

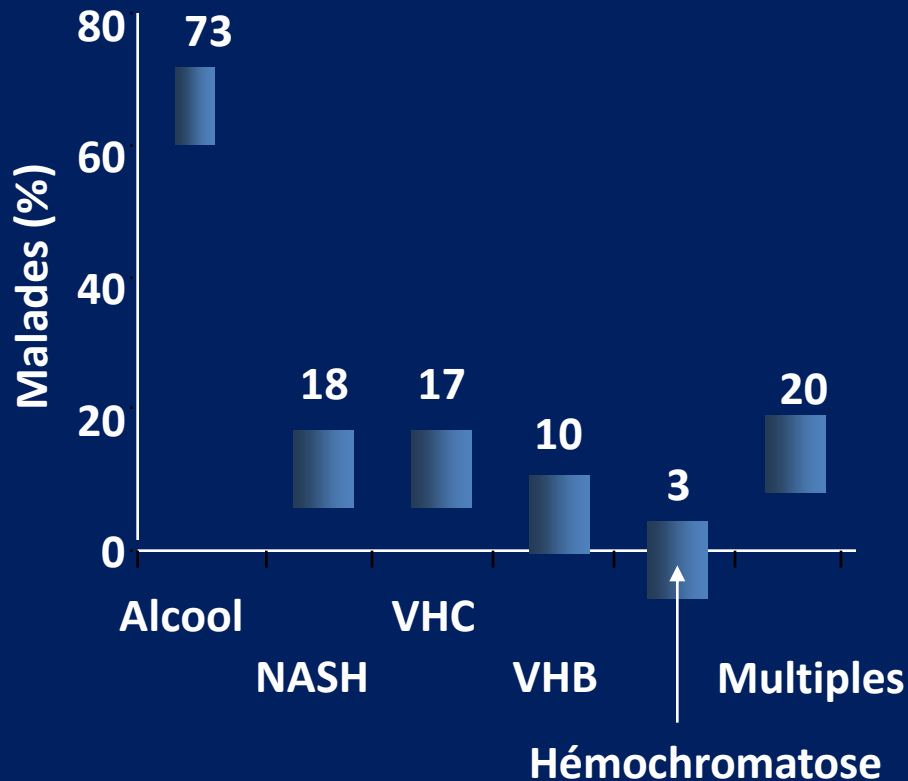
Carcinome Hépato-cellulaire
Quelles nouveautés dans les
référentiels TNCD et NCI
Symposium International
Cancérologie Digestive 12-12-2010

N.DEBZI

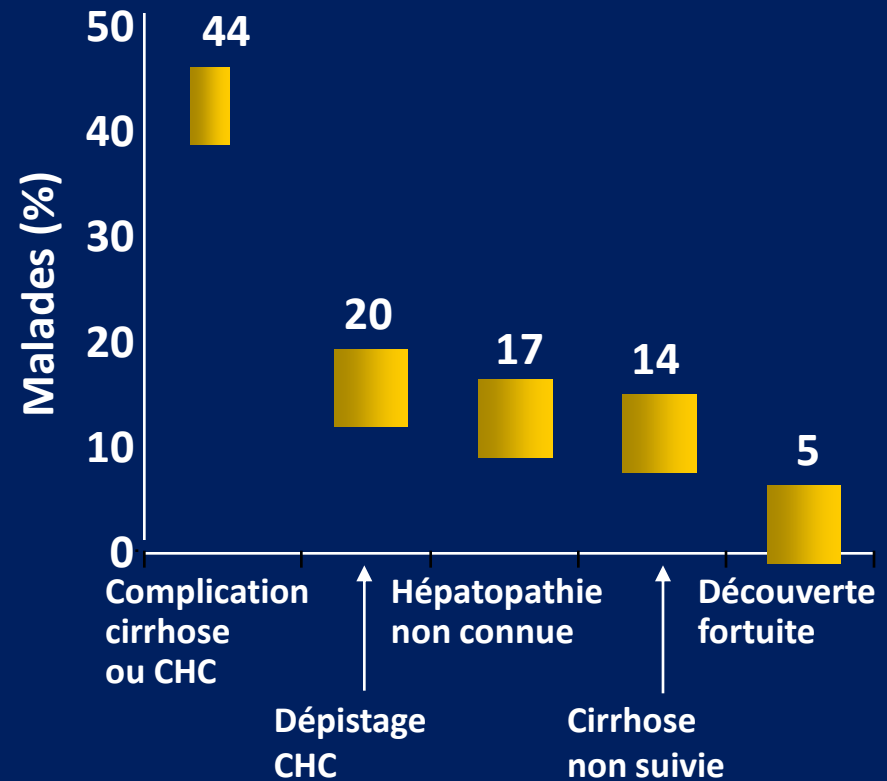
CHANGH : point sur le CHC en France (1)

- Etude observationnelle prospective nationale dans 103 hôpitaux : 94 hôpitaux généraux, 4 hôpitaux militaires et 6 CHU
- 1 287 malades inclus ayant un CHC diagnostiqué sur l'histologie ou les critères radiologiques de Barcelone : 1 026 patients analysés

Causes de cirrhose

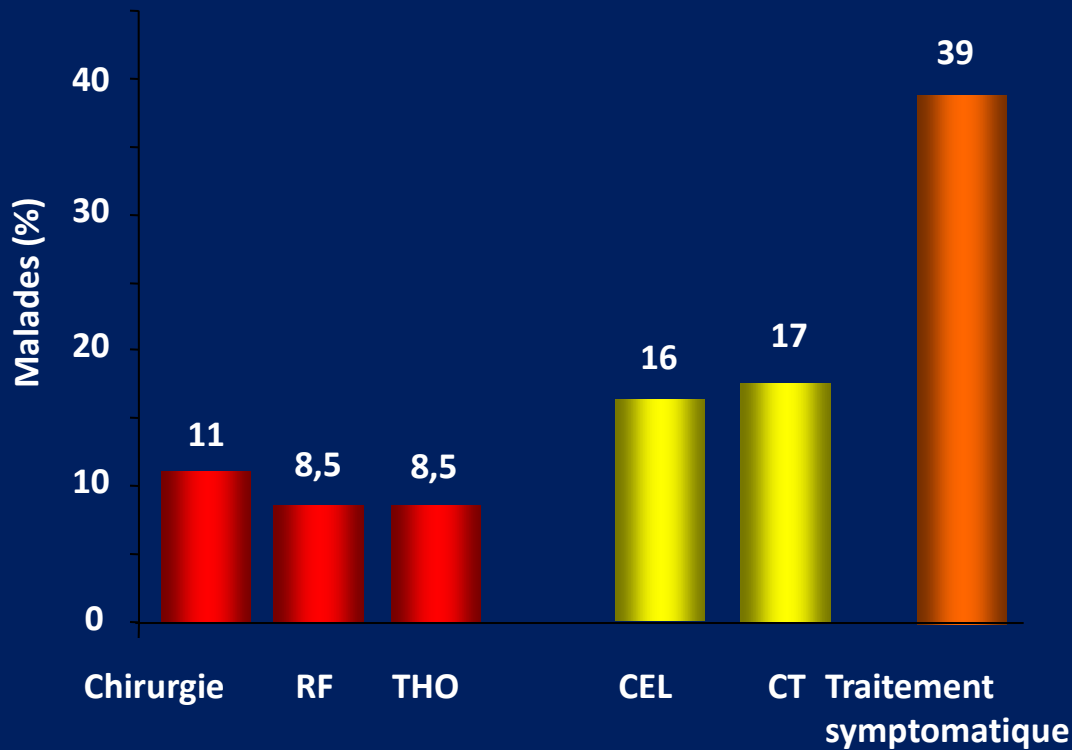


Circonstances de diagnostic du CHC

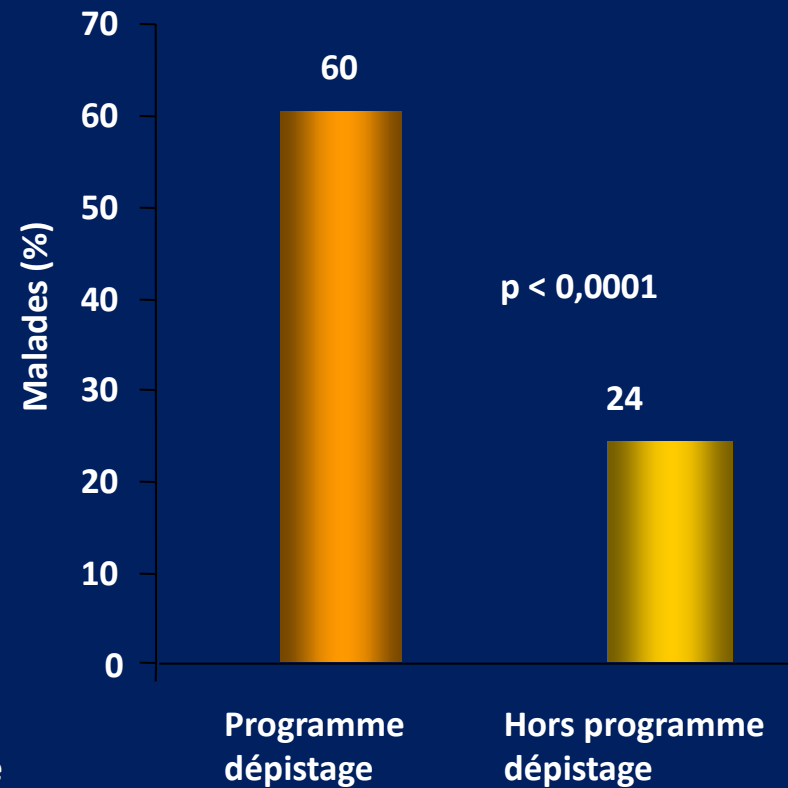


CHANGH : point sur le CHC en France (2)

Traitement du CHC



Survie à 1 an*

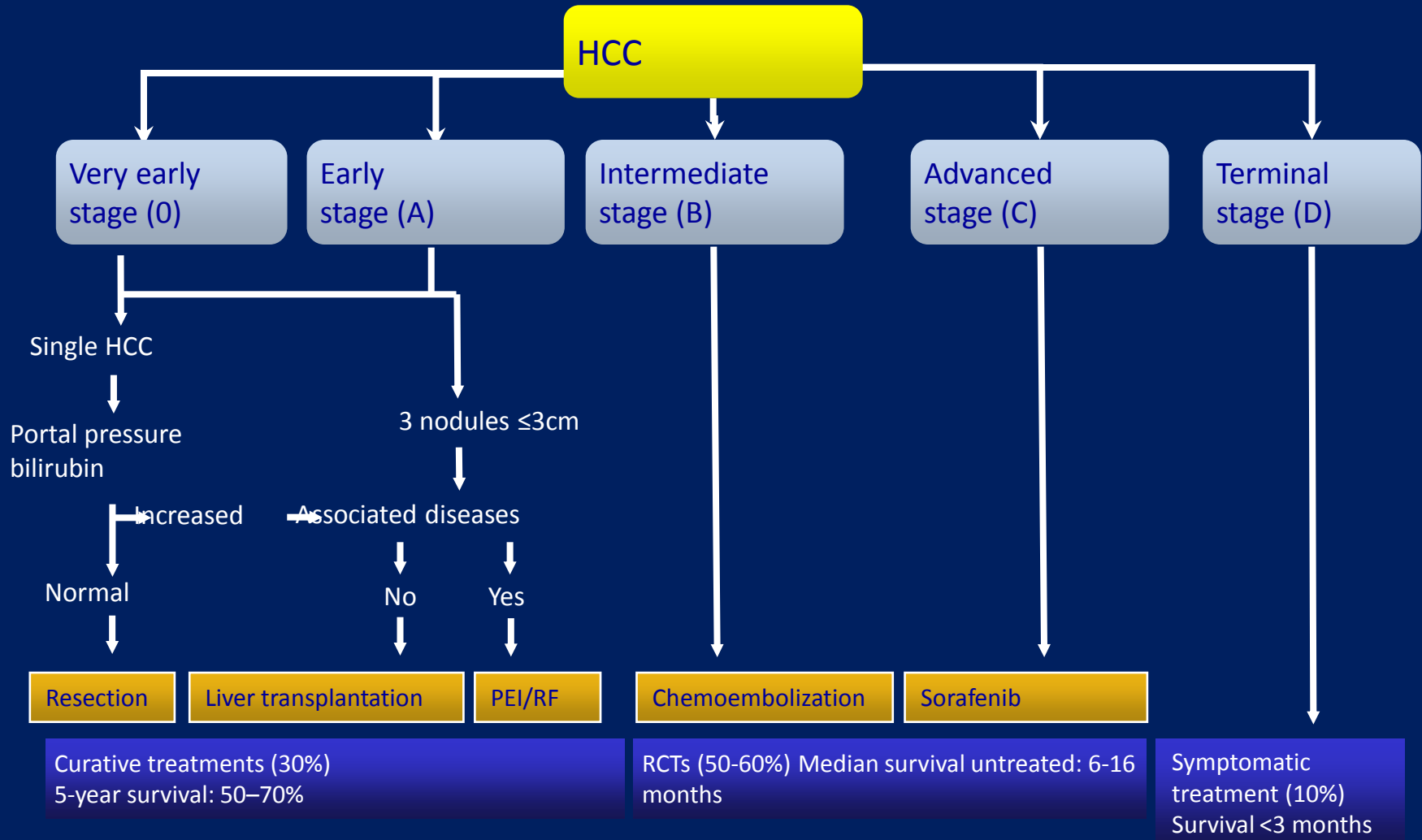


* 481 malades

PBH

- Gold standard
- Elle est nécessaire aux progrès des connaissances : étude histo-moléculaire
- Méthodes non invasives font le diagnostic
T > 2 cm , faux positifs 5-10%
- 40-60% des nodules 1-2 cm nécessitent la PBH
- Nodule < 10 mm pas d'EBM (PBH et méthodes non invasives)
- Une PBH négative n'élimine pas le diagnostic

Tailoring Treatment According to the Clinical Stage of HCC

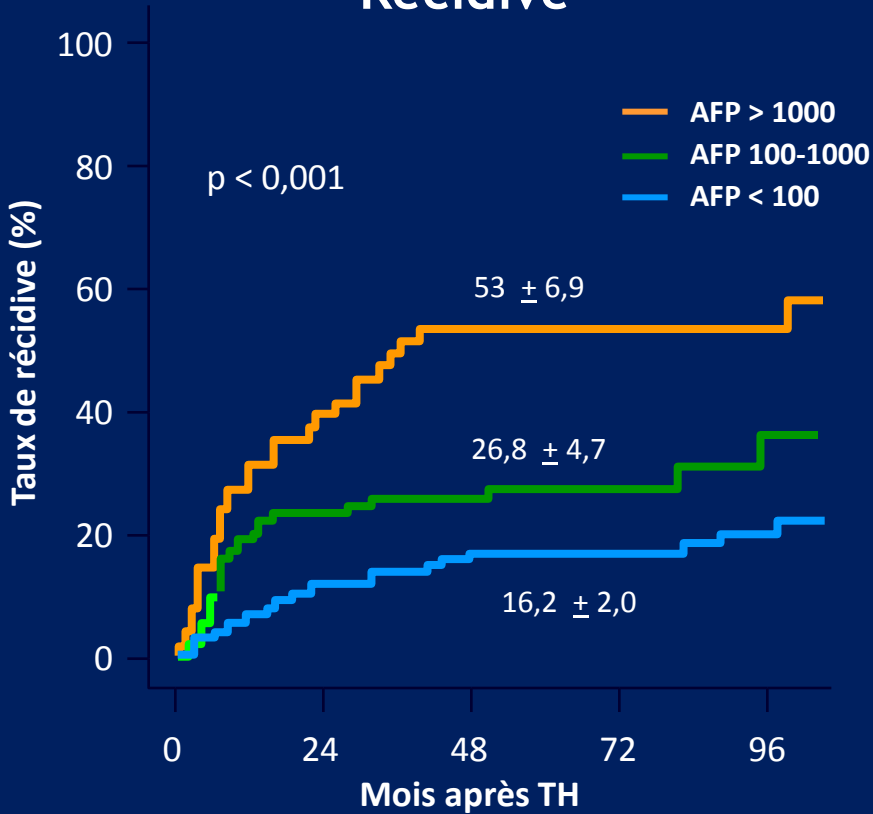


Adapted from Bruix J and Llovet JM, Lancet 2009;373:614–616

Traitement Curatif

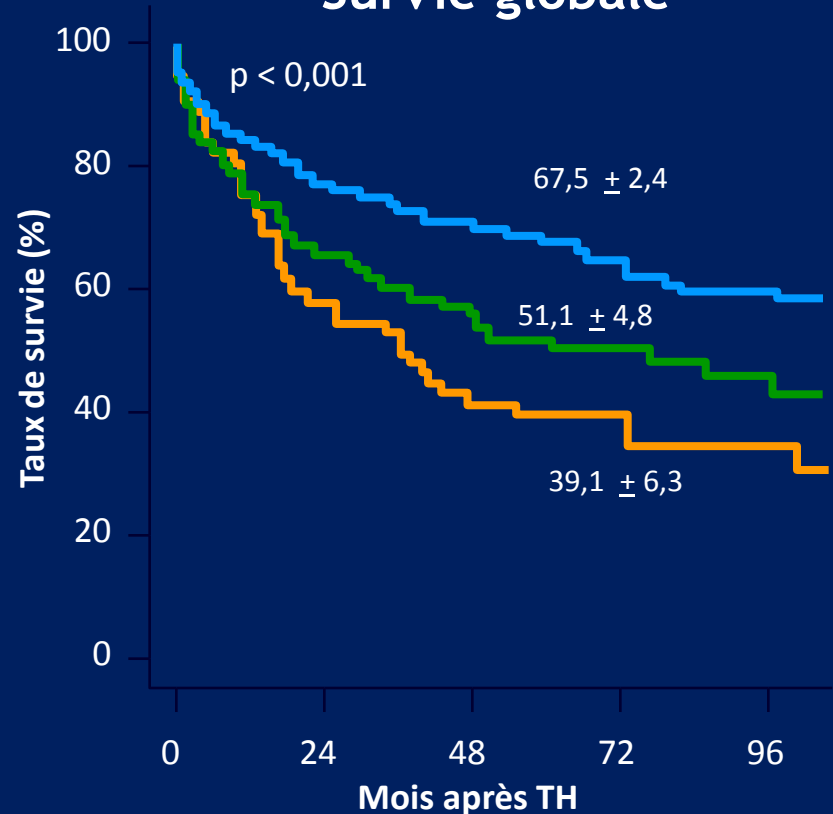
Un nouveau modèle de sélection des patients atteints de CHC et candidats à la TH : AFP is back ! (1)

Récidive



352	310	284	273	236	165	105	59	41
93	72	67	62	48	41	29	17	10
55	38	31	24	22	16	13	11	10

Survie globale



387	325	297	281	253	182	119	62	44
109	81	71	65	61	42	30	18	15
61	46	35	32	24	18	15	11	10

Un nouveau modèle de sélection des patients atteints de CHC et candidats à la TH : AFP is back ! (2)

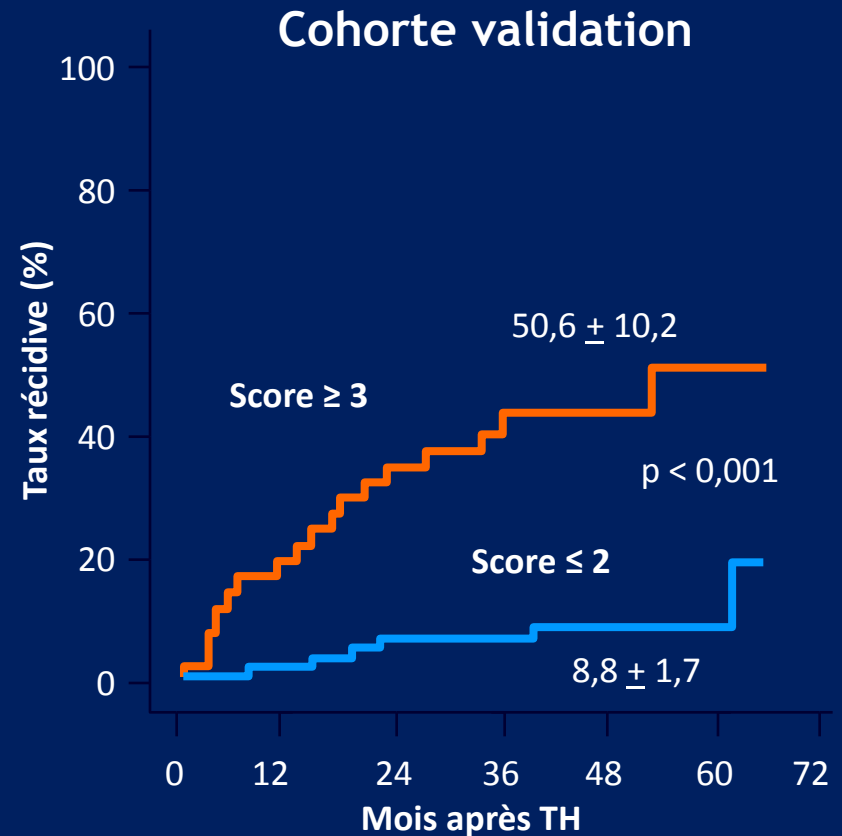
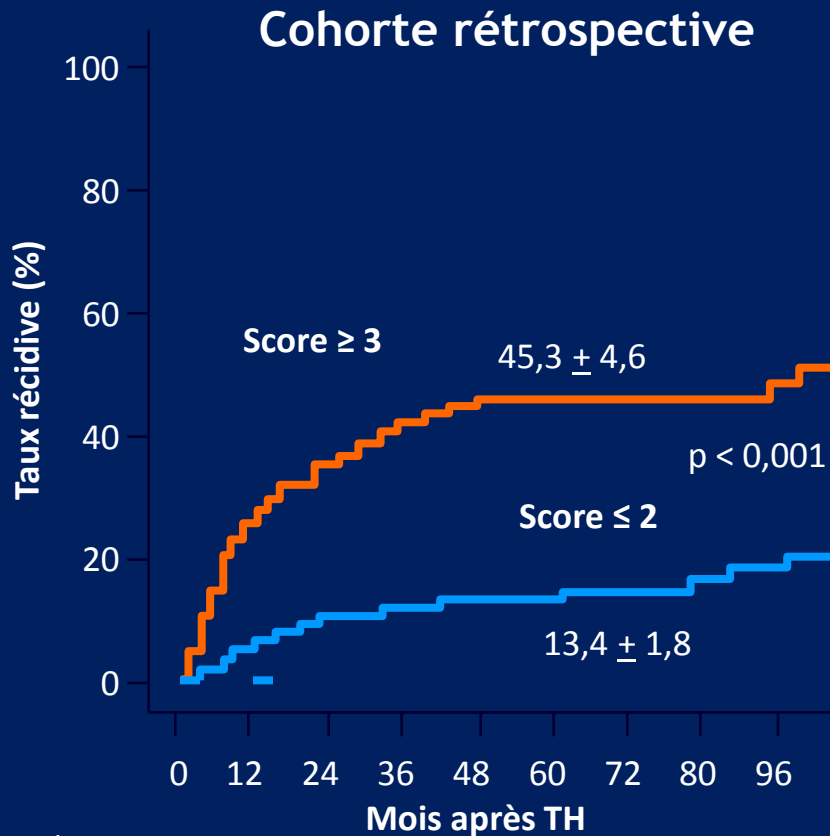
Risque de récurrence : analyse multivariée

Variables	β coefficient	RR	IC 95 %	p	Transformation linéaire Coefficient β (x 3, arrondi)
Plus grand diamètre					
≤ 3 cm	0	1			0
> 3 et ≤ 6 cm	0,272	1,31	0,84-2,04	0,229	1
> 6 cm	1,347	3,84	2,23-6,62	< 0,001	4
Nombre de nodules					
1-3	0	1			0
4 et +	0,696	2,01	1,15-3,50	0,014	2
Taux AFP (ng/ml)					
≤ 100	0	1			0
> 100 et ≤ 1000	0,668	1,95	1,21-3,15	0,006	2
> 1000	0,945	2,57	1,55-4,28	< 0,001	3

Création modèle pronostique à partir coefficient β
 Score : 0 à 9 points
 Cut-off : 2 ; AUROC : 0,701 (IC 95 % : 0,63-0,76)
 Performance diagnostique : 75 %

Un nouveau modèle de sélection des patients atteints de CHC et candidats à la TH : AFP is back ! (3)

Application du score au taux de récurrence



Patients à risque

Risque faible	366	327	304	293	262	177	114	64	44
Risque élevé	127	88	75	63	54	43	32	22	19

Un nouveau modèle de sélection des patients atteints de CHC et candidats à la TH : AFP is back ! (4)

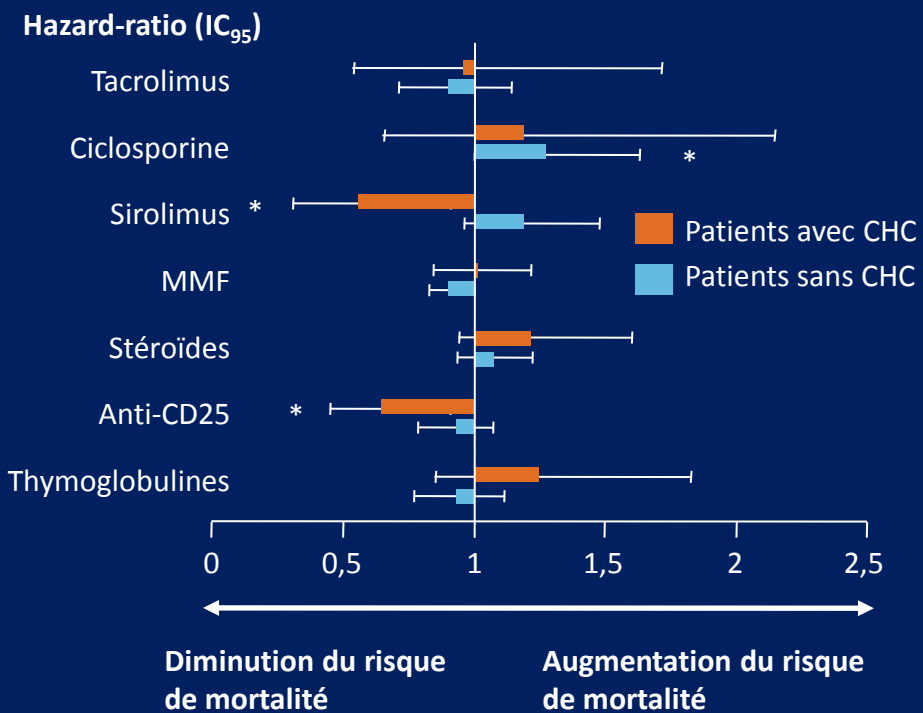
Corrélation AFP et analyse explant

Variables	AFP 100-1 000		AFP > 1 000	
	OR	p	OR	p
Invasion vasc.	3,12	0,030	3,26	0,053
Différentiation				
- Moyenne	2,32	0,004	1,27	0,59
- Faible	5,92	0,005	11,74	< 0,001
Plus grand diamètre	1,01	0,82	1,27	< 0,001

➔ Un nouveau score intégrant l'alpha-fœtoprotéine pré-TH permet la prédiction du risque de récurrence tumorale post-greffe

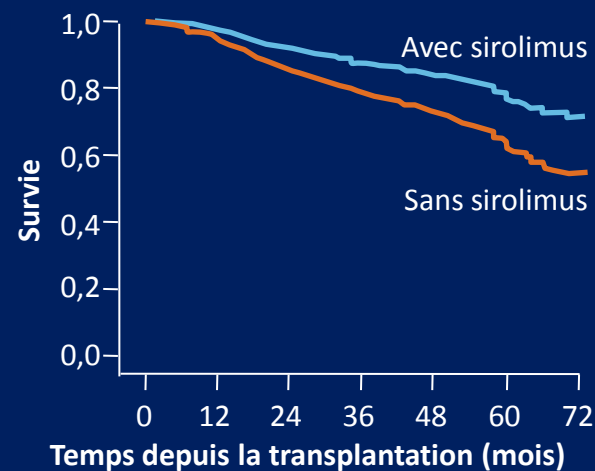
Le sirolimus améliore la survie post-transplantation des CHC

- Étude rétrospective du Scientific Registry of Transplant Recipients (foie, n = 2 491, dont CHC 54 %)



Facteurs associés à la mortalité en analyse multivariée*

Patients avec CHC	HR	IC ₉₅	p
Sirolimus	0,53	0,31-0,92	≤ 0,05
Induction avec anti-CD25	0,64	0,45-0,90	≤ 0,01



* Résultats ajustés sur le MELD, année de TH, maladie hépatique initiale, âge à la TH ± volume tumoral, taux d'AFP et traitement du CHC prétransplantation.

- ➡ Les Ac anti-CD25 améliorent la survie post-transplantation (CHC et non CHC)
- ➡ Le sirolimus améliore la survie uniquement en cas de CHC

Alcoolisation ou radiofréquence du petit CHC : relance du débat ! (1)

- Objectif : comparer les taux de survie et de récurrence à 4 ans de patients cirrhotiques avec CHC unique ≤ 3 cm traités par radiofréquence (RF) ou alcoolisation (Alc)
- Étude italienne, monocentrique, prospective, randomisée
- 285 patients (145 Child A ; 140 Child B) avec CHC unique (1,1 à 3,0 cm de diamètre ; moyenne : 2,2 cm)

Résultats

- 142 patients dans le bras RF et 143 dans le bras Alc
14 patients n'ont pas pu avoir de RF et ont eu une alcoolisation
- Complications sévères : 0,9 % dans le bras RF versus 1,9 % dans le bras Alc (NS)
- Pas de différence en termes de taux de récurrence

Alcoolisation ou radiofréquence du petit CHC : relance du débat ! (2)

Taux cumulatifs de survie (CHC \leq 3 cm)

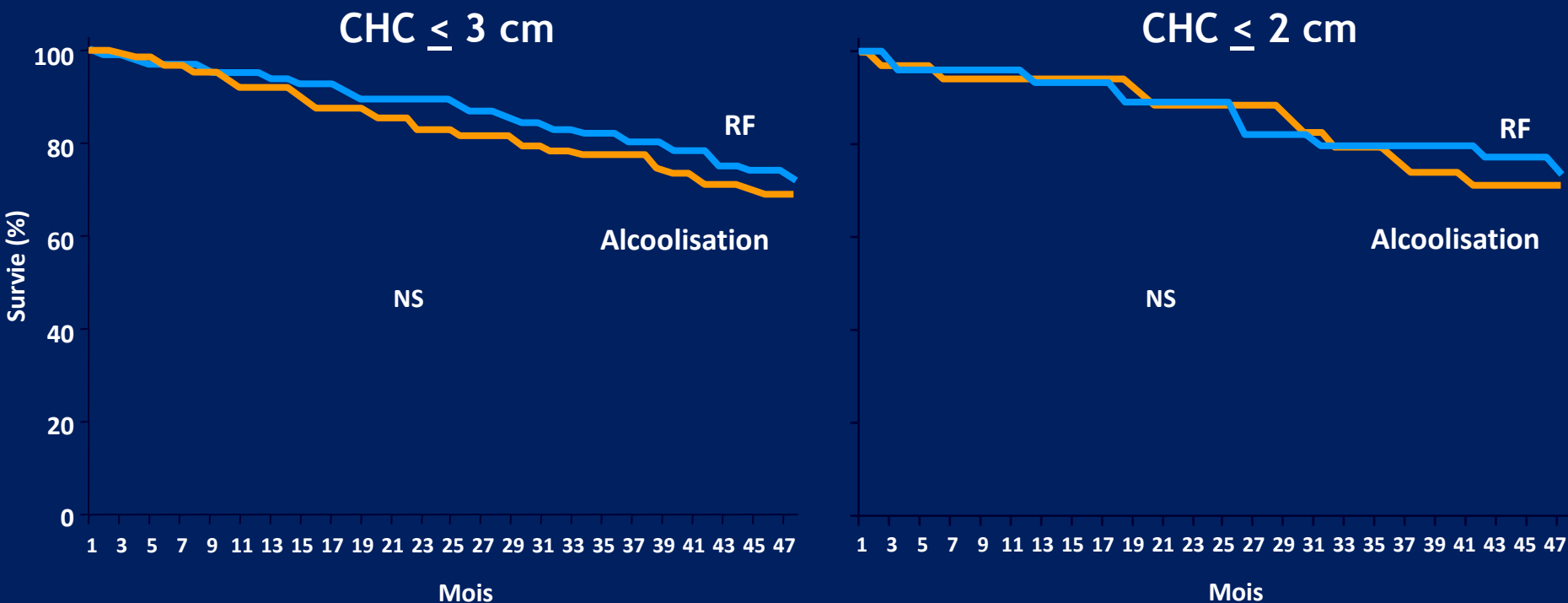
	RF	Alc	p
1 an (%)	93	92	NS
2 ans (%)	87	87	NS
3 ans (%)	79	74	NS
4 ans (%)	69	68	NS

- ➔ Dans cette étude européenne, à 4 ans, l'alcoolisation fait aussi bien que la radiofréquence pour les petits CHC uniques
- ➔ Une procédure également plus faisable et moins coûteuse

Absence de différence de survie entre alcoolisation et radiofréquence pour les CHC ≤ 3 cm

- Etude randomisée, prospective comparant l'alcoolisation (n = 143) à la radiofréquence (RF) (n = 142) dans les CHC uniques ≤ 3 cm Child A (n = 145) ou Child B (n = 140)
- Objectif principal : survie à 4 ans

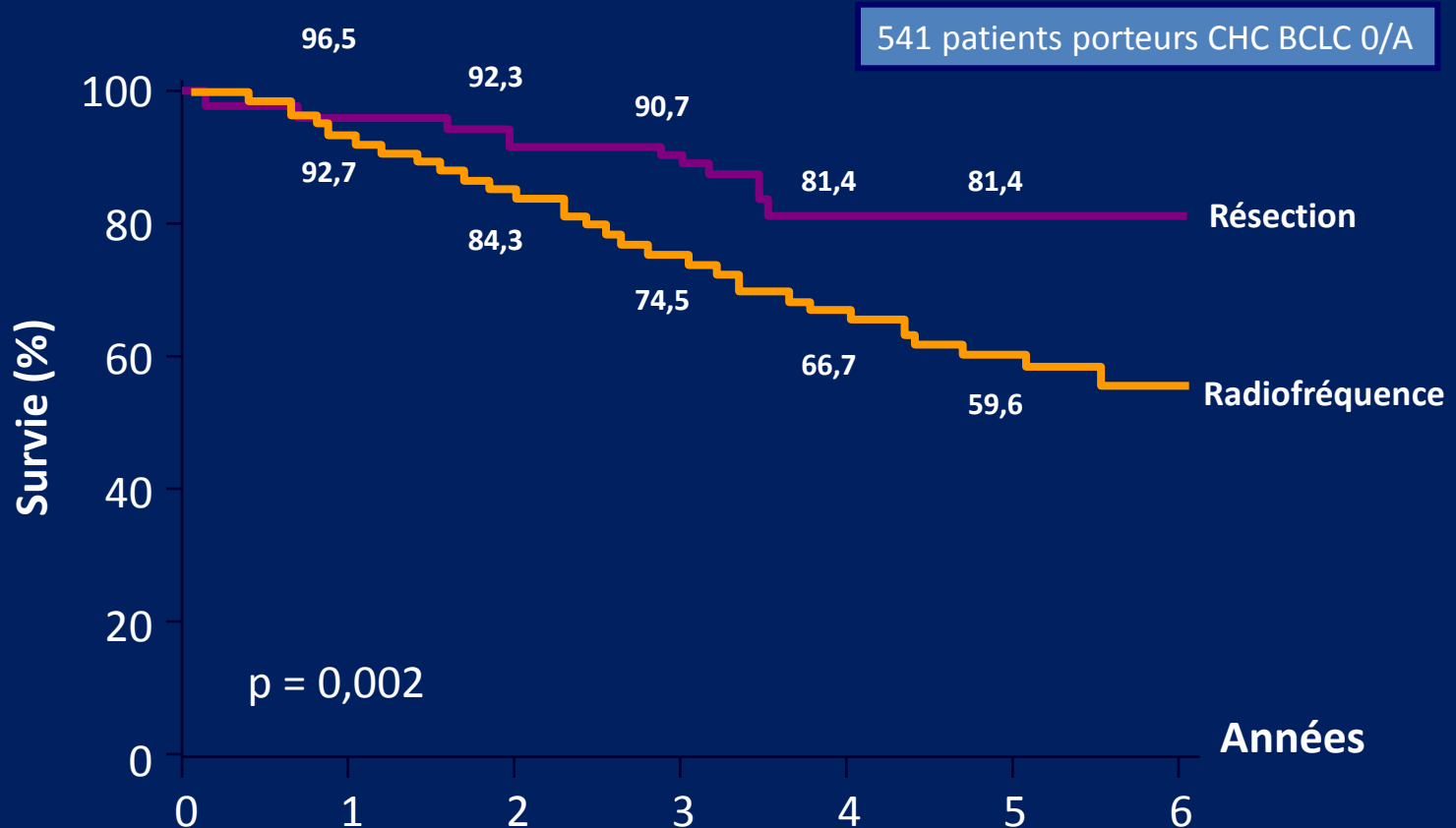
Probabilité de survie à 4 ans



➔ La RF n'est pas supérieure à l'alcoolisation pour les petits CHC

Chirurgie ou radiofréquence pour les petits CHC ? (1)

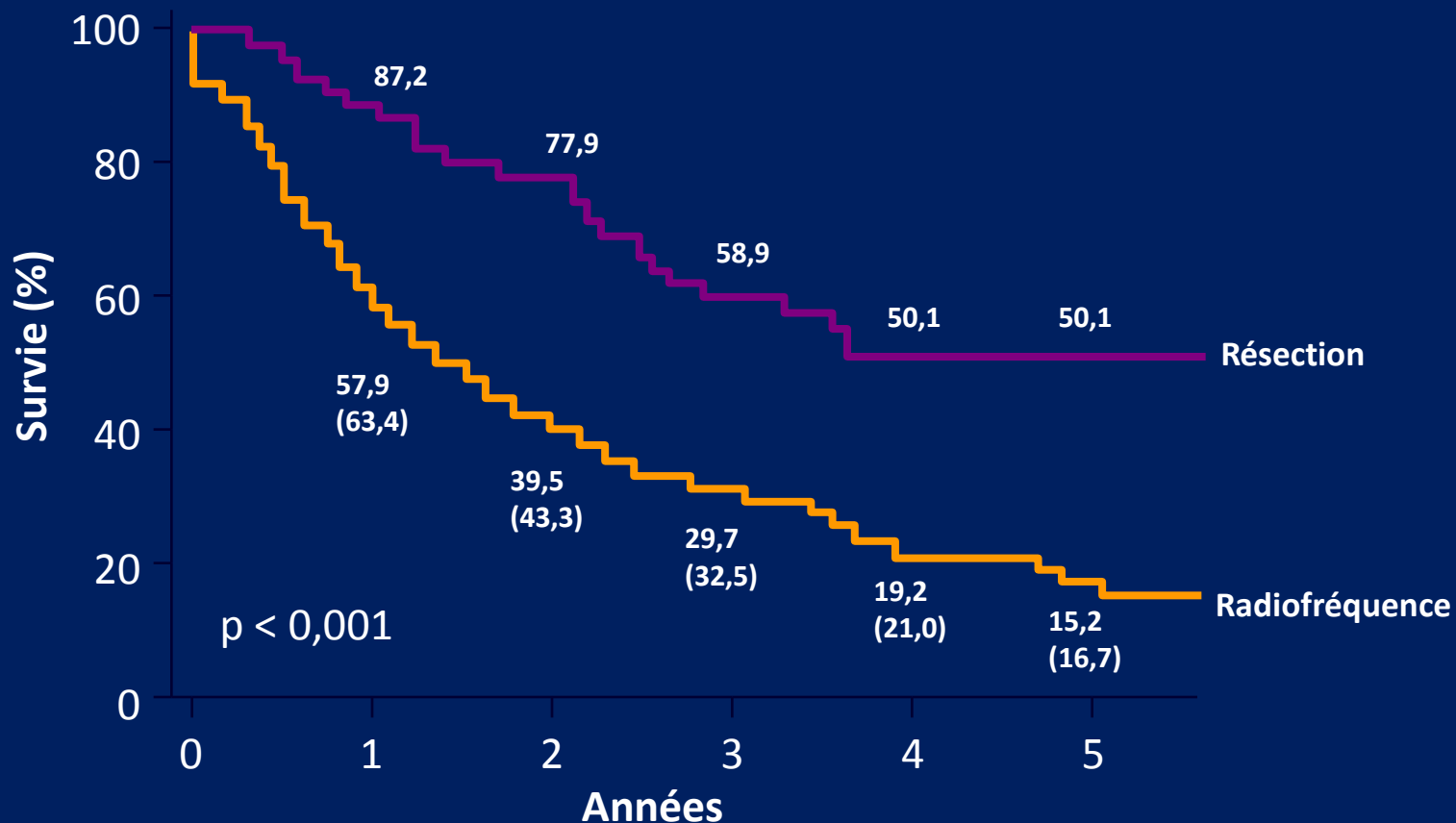
Survie globale après chirurgie (n = 217) ou radiofréquence (n = 324)



→ Cette étude prospective favorise la résection plutôt que le radiofréquence dans le traitement des petits CHC

Chirurgie ou radiofréquence pour les petits CHC ? (2)

Survie sans récidence : chirurgie (n = 217), radiofréquence (n = 324)



541 patients porteurs CHC BCLC 0/A

- **Traitement néo-adjuvant ou adjuvant après résection ou radiofréquence :**

◇ **Référence :**

Pas de traitement adjuvant (*Niveau de recommandation Grade C*)

Prise en charge de l'hépatopathie chronique :

- Traitement étiologique : arrêt de l'alcool, éradication du VHC, contrôle du VHB...
- Prise en charge des comorbidités : alcool, surpoids, diabète...
- En cas de cirrhose, recherche de VO et autres lésions d'HTP et traitement préventif éventuel.

◇ **Etudes cliniques :**

ANRS HC06 LIPIOCIS ® : Essai thérapeutique randomisé de traitement adjuvant du carcinome hépatocellulaire sur hépatopathie chronique.

Coordonnateur : olivier.rosmorduc@sat.aphp.fr

Essai RTF-2 : Etude pilote de phase-II non randomisée multicentrique testant l'efficacité et la tolérance de l'association chimioembolisation + radiothérapie de conformation comme approche néoadjuvante de la résection chirurgicale du carcinome hépatocellulaire de grande taille (> 5 cm).

Coordonnateurs : phmerle@lyon.inserm.fr - francoise.mornex@chu-lyon.fr

STORM : Essai de phase 3 randomisé en double aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance du sorafénib en traitement adjuvant après chirurgie.

Promoteur : Bayer Schering Pharma.

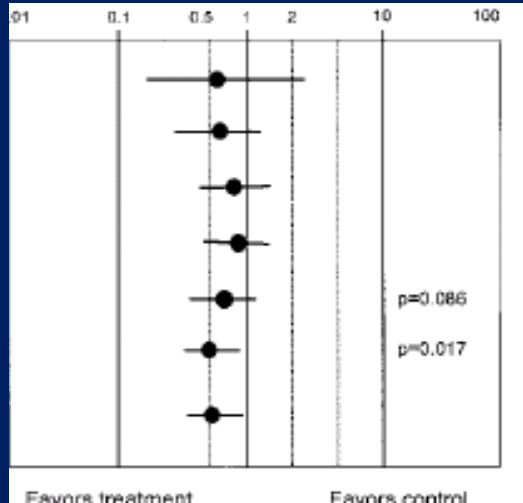
Traitement Palliatif

- En l'absence de thrombose portale complète, de flux porte hépatofuge, d'anastomose bilio-digestive et de métastase extra-hépatique :

REFERENCE

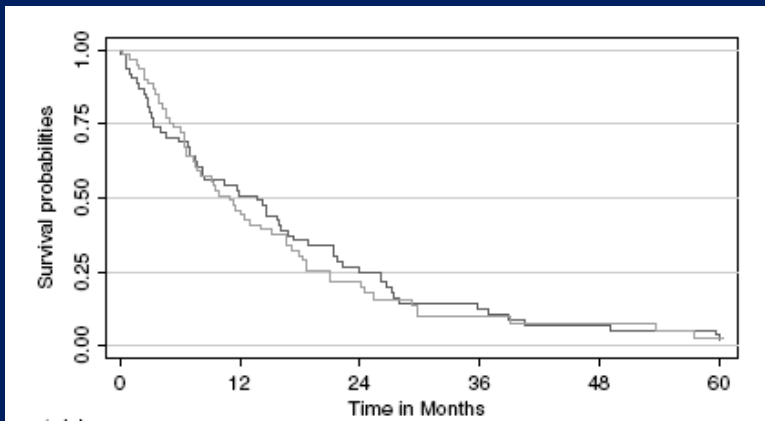
- Chimioembolisation artérielle (Niveau de recommandation Grade A)

- Intérêt pour les CHC sur cirrhose virale



Llovet et al. Hepatology 2003

- Sur cirrhose OH ?

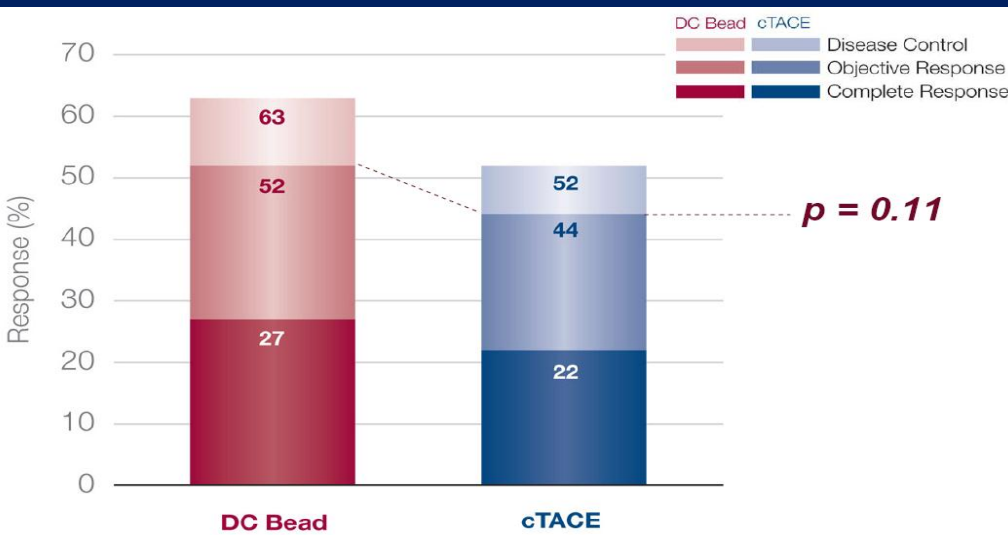


Dozzoël et al. Eur J Cancer 2008

CE conventionnelle vs billes chargées



- Objectif : montrer la supériorité des billes chargées à la doxorubicine par rapport à la CEL classique
- Étude multicentrique
- Résultats très discutables...



PRECISION TACE™ with DC Bead™

- 2 x 2ml vials of DC Bead (total 4ml) loaded at 37.5mg/ml for total dose of 150mg
- 1 vial of 300-500µm followed by 1 vial of 500-700µm

cTACE

- Doxorubicin dose of 50-75mg/m² to maximum of 150mg
- Physician preference for embolic



Associations

- A la RFA
 - Expériences rétrospectives limités intéressantes
 - Étude prospective à faire

This article has been retracted

Chemoembolization Combined With
Radiofrequency Ablation for Patients With
Hepatocellular Carcinoma Larger Than 3 cm
A Randomized Controlled Trial

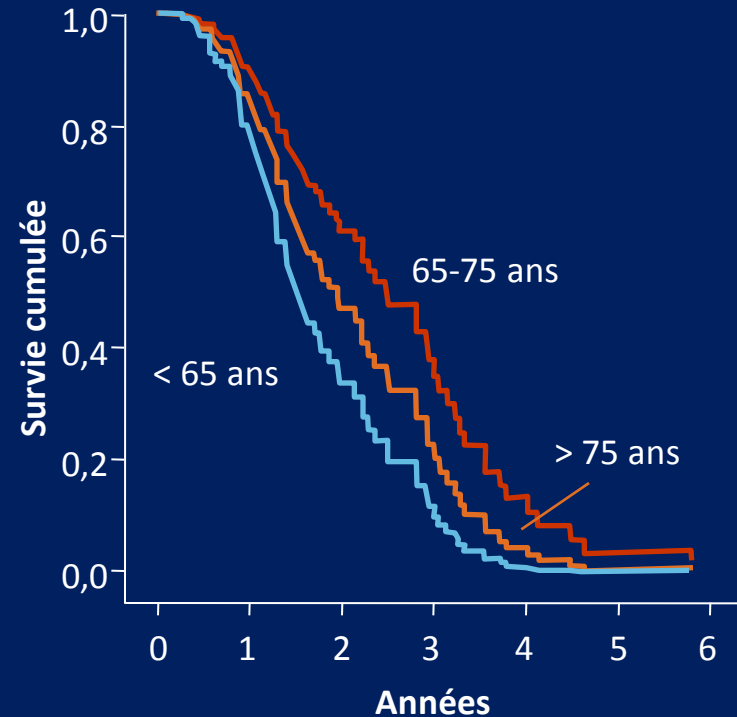
- Aux traitements anti-angiogéniques
 - Essais en cours avec le Sorafenib et le Brivanib

Chimioembolisation pour CHC : même efficacité et même taux de complications chez les sujets âgés

- Cohorte monocentrique (2001-2008)
- 106 patients avec CHC traités par chimioembolisation :
< 65 ans (n = 34), 65-75 ans (n = 45), > 75 ans (n = 23)
- Comparaison entre les groupes d'âge :
 - pas de différence pour la survie, même après ajustement sur le stade du CHC
 - pas de différence pour les taux de complications

➔ Chez les patients de plus de 75 ans, la chimioembolisation a la même efficacité et le même taux de complications que chez les patients plus jeunes à stade BCLC égal

Survie ajustée sur le stade BCLC



CHC : aucun avenir pour l'association chimioembolisation-bevacizumab ?

- Etude monocentrique, randomisée, contrôlée, en double aveugle
- CHC avancé traité par chimioembolisation (doxorubicine 75 mg/m² + lipiodol) plus placebo ou bevacizumab (5 mg/kg) toutes les 2 semaines pendant 48 semaines

	TACE + Bevacizumab (n = 14)	TACE + Placebo (n = 15)	p
Patients vivants à S52	4 (28 %)	8 (53 %)	-
Hémorragies + évènements vasculaires fatals	5 (36 %)	0	0,017
Infection	4 (29 %)	0	0,0342

→ Le mieux peut être l'ennemi du bien

7.3.2.1.2.1. Cirrhose Child-Pugh A

- **En l'absence de thrombose portale complète, de flux porte hépatofuge, d'anastomose bilio-digestive et de métastase extra-hépatique :**

REFERENCE

- **Chimioembolisation artérielle** (*Niveau de recommandation Grade A*)

- **Après échec de la chimioembolisation** chez un patient à l'état général conservé (OMS \leq 2) : Sorafénib. (*Niveau de recommandation Grade A*)

ETUDES CLINIQUES

- **PRODIGE 16 – SATURNE** : Essai randomisé en double aveugle de phase II / III évaluant la chimioembolisation combinée au sunitinib ou à un placebo chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire. Essai intergroupe PRODIGE (FFCD- FNCLCC) – AFEF.

Coordonnateurs : m-hebbar@chru-lille.fr - jean-didier.grange@tnn.ap-hop-paris.fr - debaere@igr.fr

- **SPACE** : Essai de phase II randomisé en double aveugle versus placebo, évaluant l'efficacité de l'association Nexavar et chimioembolisation transartérielle (TACE) versus TACE et placebo.

Promoteur : Bayer Schering Pharma.

- **BRISK TA** : Brivanib versus placebo en adjuvant de la chimioembolisation.

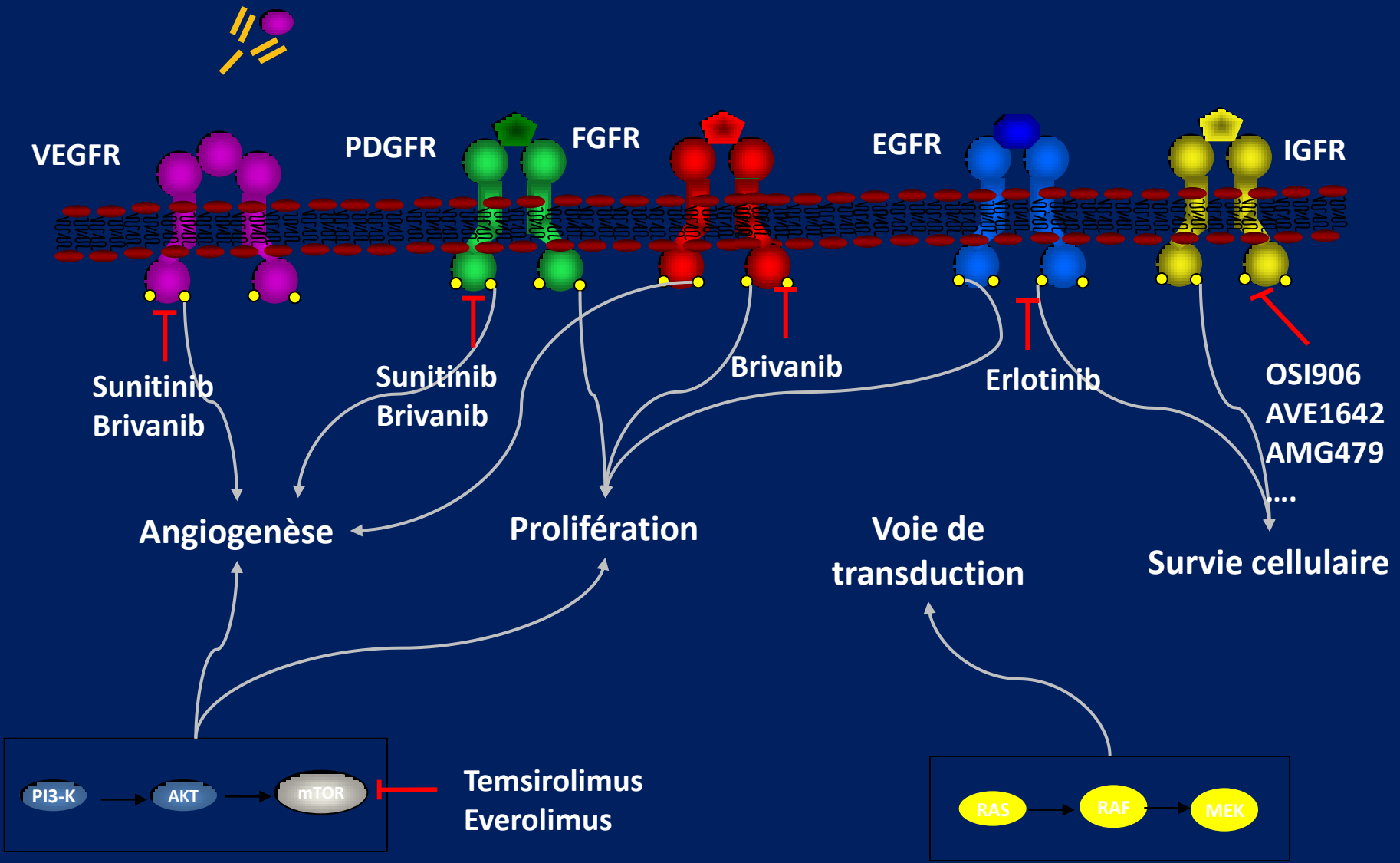
Promoteur : BMS

- **En présence de thrombose portale complète, ou de flux porte hépatofuge, ou d'anastomose bilio-digestive ou de métastase extra-hépatique (contre-indications à la chimioembolisation) :**

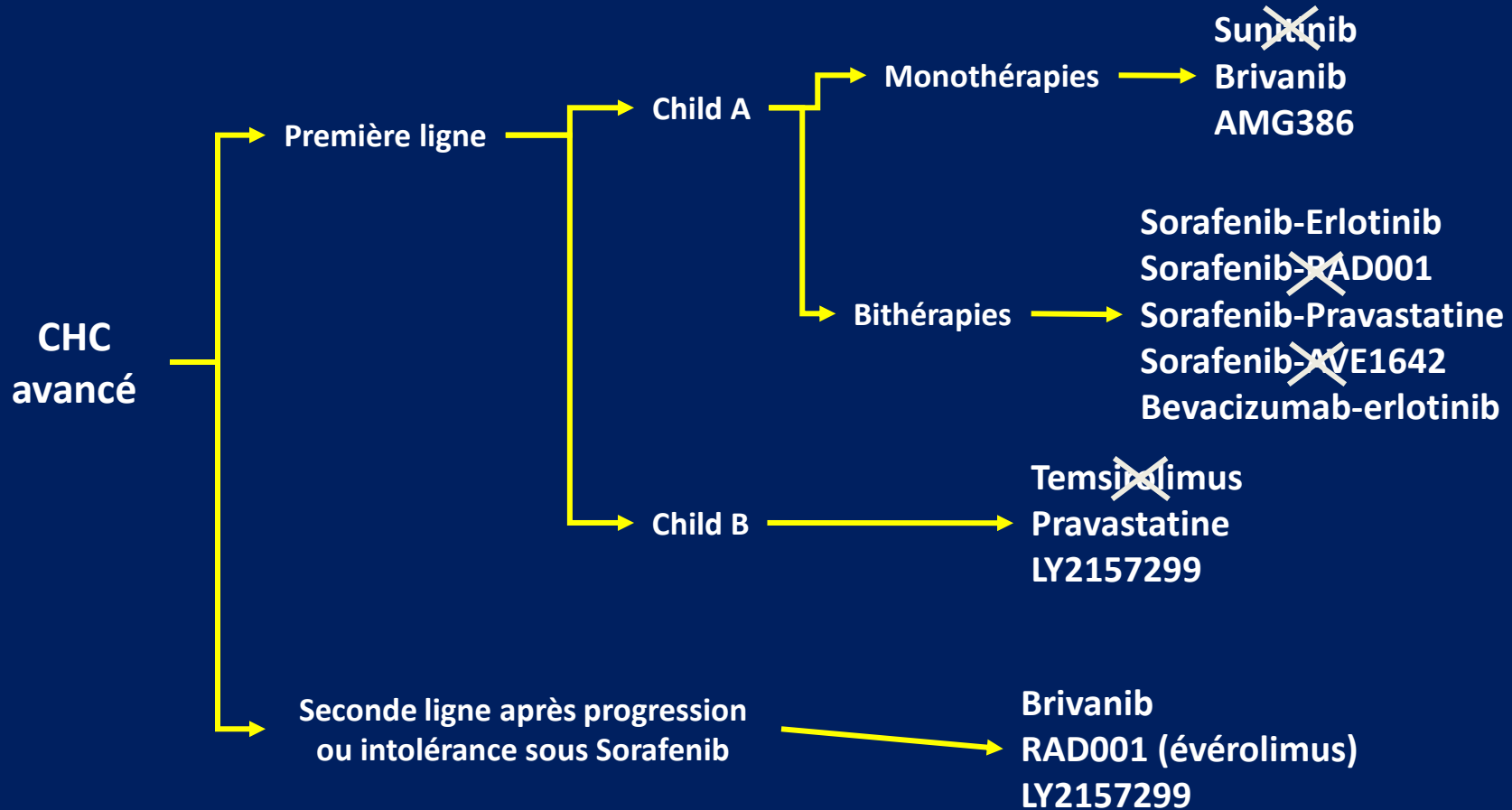
REFERENCE

- **Sorafénib** (*Niveau de recommandation Grade A*)

Nouveaux traitements

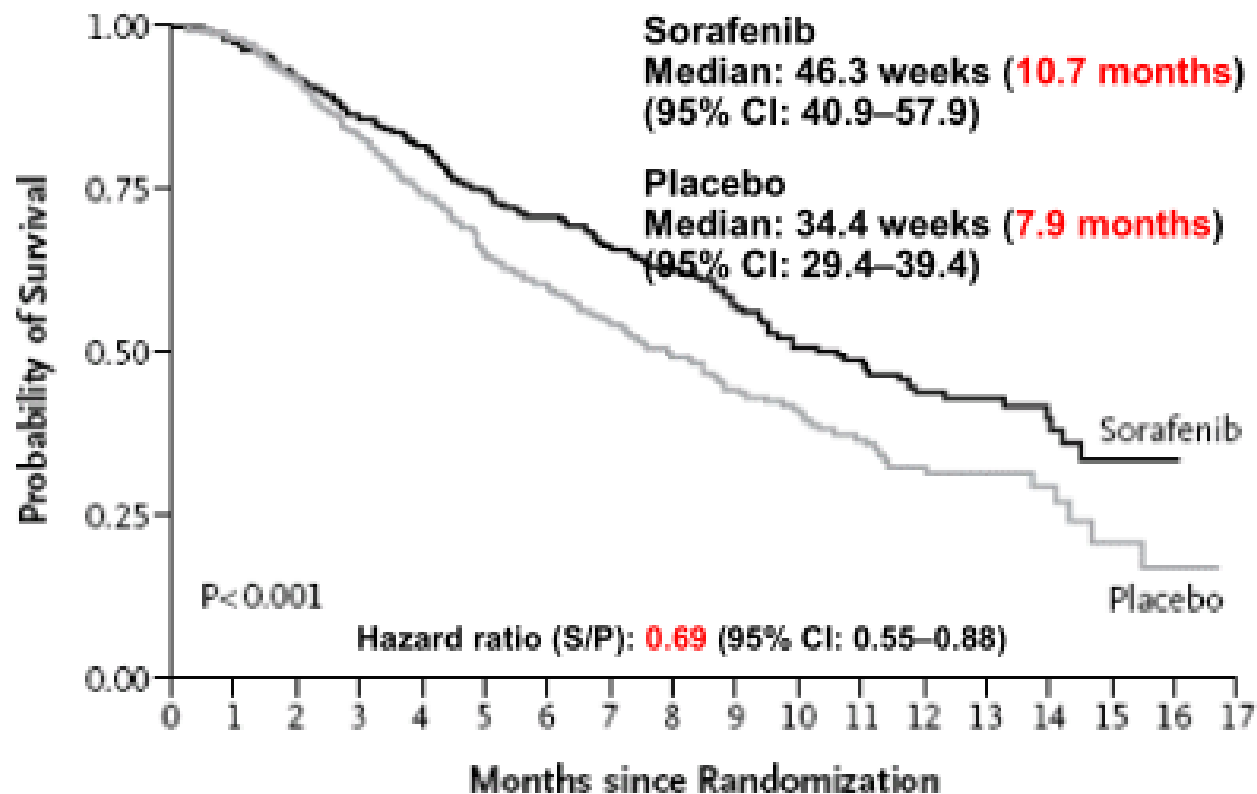


Essais biothérapies



Sorafenib phase III SHARP: OS

A Overall Survival



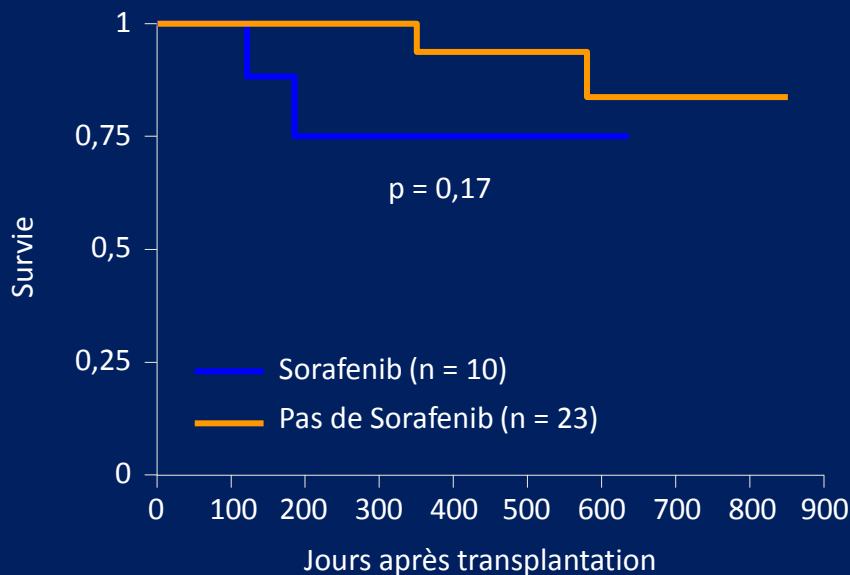
No. at Risk

Sorafenib	299	290	270	249	234	213	200	172	140	111	89	68	48	37	24	7	1	0
Placebo	303	295	272	243	217	189	174	143	108	83	69	47	31	23	14	6	3	0

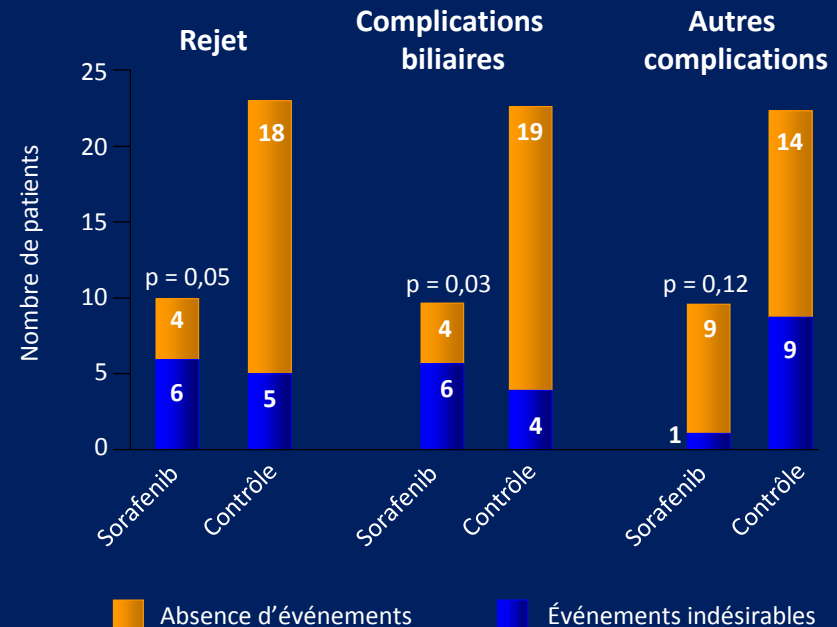
Sorafenib : prudence pour l'utilisation avant transplantation hépatique

- Etude non-randomisée et non contrôlée comparant le devenir post-greffe de 10 patients traités par Sorafenib à 23 malades non traités par Sorafenib
- Il n'existait pas de différence entre les 2 groupes en terme de caractéristiques tumorales ou de fonction hépatocellulaire

Survie après transplantation



Effets secondaires après transplantation



➔ Le traitement par Sorafenib en pré-greffe pourrait être associé à une augmentation des complications biliaires et des rejets en post greffe.

ETUDES CLINIQUES

- **PRODIGE 10 GoNEXT** : Etude randomisée de phase II évaluant l'association Nexavar et gemcitabine / oxaliplatine dans le carcinome hépatocellulaire avancé.

Coordonnateurs : e.assenat@valdorel.fnclcc.fr et boige@igr.fr

- **PRODIGE 11/ ESSAI ANGH-FFCD 0803** : Essai randomisé sorafenib versus sorafenib-pravastatine pour le traitement palliatif du carcinome hépatocellulaire Child A. Etude phase III contrôlée ouverte multicentrique. Essai financé par le PHRC 2009.

Coordonnateur : jean-louis.jouve@chu-dijon.fr

- **Association Nexavar-Tarceva** pour le traitement de première ligne des patients atteints de carcinoma hépatocellulaire.

Promoteur: Bayer Schering Pharma.

- **BRISK FL**: Essai phase III multicentrique randomisé en double aveugle brivanib vs sorafénib pour le traitement de première ligne des patients atteints de carcinome hépatocellulaire avancé.

Promoteur: BMS.

- **Etude 20080580**: Etude de phase II, multicentrique en ouvert à bras unique, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'AMG 386 en association avec le Sorafenib dans le traitement de première ligne chez des patients atteints d'un

carcinome hépatocellulaire avancé ou non résecable.

Promoteur : Amgen.

- **En seconde ligne, BRISK PS**: Comparaison brivanib et soins palliatifs vs placebo pour le traitement des patients atteints de cancer du foie après échec du sorafenib.

Promoteur: BMS.

7.3.2.1.2.2. Cirrhose Child-Pugh B ou C

REFERENCE : traitement symptomatique (*Niveau de recommandation Grade C*)

ETUDES CLINIQUES

- **Essai FFCD 0903** : Étude de tolérance et d'efficacité du CCI-779 (temsrolimus, Torisel®) dans le carcinome hépatocellulaire avancé sur cirrhose Child B.

Coordonnateur : thomas.decaens@hmn.aphp.fr

- **Essai PRODIGE 21 - AFEF** de phase II randomisé comparant l'administration en continu de sorafenib (800 mg/j) ou de pravastatine (40 mg/j) ou de l'association sorafenib-pravastatine ou des soins de support pour le traitement palliatif du carcinome hépatocellulaire sur cirrhose Child B. Ouverture en 2010.

Coordonnateurs : jean-frederic.blanc@chu-bordeaux.fr et boucher@rennes.fnclcc.fr

Conclusion

- Augmentation d'incidence avec modification d'étiologie
- Le seul traitement curatif est l'ablation (radiofréquence, résection ou transplantation)
- Traitement de l'hépatopathie sous jacente+++
- Le traitement médical est palliatif
 - Avec augmentation de survie
 - Recherche d'une amélioration de la qualité de vie
 - Meilleure gestion des effets secondaires
 - Nouvelles molécules ?
- Perspective de nette amélioration de prise en charge
 - Poly-thérapies / traitements séquentiels
 - Secondes lignes thérapeutiques