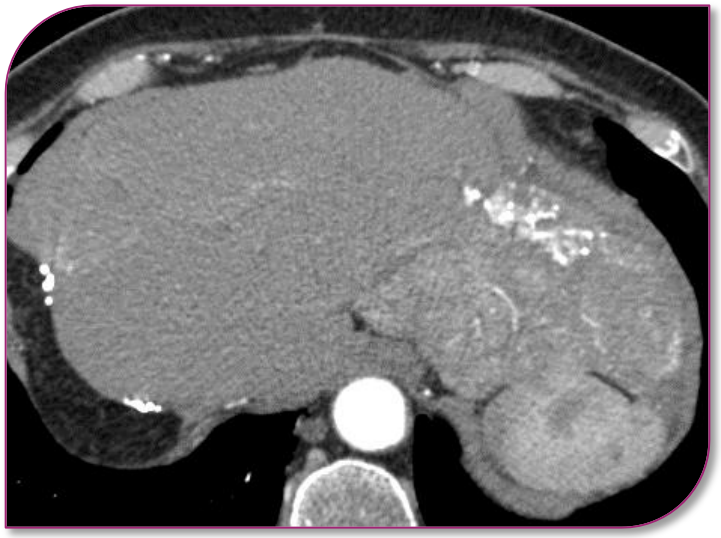
RCP : le scanner montre une prise limité du LUF
Que proposez-vous?

- Surveillance
- Nouvelle cure de chimioembolisation
- Radioembolisation
- Traitement antiangiogénique
- Chimiothérapie systémique



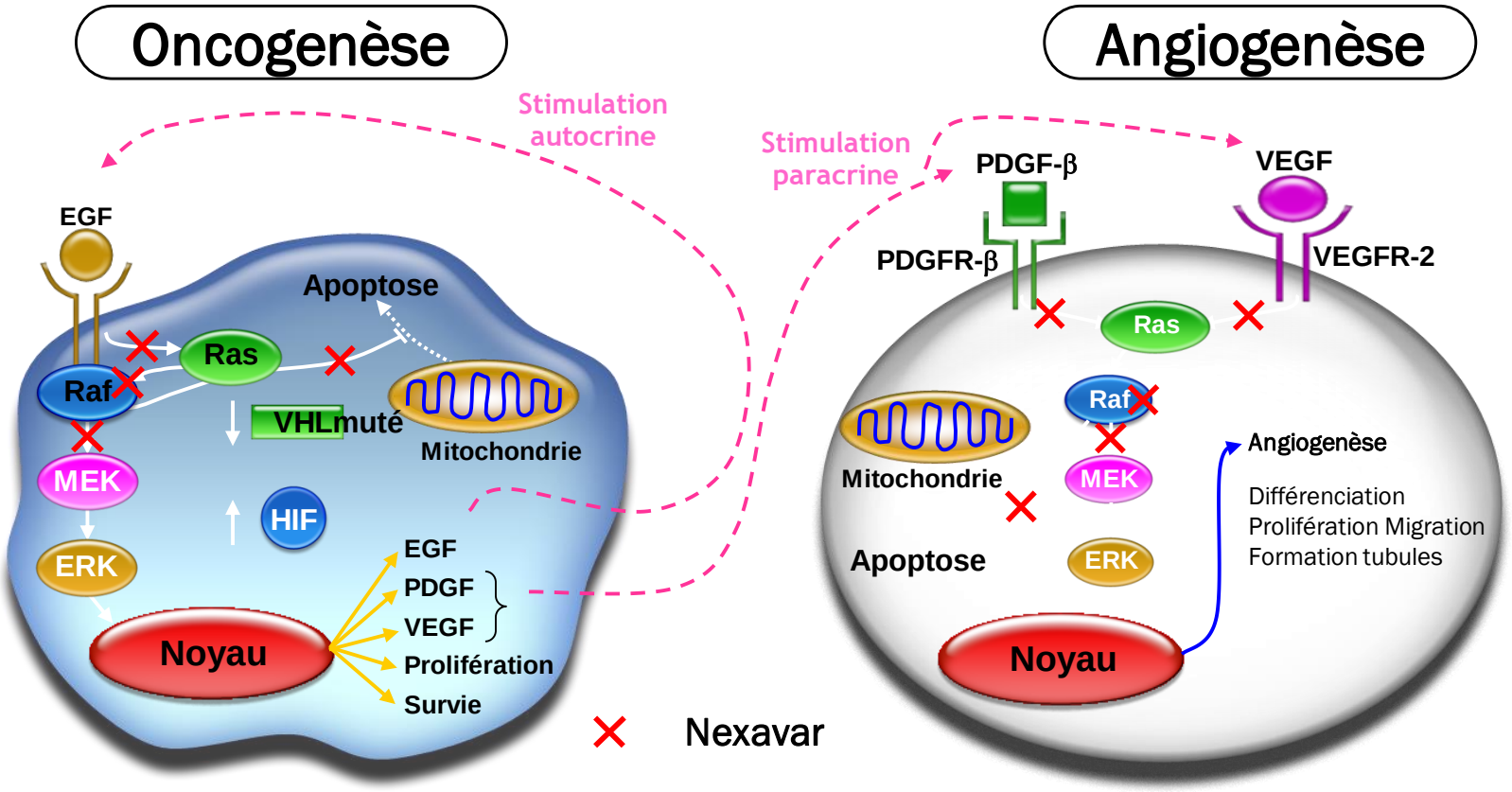
RCP : le scanner montre une prise limité du LUF
Que proposez-vous?

- Surveillance
- Nouvelle cure de chimioembolisation
- Radioembolisation
- Traitement antiangiogénique
- Chimiothérapie systémique



Antiangiogéniques en 1ère ligne

Sorafenib, antiangiogénique et antiprolifératif



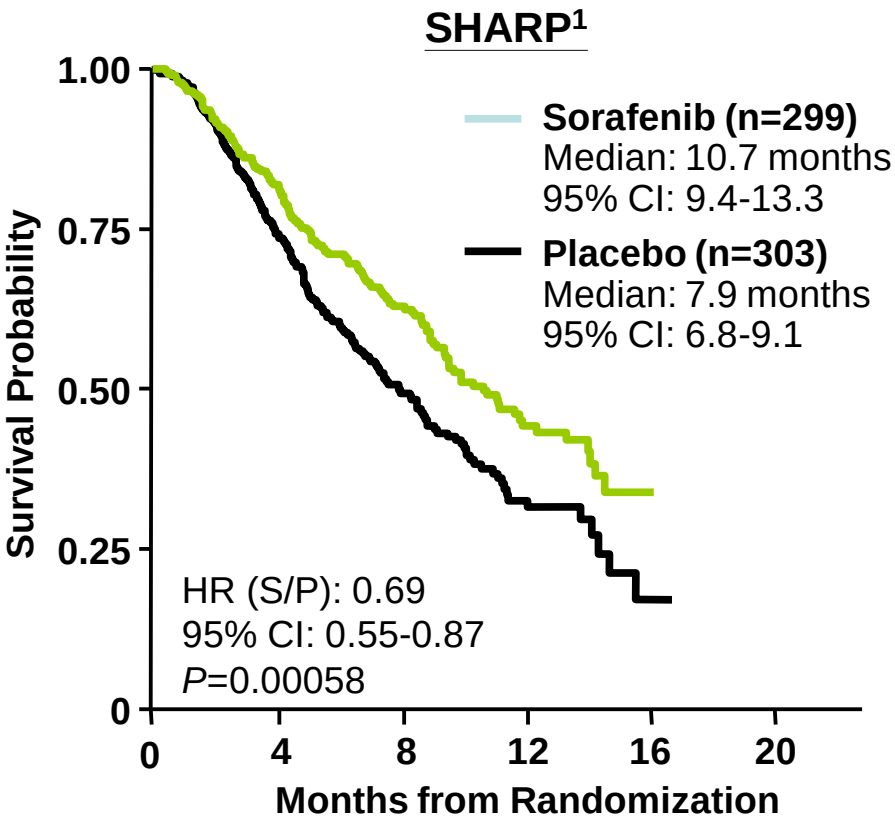
Cellule Tumorale

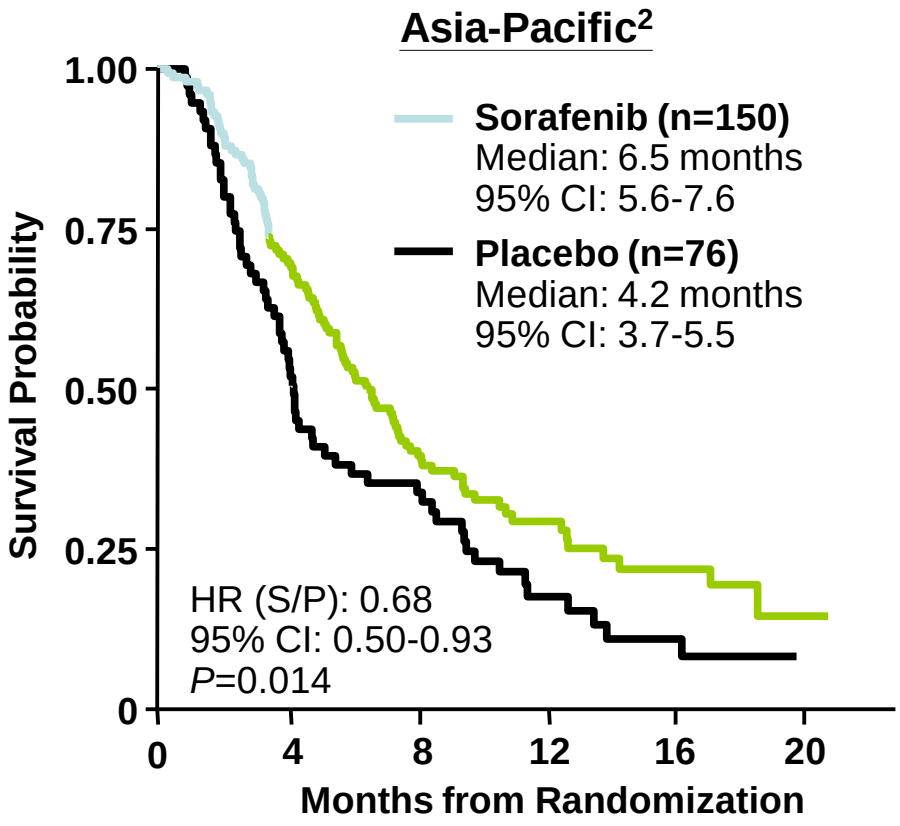
Cellule endothéliale ou Perycite

PDGF = Facteur de Croissance Paquettaire
EGF = Facteur de Croissance Epidermique
VEGF = Facteur de Croissance Vasculaire Endothelial
ERK = Extracellular Regulated Signal Kinase
VHL = Gène Von Hippel–Lindau
HIF = Facteur inducteur d'hypoxie

Wilhelm SM, et al. Cancer Res 2004;64:7099–109

Sorafenib : premier antiangiogénique approuvé en 1ère ligne pour le CHC avancé





1. Llovet JM, et al. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378-390.
2. Cheng AL, et al. *Lancet Oncol.* 2009;10:25-34.

Sorafenib: Néxavar® et CHC

Traitement palliatif augmentant de 3mois la médiane de survie des malades

- atteints de CHC évolués
- non éligibles pour la CEL ou récidivants
- Child-Pugh A et OMS ≤ 2
- CI : I cardiaque, plqt < 60000, TP< 35%, Bili > 50µmol
- 400 mg x 2 en dehors des repas

Le sorafenib induit des modifications de la vascularisation tumorale

AVANT TRAITEMENT

APRES 3 MOIS DE TRAITEMENT PAR SORAFENIB

Cas clinique:Janvier 2010
patiente mise sous sorafenib

- Quelles sont les précautions à prendre avant de débuter le traitement:
  Liste des médicaments: Éviter les IPP, inhibiteurs calciques ou autres inducteurs des CYP3A4

- Consultation cardiologie :
  - Switcher les AVK par HBMP ?

- État cutané : soins de pédicure douce

- Dernière gastroscopie

Cas clinique: dans le mois qui a suivi le début du traitement par sorafenib :

- La patiente se plaint d'une asthénie non soulagée par le repos (grade II)
- Desquamation, oedeme, hyperkératose douloureuses au niveau des pieds et des mains (grade II)
- Diarrhée: 5 selles /jour (grade II)

Quelles sont propositions correctes ?

- Un SMP précoce pourrait être prédictif d'une bonne réponse
- Le Sorafenib doit être arrêté jusqu'à résolution du SMP
- La dose du sorafenib doit être réduit à 400 mg/j jusqu'à résolution SMP (garde 0-1) puis repris à pleine dose
- L'asthénie est toujours liée au sorafenib

Quelles sont propositions correctes ?

- Un SMP précoce pourrait être prédictif d'une bonne réponse
- Le Sorafenib doit être arrêté jusqu'à résolution du SMP
- La dose du sorafenib doit être réduite à 400 mg/j jusqu'à résolution SMP (garde 0-1) puis repris à pleine dose
- L'asthénie est toujours liée au sorafenib

Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib

JOURNAL OF HEPATOLOGY
Official Journal of the European Association for the Study of the Liver

Maria Reig[1,3,†], Ferran Torres[4,5,†], Carlos Rodriguez-Lope[1,3], Alejandro Forner[1,3], Neus LLarch[1,3], Jordi Rimola[2,3], Anna Darnell[2], José Ríos[4,5], Carmen Ayuso[2,3], Jordi Bruix[1,3,*]

- 147 patients CHC traité par sorafenib
- Durée médiane du traitement : 6,7 mois

one adverse event (median time to appearance 56 days). Time dependent covariate analysis (HR [95% CI]) identified baseline performance status (2.86 [1.75 to 4.55], $p < 0.001$), BCLC (1.69 [1.18 to 2.50], $p = 0.005$) and dermatologic adverse event requiring dose adjustment within the first 60 days (0.58 [0.36 to 0.92], $p = 0.022$) as independent predictors of better outcome. Other early adverse events did not have an impact in outcome. The predictive value of dermatologic adverse events for survival was confirmed by the landmark analysis ($p = 0.0270$).

Conclusions. development of clinically significant dermatologic adverse events requiring dose adjustment within the first 60 days of sorafenib initiation is associated with better survival. Therefore, this should not be taken as a negative event and hence, discourage treatment maintenance.

Reig M et al. J Hepatol 2014

Sorafénib
Profil de tolérance

Incidence des effets indésirables	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
HTA	**5 - 17**	**2 - 4**
Diarrhée	**39 - 43**	**2 - 8**
Asthénie – Fatigue	**22 - 37**	**1 - 8**
Tolérance cutanée		
Syndrome main-pied	**21 - 47**	**6 - 12**
Hémorragies sous-unguéales	**40 - 70**	**-**
Erythème du visage	**50**	**-**
Alopécie	**27 - 44**	**-**

Sources : *Escudier B, N Engl J Med 2007 ; Llovet JM, et al. N Engl J Med 2008 ; Knox JJ, ASCO 2007. Robert c. Bull Cancer 2007. Robert C. et al. J. Am. Acad. Dermatol. 2009.*

Sorafénib et SMP
Définition et grades

Grade/description
1 Modifications cutanées minimes ou dermatites **sans douleur**
2 Modifications cutanées (ampoules, cloques, desquamation, saignement, œdème) ou dermatites **avec douleur, sans gêne fonctionnelle**
3 Modifications cutanées ou dermatites ulcératives **avec douleur entraînant une gêne fonctionnelle**

Photos : C. Robert. Dermatologie IGR Villejuif, L. Mortier Dermatologie CHU Lille

Cette classification NCI est globalement utilisée mais n'est pas spécifique au SMP des anti-angiogéniques

Sources : Lacouture ME. Oncologist 2008. NCI-CTCAE V3

Conseils patients

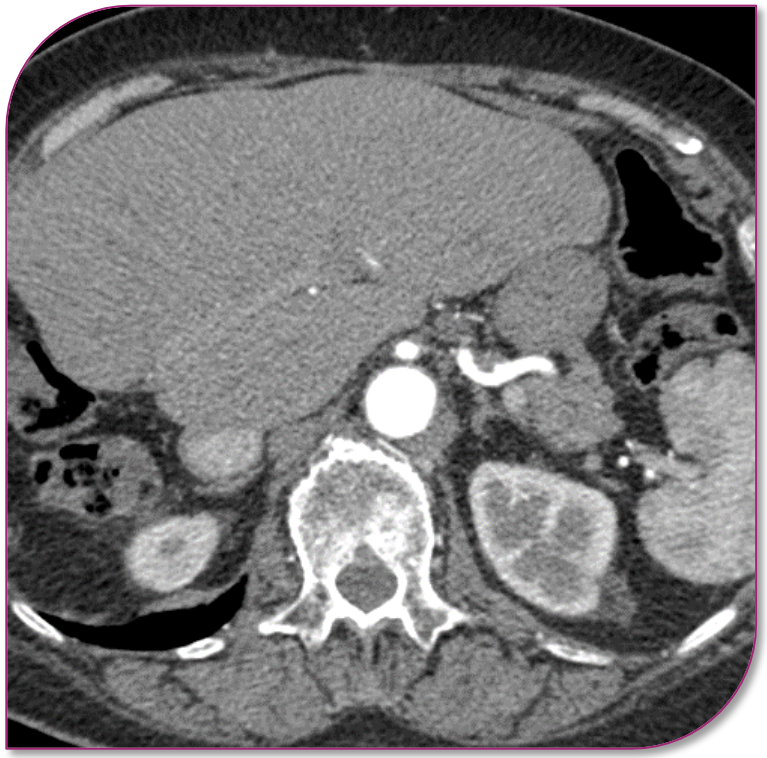
- Contrôler et retirer les callosités par pédicure douce
- Hydrater en appliquant crèmes émollientes sur zone à risque
- Favoriser effet hydratant et kératolytique des crèmes en portant gants et chaussettes en coton la nuit
- Eviter zone de frottement:chaussures souples, semelles absorbantes les chocs
- Eviter exposition soleil
- Limiter eau trop chaude

Ordonnance ALD

- NEXAVAR 200mg: 2 cps matin et soir (repas pauvre en graisse)
- IMODIUM: 1 gel après chaque selle liquide max 6/jr
- SMECTA: 3 s /jr
- DEXERYL: à appliquer sur tout le corps après douche tiède en séchant bien la peau
- PMR à usage thérapeutique remboursable en l absence de spécialité équivalente :
- Traitement préventif à appliquer sur les mains et les pieds en insistant sur les talons 2 fois/jour :
- - Urée 10 g
- - Eau purifiée 2O g
- - Excipial lipocrème 70g QSP 3 mois

Cas clinique:
Reprise du sorafenib a pleine dose

(bonne tolérance globale)



3 ans après : disparition quasi-complète de la lésion mais progression de la thrombose porte

Qu’auriez vous proposé ?

- Maintenir la même dose et refaire un nouveau scanner dans 3 mois
- Proposition d’une cure de radioembolisation
- Une chimiothérapie systémique
- Protocole therapeutique

Qu’auriez- vous proposé?

- Augmenter la dose du nexavar à 1200 mg/j
- Maintenir la même dose et refaire un nouveau scanner dans 3 mois
- Proposition d’une cure de radioembolisation
- Une chimiothérapie systémique
- Traitement symptomatique

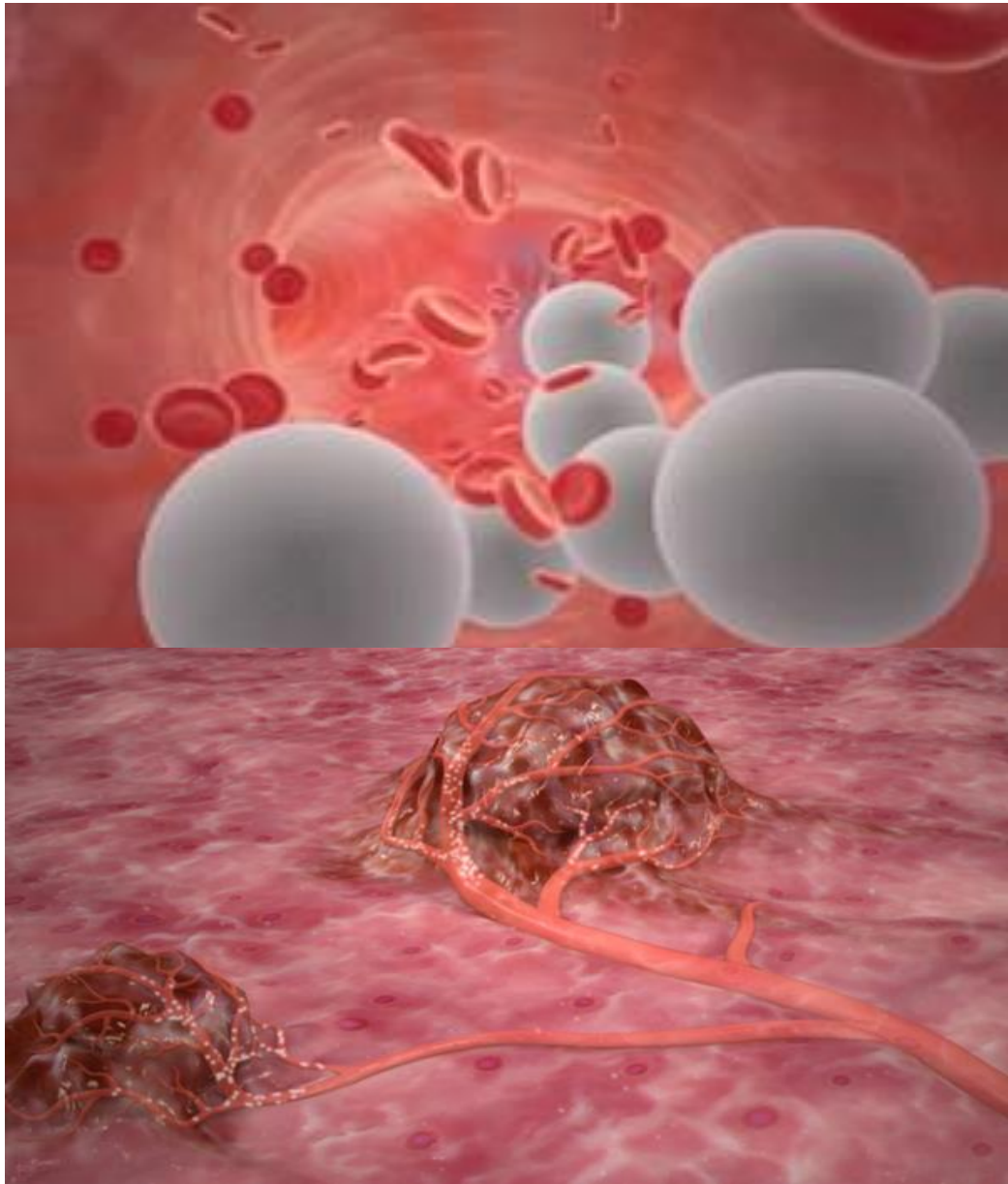
Radioembolisation

YTTRIUM-90 microspheres

Particules de 20-40 µm émettant des β-radiations, délivrées via les artères hépatiques

Pénétration moyenne tissulaire: 2.5 mm (maximum 11 mm).

Irradiation
40 X > radiothérapie conventionnelle



Tolérance - Indications

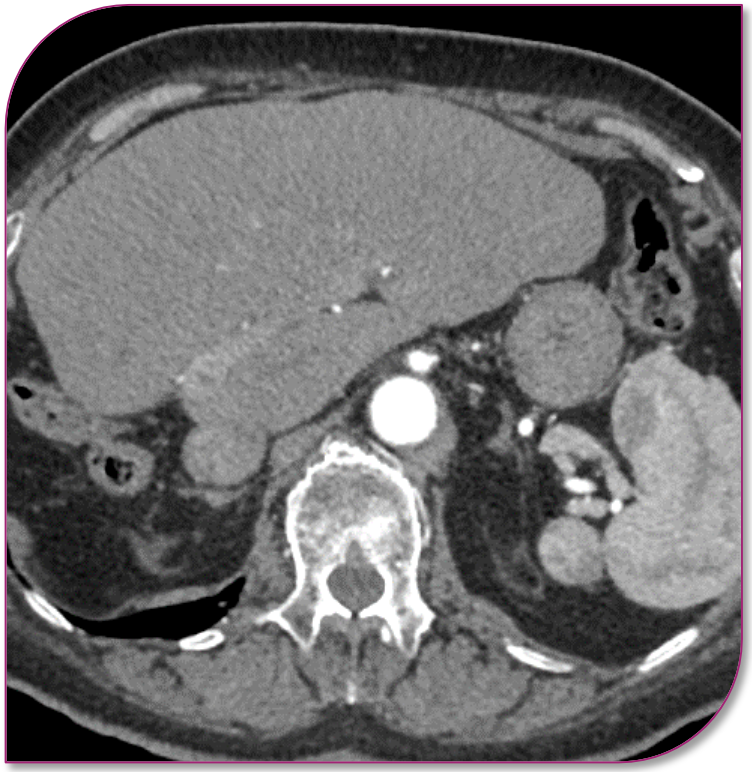
Tolérance:

- meilleur que CEL
- Asthénie, douleurs abd , fébricule transitoires
- Toxicité des organes : vésicule, estomac, poumon

Indications?

- mauvais candidat à CEL (Thrombose porte)
- Patient qui progresse après CEL ou SORA
- downstaging

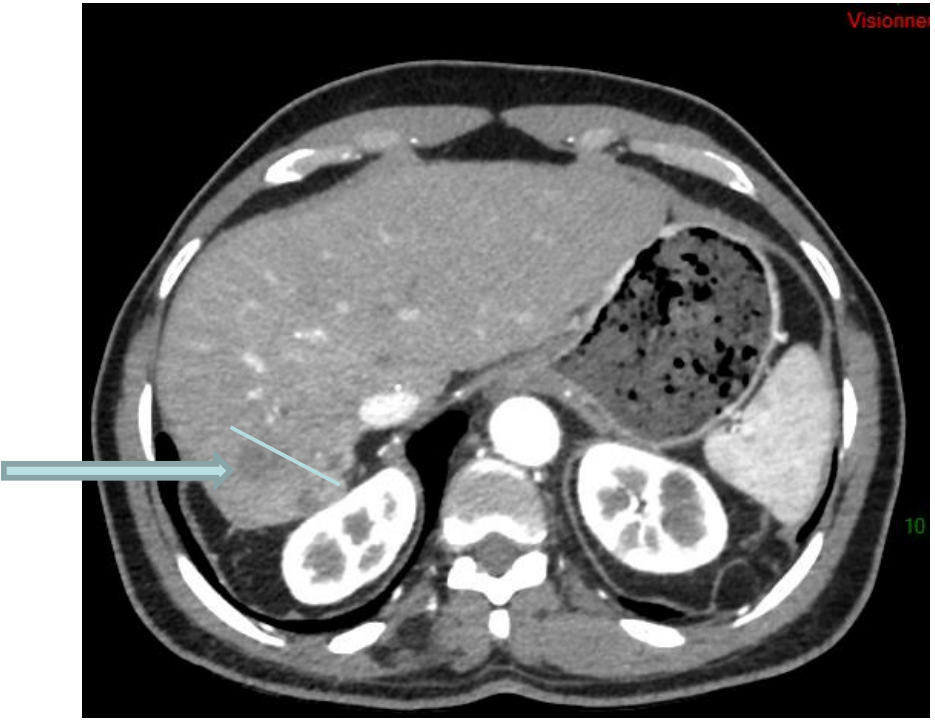
≈ 9 ans après le diagnostic initial de CHC avec obstruction porte tumorale, la patiente va bien

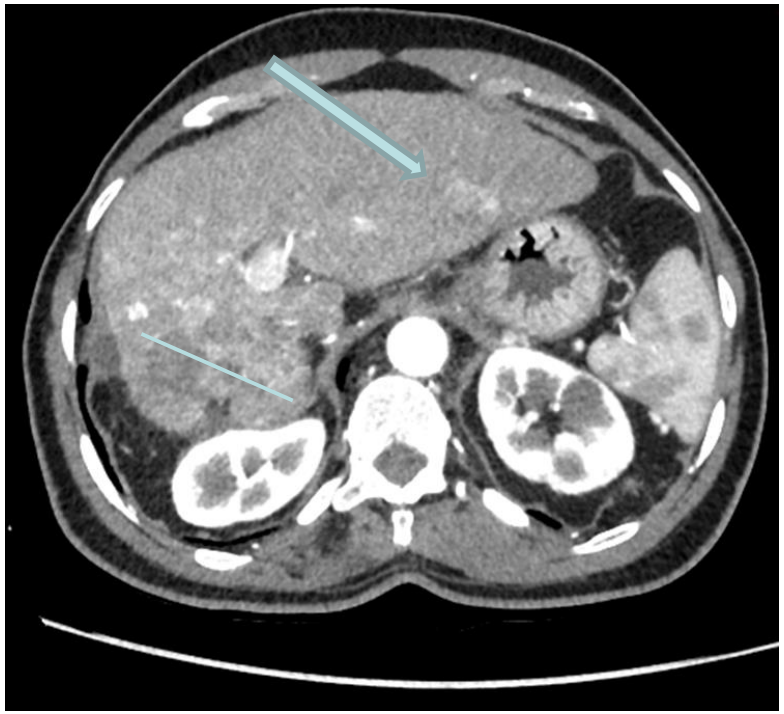


Cas clinique 2

- Patient 51 ans, guinéen, cirrhose VHB
- CHC multifocal du foie D ,Child A, OMS:0
- 3 cures de CEL en 2015-16
- Apparition carcinose péritonéale
- Sorafenib de janvier à septembre 17: toxicité cutané (SMP grade 2) et progression
- AFP:1200ng (janvier) 500ng (mai) 3500 ng(août)

Sorafenib





Mai 2017

Aout 2017:
progression + nouvelles lésions

Que proposez-vous?

- 1-Lenvatunib
- 2-Regorafenib
- 3-Nivolumab
- 4-Radioembolisation
- 5-poursuivre nexavar

Que proposez-vous?

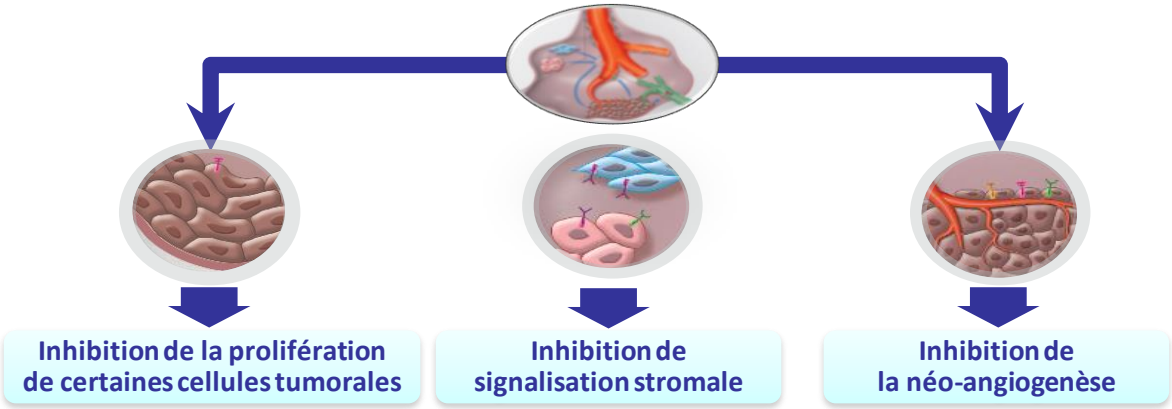
- 1-Lenvatunib
- 2-Regorafenib
- 3-Nivolutinab
- 4-Radioembolisation
- 5-poursuivre nexavar

CHC: nouvelles approches thérapeutiques

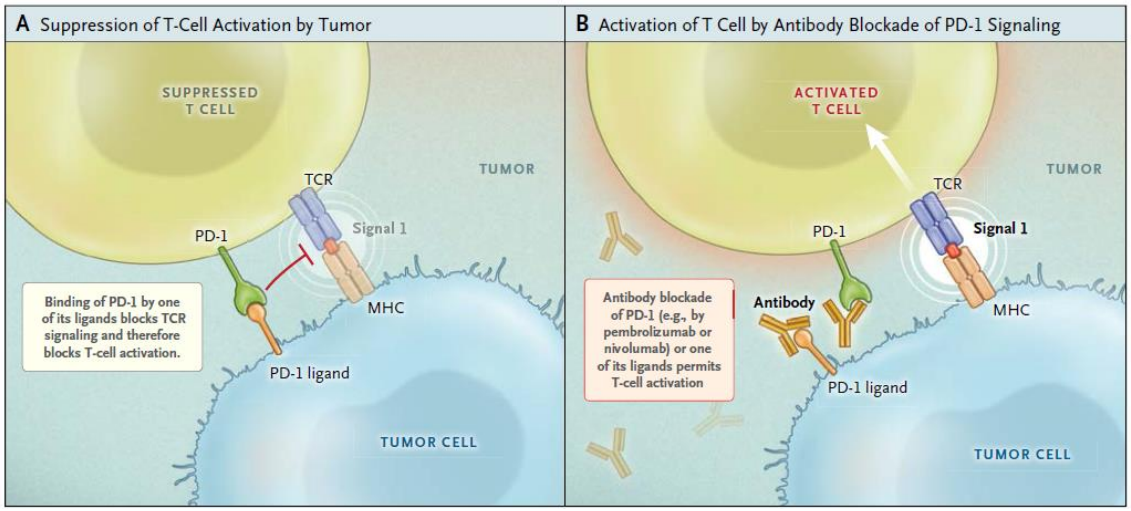
Approche pan-inhibiteur de tyrosine kinase :

sorafenib (Nexavar), lenvatinib (Lenvima) , cabozantinib (Cabometyx)

Pan inhibiteur de tyrosine kinase des récepteurs KIT, PDGFR, RET et FGFR, VEGFR1−3 et TIE2



Approche anti-PD1



Ribas N Engl J Med 2015

Nouveaux traitements

Stratégie de développement des médicaments anti-CHC

Etudes positives

Traitement 1ère ligne

Comparaison directe d'inhibiteurs de tyrosine kinase

lenvatinib vs sorafenib

2ème ligne:Progression sous sorafenib

Changement d'Inhibiteur tyrosine kinase regorafenib, cabozantinib

2èmeligne:Progression sous sorafenib

Modification de classe thérapeutique : anti-PD1 : nivolumab

Résultats en attente

Traitement 1ère ligne

Comparaison directe nivolumab vs sorafenib

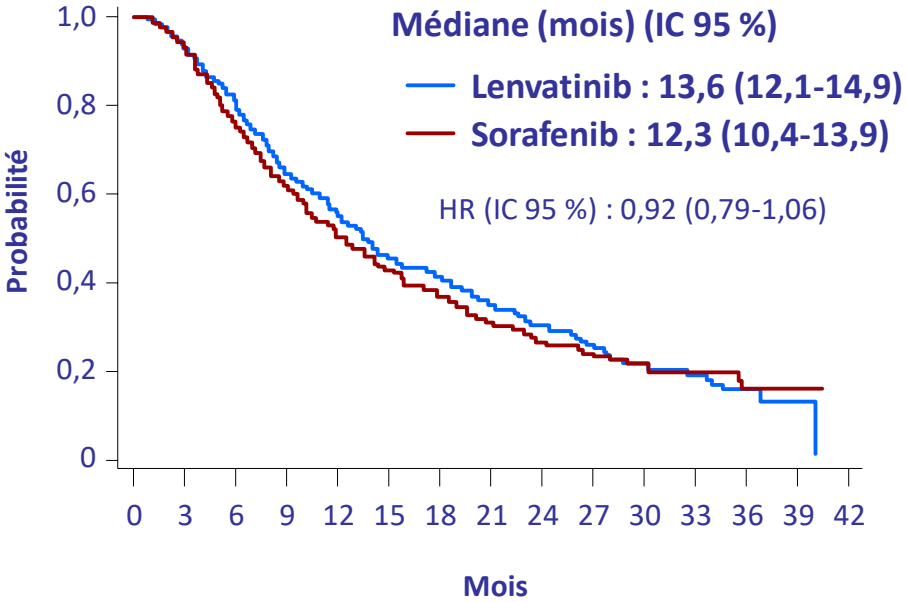
Progression sous sorafenib

Modification de la classe thérapeutique anti-PD1 pembrolizumab

AASLD 2017

Traitement 1ère ligne : étude de phase III comparant lenvatinib versus sorafenib

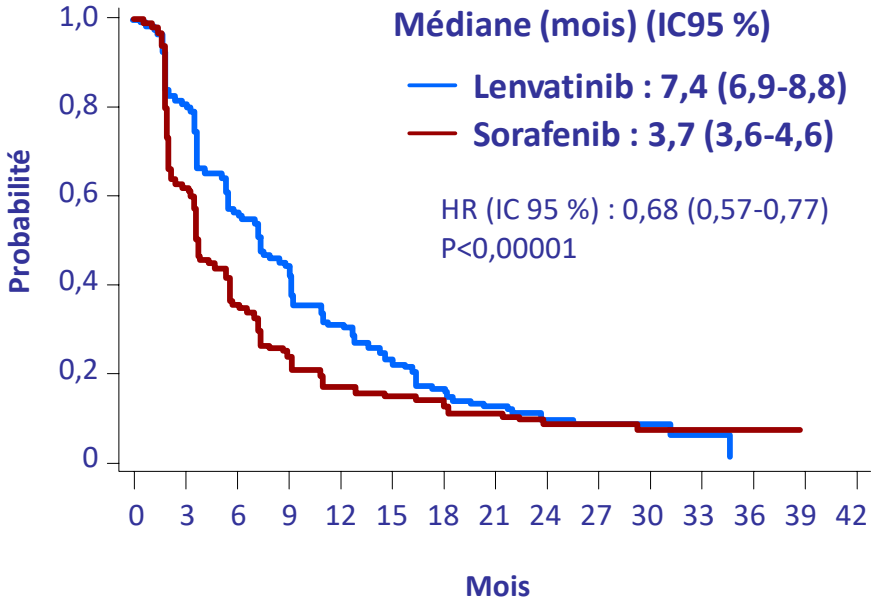
Survie globale



Nombre de patients à risque

Lenvatinib	476	436	374	297	253	207	178	140	102	67	40	21	8	2	0
Sorafenib	476	440	348	282	230	192	156	116	83	57	33	16	8	4	0

Survie sans progression



Nombre de patients à risque

Lenvatinib	478	345	223	172	106	69	44	28	14	9	4	2	0	0	
Sorafenib	476	262	140	94	56	41	33	22	14	9	4	2	2	0	

Vogel A, Allemagne, AASLD 2017, Abs 1369

Traitement 2ème ligne: Regorafenib versus placebo (Resorce)

- **Progression radiologique sous sorafenib**
- **Stratification**
  - **Géographie (Asie vs reste du monde**
  - **Invasion macrovsculaire**
  - **Extrahépatique**
  - **ECOG (0 vs 1)**
  - **AFP (< ou ≥ 400 ng/ml)**
- **N = 573**

2:1

R

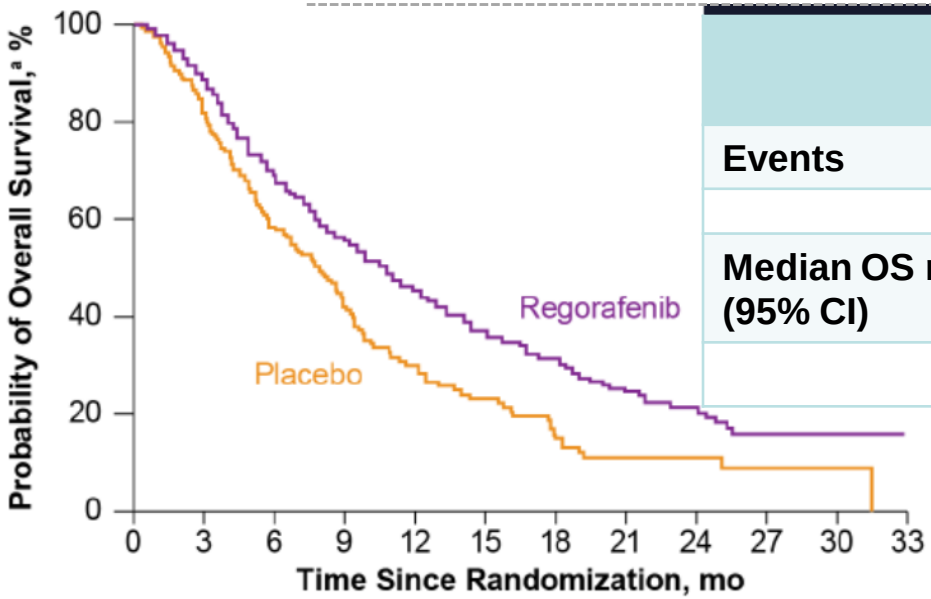
Regorafenib
- **160 mg/j (3 semaines on, 1 semaine off)**
- **N = 379**

Placebo
N = 194

152 centres
Endpoints:
Primary : OS in ITT population
Secondary: PFS, TTP, RR, DCR

Bruix J. et al. Lancet 2017: 389, 56 – 66 .

RESORCE: survie globale



	Régorafenib (n = 379)	Placebo (n = 149)
Events	**232 (61%)**	**140 (72%)**
Median OS mo (95% CI)	**10.6 (9.1 – 12.1)**	**7.8 (6.3-8.8)**

FDA Approved

No. at Risk

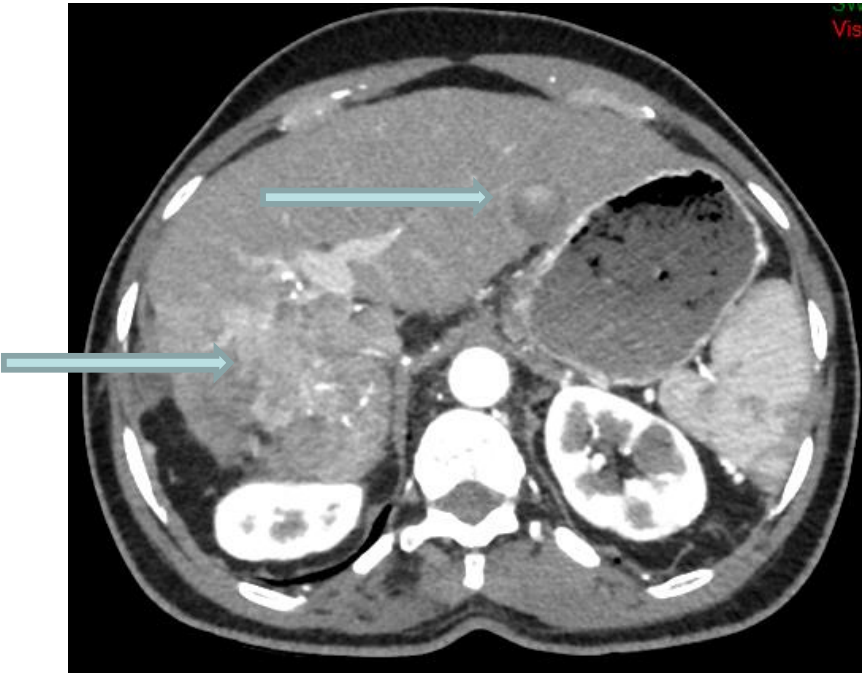
Regorafenib	379	316	224	170	122	78	54	34	21	10	4	0
Placebo	194	149	95	62	37	26	16	8	5	3	1	0

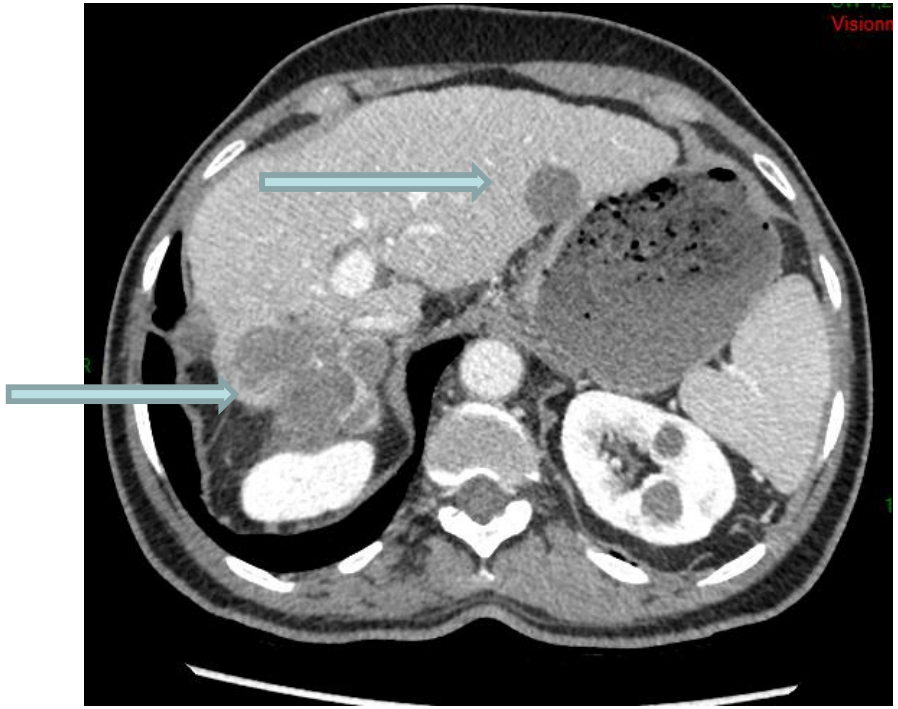
Bruix J et al. *Lancet*. 2017;389:56-66.

REGORAFENIB: STIVENGA

- AMM
- 4 cps de 40 mg /jr en une prise
- 3 semaines sur 4
- Médiane de survie:10,6 mois

Cas clinique:Regorafenib



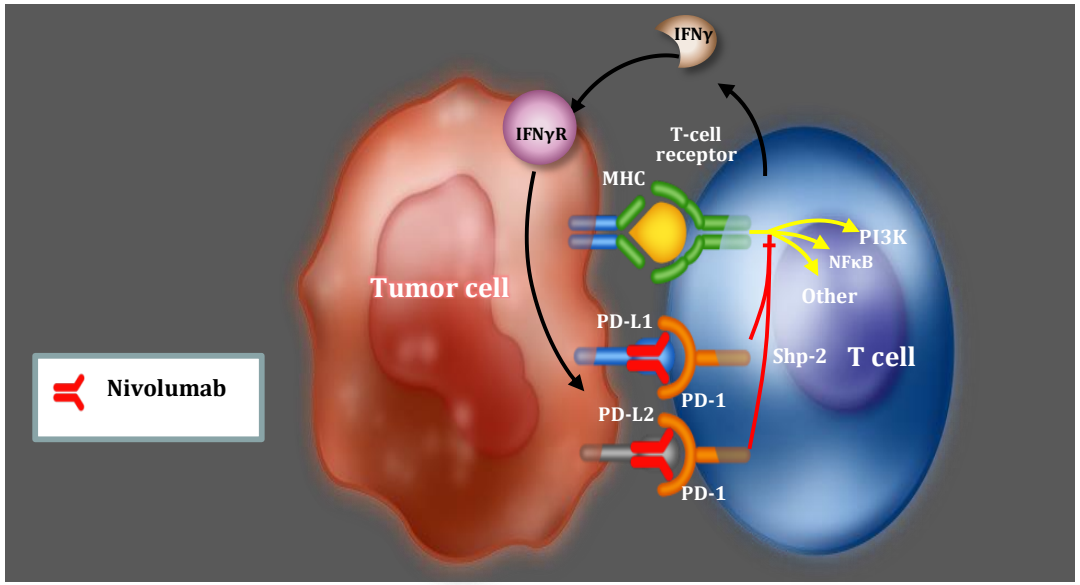


Aout 2017 Nov 2017

Réponse en taille et en densité à 3 mois

Autres molécules en développement

Nivolumab and Immune Checkpoint Inhibition (1ère et 2ème ligne)



- Nivolumab is a fully human IgG4 anti-PD-1 monoclonal antibody that selectively blocks the interaction between PD-1 and PD-L1/PD-L2,[1] restoring T-cell immune activity directed against the tumor cell

Topalian SL, et al. N Engl J Med. 2012;366:2443-2454

Nivolumab dans le CHC

Nivolumab dans le CHC avancé chez les patients naïfs sorafenib ou prétraités sorafenib
Etude CHECKMATE

(n = 262)

Sorafenib naïfs (n = 80)

- **Phase augmentation de dose nivolumab 0,1-10 mg/kg (n = 11)**
- **Phase expansion de la dose nivolumab 3 mg/kg (n = 69)**

Sorafenib pré-traités (n = 182)

- **Phase augmentation de dose nivolumab 0,1-10 mg/kg (n = 37)**
- **Phase expansion de la dose nivolumab 3 mg/kg (n = 145)**

CHC avancé
Causes de la cirrhose : VHC, VHB, non infectés

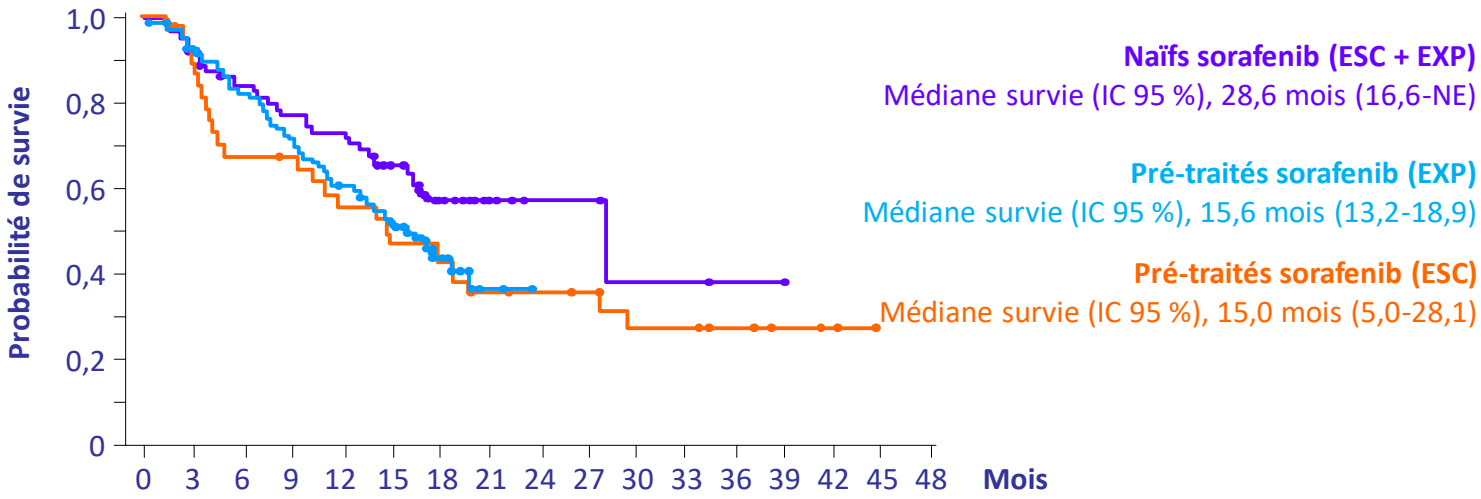
Caractéristiques des patients prétraités par sorafenib

Paramètres	Prétraités sorafenib ESC (n = 37)	Prétraités sorafenib EXP (n = 145)
Durée du traitement par sorafenib, médiane (extrêmes), mois	3,9 (0,0-13,5)	3,7 (0,1-48,1)
Intolérance au sorafenib, n (%)	1 (3)	12 (8)
Progression sous sorafenib, n (%)	33 (89)	132 (91)
Délai de la progression à l'introduction du nivolumab, médiane (extrêmes) mois	5,2 (0,4-80,3)	2,5 (0,1-56,4)
Délai entre le début sorafenib et l'introduction du nivolumab, médiane (extrêmes), mois	9,2 (0,8-82,3)	8,7 (1,2-70,5)
Délai entre l'arrêt sorafenib et l'introduction du nivolumab, médiane (extrêmes), mois	3,5 (0,5-80,4)	2,2 (0,1-44,7)

Sangro B, Espagne, AASLD 2017, Abs 141

Nivolumab dans le CHC : les résultats se confirment avec un suivi plus long *(2)*

Survie globale



Réponse objective

Evaluation centralisée en aveugle

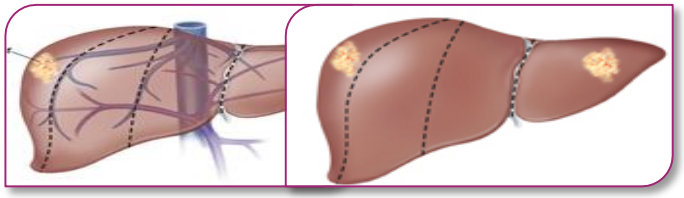
Patients, n (%)	Naifs sorafenib ESC + EXP (n = 80)	Pré-traités sorafenib ESC (n = 37)	Pré-traités sorafenib EXP (n = 145)
Réponse objective selon RECIST v1.1	16 (20)	7 (19)	21 (14)
Réponse complète	1 (1)	1 (3)	2 (1)
Réponse partielle	15 (19)	6 (16)	19 (13)
Absence de progression	25 (31)	12 (32)	60 (41)
Progression	32 (40)	13 (35)	56 (39)
Impossibilité d'évaluation selon RECIST v1.1	5 (6)	4 (11)	8 (6)

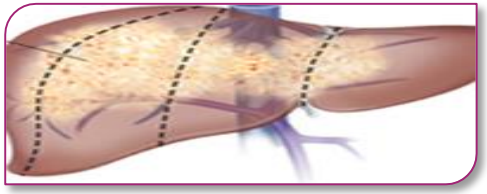
Sangro B, Espagne, AASLD 2017, Abs 141

CONCLUSION

- Importance des RCP: discussion en fonction des centres et des options thérapeutiques
- Recommandations (stade BCLC) mais traitement dépend de la fonction hépatique et de l’état du patient
- Ne pas hésiter à représenter les dossiers en fonction des résultats obtenus
- Essais thérapeutiques avec les nouvelles combinaisons

Stade BCLC et Algorithme Thérapeutique

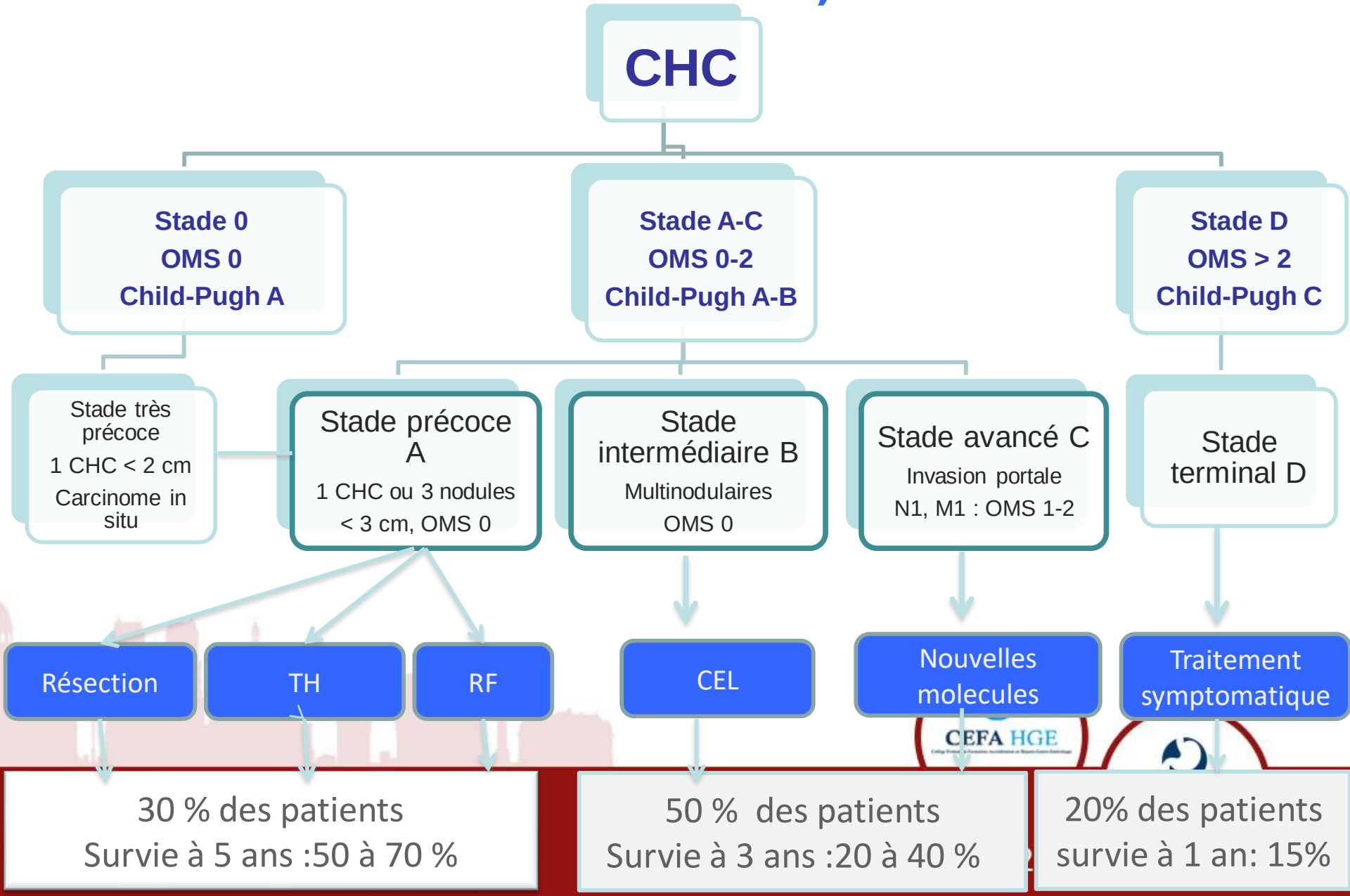




Nodule dans Milan Child A PS: 0	Multinodulaire Child A-B PS: 0-2	Thrombose porte Métastases PS: 0-2
Stades précoces BCLC A	**Stades intermédiaires BCLC B**	**Stades avancés BCLC C**
Résection, TH Radiofréquence > 60 mois	**Chimioembolistion 26-30 mois**	**1.Sorafenib :10,7 mois 2.Régorafénib:10,6mois**

– FIN -

Prise en charge du CHC
classification Barcelone (BCLC)EASL- AASLD 2012



1- PETIT CHC: BARCELONE A

- Tumeur unique < 5 cm
- 2 ou 3 tumeurs < 3 cm

→ **Petit CHC**

↓

Patient transplantable?
(âge,comorbidités, sevrage >3 mois, AFP < 1000)

Non → Pas de recommandation

=> RF ou CEL

Oui → Evaluation systématique pour TH

+/-

Traitement d'attente:

.Child C=>pas de traitement TH Rapidement

•Child B=>RF ou CEL hyper -sélective

•Child A=>Chirurgie, RF, CEL

1a –Transplantation hépatique

- **Traitement de la maladie causale (cirrhose): restauration fonction hépatique normale**

- **Prévention des récidives**
  - **Foyers multicentriques non décelés**
  - **Prévention développement nouveaux CHC**

Transplantation hépatique

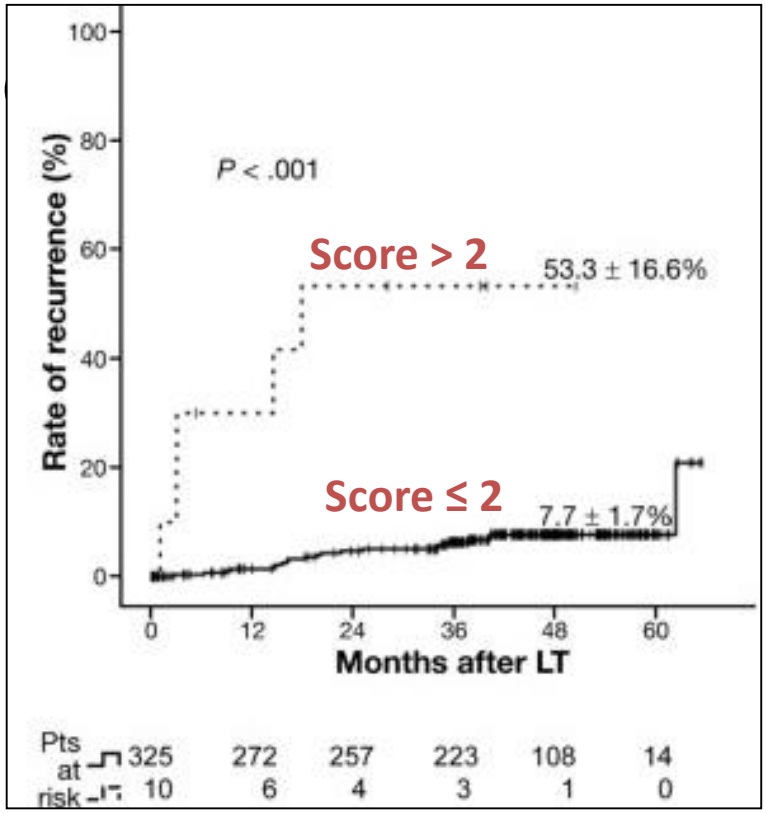
- **Indications**
  - Cirrhose tout Child-Pugh
  - Critères de Milan: Tumeur unique > 2 cm et ≤ 5 cm ou multiples < 3 dont la taille ≤3 cm
  - Age ≈ ≤ 65 ans
  - Pas d'envahissement vasculaire, pas de localisation extra- hépatique
- **Traitement d'attente (Délai: manque de donneurs)**
- **Résultats**
  - La survie à 1 an et à 5 ans ≈ 90 et 70%
  - Récidive ≈ 8%

Le nouveau Score AFP : meilleure sélection

- Cohorte française (1500 malades, 1988-2001)

Taille nodule (cm)	Points
≤3	0
3–6	1
>6	4
Nombre nodule	
1–3	0
≥4	2
Taux AFP, ng/mL	
≤100	0
100–1000	2
>1000	3

c de ré



Duvoux, Gastroenterology 2012

Effets secondaires du Nivolumab

	Uninfected (n = 112)		HCV (n = 51)		HBV (n = 51)		Total (N = 214)	
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
Patients with any TRAE, n (%)	72 (64)	21 (19)	37 (73)	15 (29)	30 (59)	3 (6)	139 (65)	39 (18)
Symptomatic TRAEs reported in >4% of all patients								
Fatigue	31 (28)	2 (2)	7 (14)	0	7 (14)	0	45 (21)	2 (1)
Pruritus	11 (10)	0	11 (22)	0	11 (22)	0	33 (15)	0
Rash	12 (11)	1 (1)	8 (16)	0	6 (12)	0	26 (12)	1 (0.5)
Diarrhea	16 (14)	2 (2)	3 (6)	0	1 (2)	1 (2)	20 (9)	3 (1)
Nausea	8 (7)	0	6 (12)	0	0	0	14 (7)	0
Decreased appetite	5 (5)	0	2 (4)	0	3 (6)	0	10 (5)	0
Dry mouth	5 (4)	0	1 (2)	0	2 (4)	0	8 (4)	0
Laboratory-value TRAEs reported in >4% of all patients								
↑ALT	6 (5)	2 (2)	7 (14)	4 (8)	2 (4)	0	15 (7)	6 (3)
↑AST	7 (6)	3 (3)	6 (12)	6 (12)	0	0	13 (6)	9 (4)
↓Platelet count	4 (4)	1 (1)	2 (4)	2 (4)	5 (10)	1 (2)	8 (4)	3 (1)
Anemia	2 (2)	0	1 (2)	1 (2)	3 (6)	0	8 (4)	1 (0.5)

El-Khoueiry AB et al. Lancet 2017.

Traitement 1ère ligne : étude de phase III comparant lenvatinib versus sorafenib (1)

Essai Randomisé du CHC au stade avancé : lenvatinib vs sorafenib

Patients avec CHC avancé (n = 954)
- Naïf de traitement par thérapie ciblée
- ≥ 1 lésion cible selon la méthode mRECIST
- BCLC stage B ou C
- Child-Pugh A
- ECOG PS ≤ 1
- Adequate organ function
- Exclusion des patients avec volume tumoral > 50 % du foie total ou avec thrombose portale

→

Stratification
- Région : Asie/Occident
- Invasion microvasculaire ou métastase
- Score ECOG
- Poids : < 60 kg ou ≥ 60 kg

→

R (1:1)

→ **Lenvatinib (n = 478) 8 mg (< 60 kg) ou 12 mg (≥ 60 kg)**

Interruption du traitement quand progression tumorale

→ **Sorafenib (n = 476) 800 mg/j**

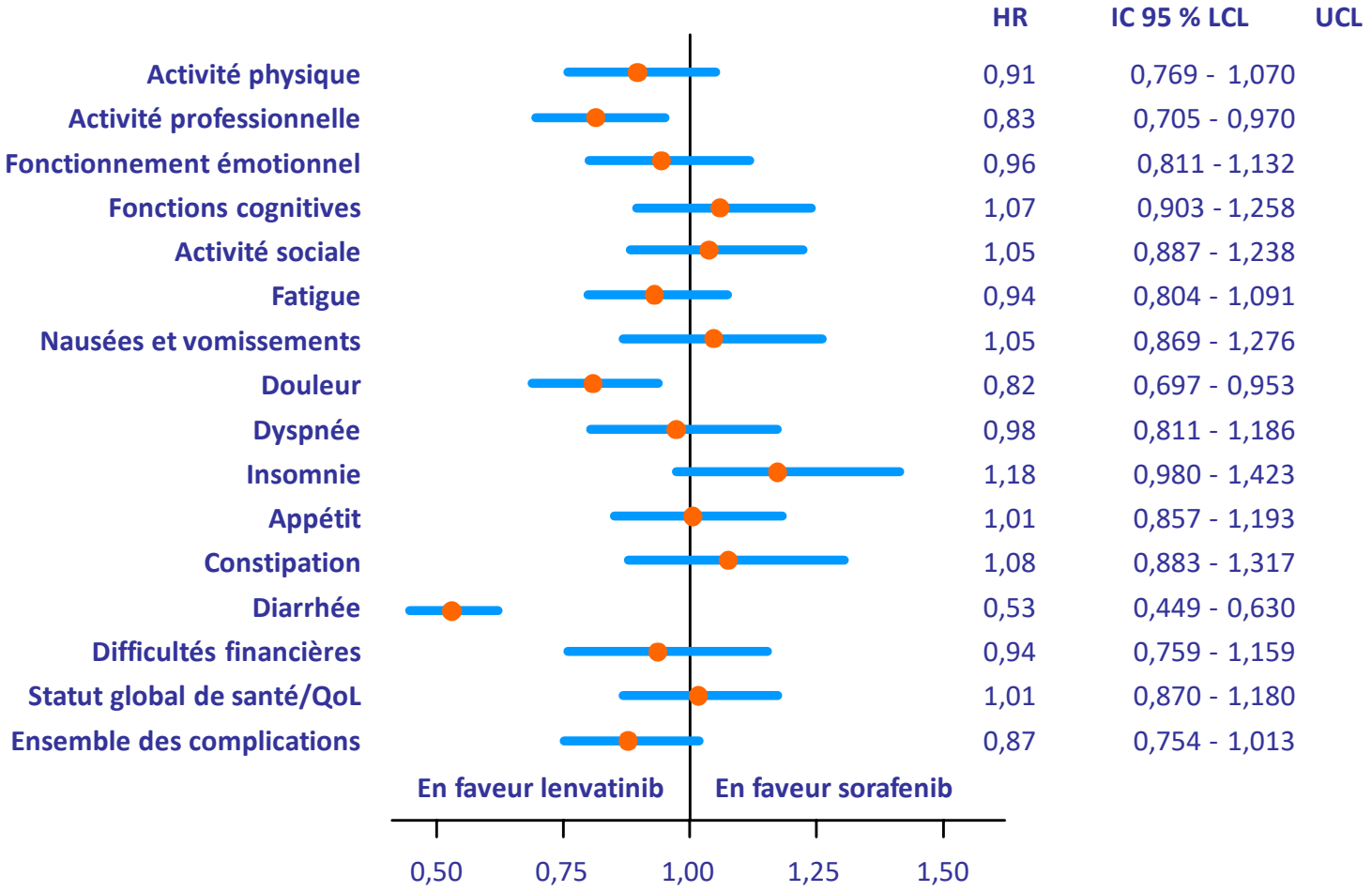
→

Objectif primaire
- Survie globale

Objectifs II^{aires}
- PFS
- TTP
- ORR
- Qualité de vie
- Pk lenvatinib

Vogel A, Allemagne, AASLD 2017, Abs 1369

Traitement 1ère ligne : étude de phase III comparant lenvatinib versus sorafenib *(3)*

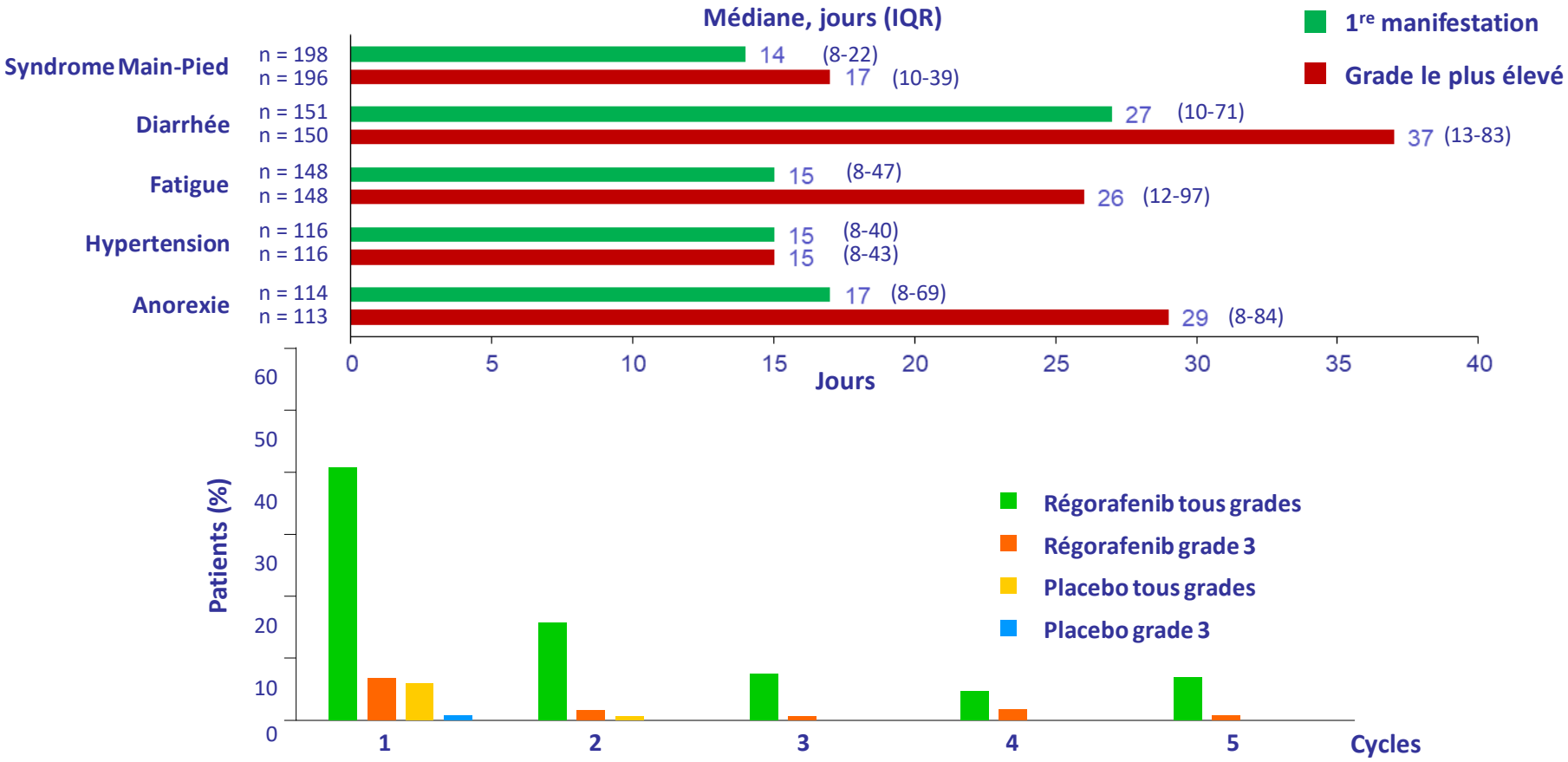


- ➔ **Le lenvatinib n'est pas inférieur au sorafenib en termes de survie globale et augmente la survie sans progression et le temps de progression tumorale**
- ➔ **Le profil de tolérance du lenvatinib est similaire à celui du sorafenib**

Vogel A, Allemagne, AASLD 2017, Abs 1369

CHC : tolérance du régorafenib

Essai Randomisé du CHC au stade avancé après progression sous sorafenib
Etude RESORCE : regorafenib vs placebo



- ➔ Le profil de tolérance du regorafenib est semblable à celui observé avec le sorafenib
- ➔ Ce traitement a obtenu l'accord de l'agence européenne dans l'indication CHC après progression sous sorafenib
- ➔ En raison de son profil d'action similaire au sorafenib, il ne pourra pas être proposé aux patients intolérants au sorafenib

Merle P, Lyon, AASLD 2017, Abs 1354

Cabozantinib (2ème ligne), MET inhibiteur, étude de phase 3 CELESTIAL

- **CHC avancé**
- **Child A, BCLC B/C**
- **ECOG (0 vs 1)**
- **Progression on at least prior therapy**
- **≤ 2 prior therapy sorafenib**
- **N = 760**

2:1

R

Cabozantinib 60 mg/j

Placebo

Endpoints:
Primary : OS in ITT population
Secondary: PFS, ORR