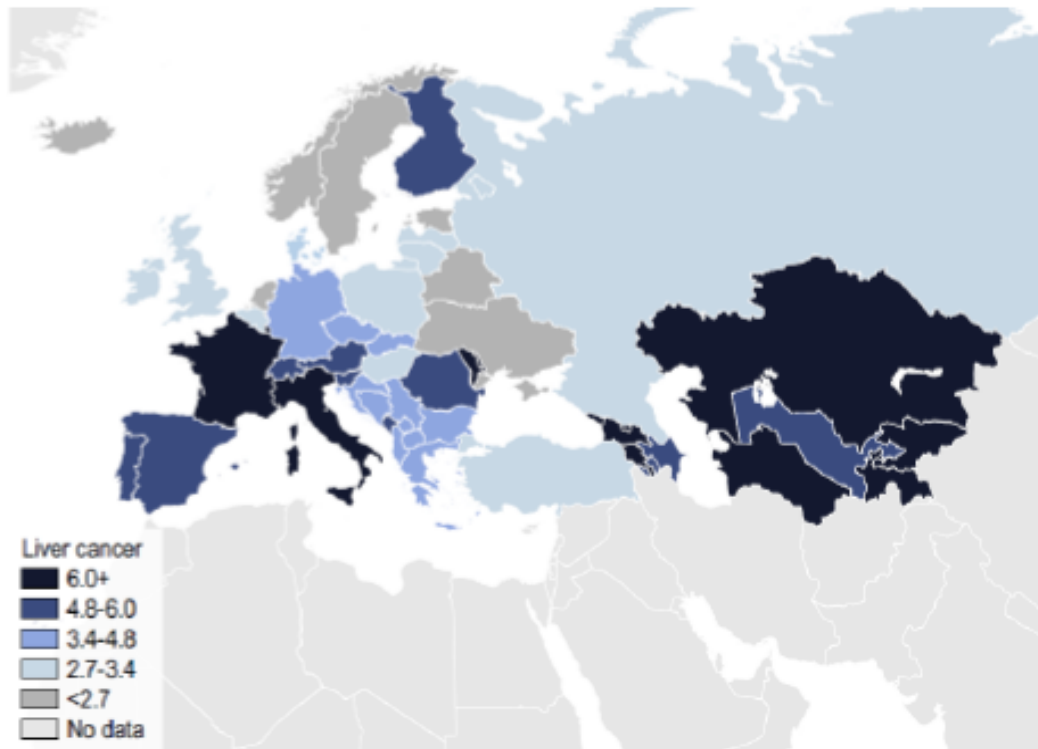


# **Carcinome Hépatocellulaire**

**Service d'oncologie médicale  
CLCC d'Oran**

**S.Zeroual  
B.Larbaoui**

# Epidémiologie



Incidence des cancers primitifs hépatiques (/100 000 habitants)

Source : GLOBOCAN 2012, IARC

- Incidence du CHC en augmentation en Europe et dans le monde
- Cancer hépatique : 810 000 décès / an
- 2<sup>ème</sup> cause de mortalité par cancer la plus fréquente -7% de ts les cancers
- CHC = 90% des cancers primitifs hépatiques
- Sex Ratio H/F 2-2,5 :1
- Incidence la plus élevée en Asie du Sud est et en Afrique sub Saharienne (hépatites virales chroniques – VHB++)

# Epidémiologie

- 90% CHC = étiologie sous jacente connue
- Causes les plus fréquentes dans le monde : VHB et VHC
- En moyenne, 1/3 des cirrhotiques développeront un CHC au cours de leur vie
- Augmentation de l'incidence du CHC avec l'âge et l'hypertension portale
- FDR de CHC
  - Cirrhose quelle que soit sa cause
  - VHB
  - NASH
  - Hémochromatose

**Table 2. Geographical distribution of main risk factors for primary liver cancer world-wide.**

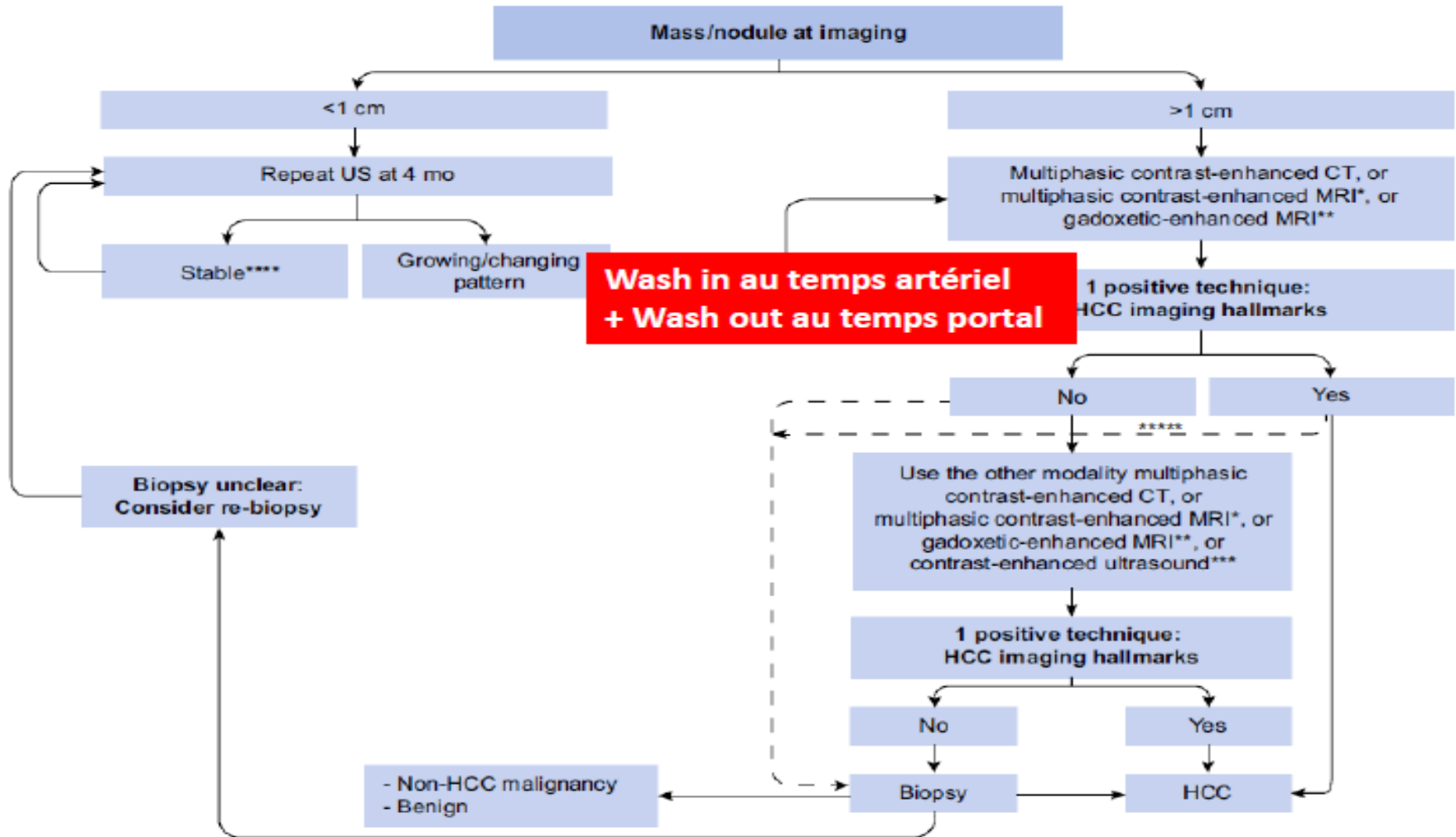
	Alcohol (%)	HBV (%)	HCV (%)	Others (%)
Europe				
Western	32	13	44	10
Central	46	15	29	10
Eastern	53	15	24	8
North America	37	9	31	23
Andean Latin America	23	45	12	20
Asia				
East Asia	32	41	9	18
Asia-Pacific	18	22	55	6
South-East Asia	31	26	22	21
Africa				
North Africa, Middle East	13	27	44	16
Southern (sub-Saharan)	40	29	20	11
Western (sub-Saharan)	29	45	11	15

*Sangiovanni et al., Hepatology, 2006*

*Ripoll et al., J. Hepatol., 2009*

*Recommendations EASL, J. Hepatol., 2018*

# CHC sur Cirrhose



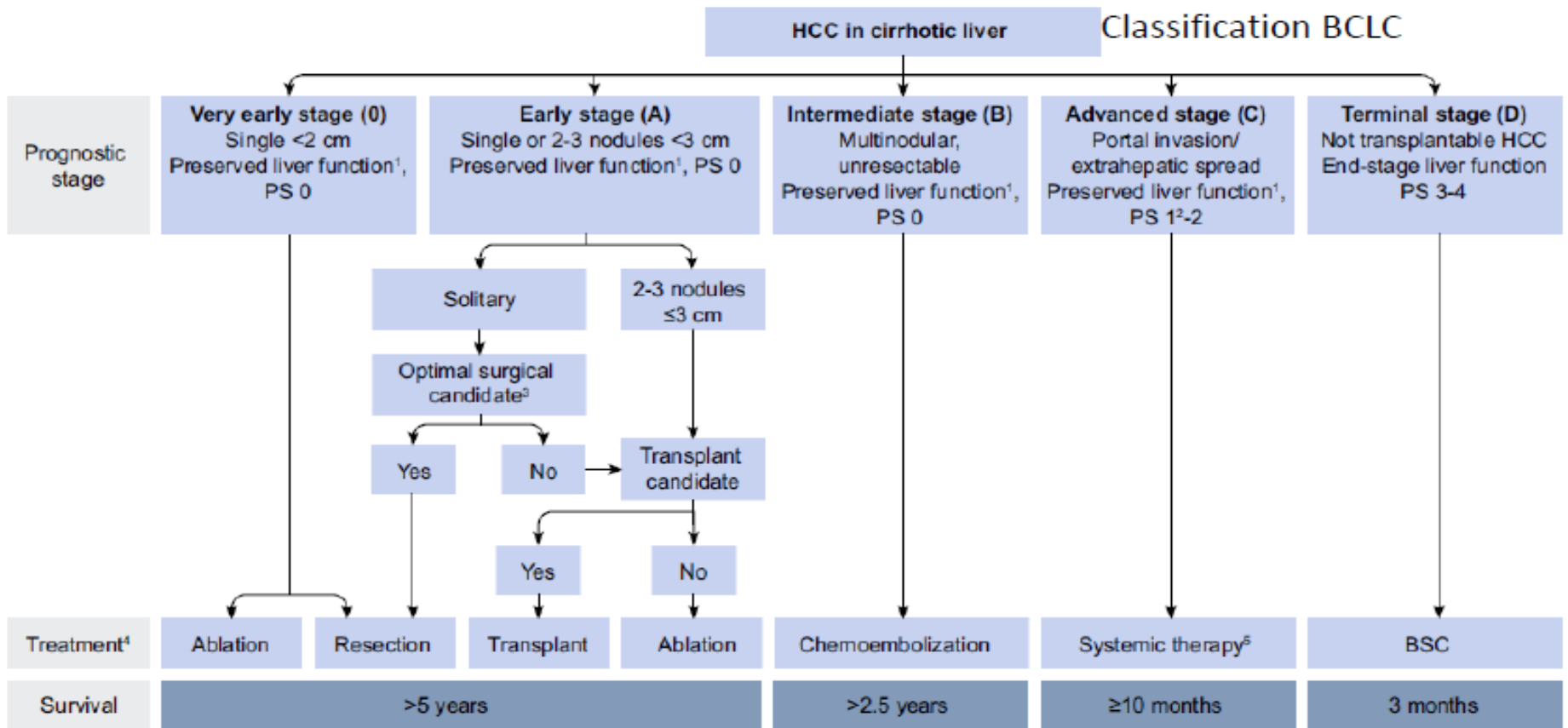
# CHC sur Foie sain

- Taille de la tumeur souvent plus grande que chez un cirrhotique car pas de programme de dépistage
- Critères d'imagerie moins spécifiques
  - Diagnostics différentiels : adénome hépato cellulaire, métastases hypervascularisées
  - **Biopsie obligatoire**

# Bilan d'extension

- TDM thoraco abdominopelvien ou TDM thorax + IRM hépatique
  - Morphologie tumorale (localisation, nombre et taille des lésions, présence d'une capsule et/ou de tumeurs « filles »)
  - Evaluation vascularisation portale et sus-hépatique, présence d'adénopathies ou de métastases viscérales
  - Retentissement sur les voies biliaires
- Alpha Foeto Protéine
- TDM cérébral et scintigraphie osseuse en cas de point d'appel clinique
- Pet Scan 18 FDG : de plus en plus d'études sur sa valeur dans le cadre du bilan pré transplantation hépatique

# Prise en charge



# Prise en charge

HCC in cirrhotic liver

Classification BCLC

## Prise en charge en fonction

- 1/ Etat général du patient
- 2/ Caractéristiques de la tumeur
- 3/ Fonction hépatique

Treatment <sup>d</sup>	Ablation	Resection	Transplant	Ablation	Chemoembolization	Systemic therapy <sup>e</sup>	BSC
Survival	>5 years			>2.5 years	≥10 months	3 months	



## Score de Child Pugh

	1 point	2 points	3 points
<b>Ascite</b>	Absente	Modérée	Tendue ou réfractaire aux diurétiques
<b>Bilirubine (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	< 35	35-50	> 50
<b>Albumine (g/l)</b>	> 35	28-35	< 28
<b>INR</b>	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2
<b>TP</b>	> 50%	40-50%	< 40%
<b>Encéphalopathie</b>	Absente	Légère à modérée (stade 1-2)	Sévère (stade 3-4)

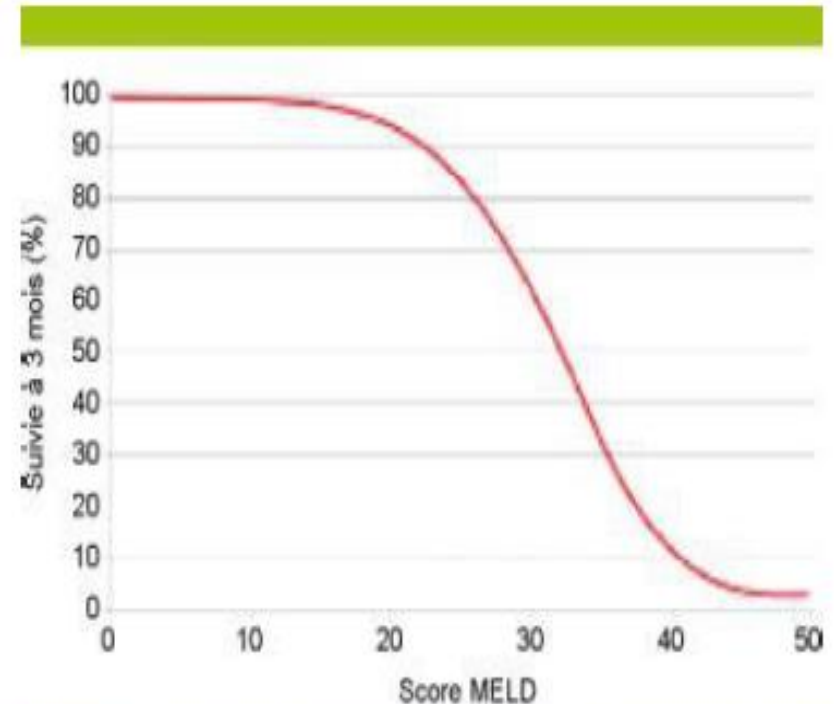
Le pronostic de la cirrhose est établi en fonction du score total des points:

**Child-Pugh A** (5-6 points): survie à 1 an de 100%

**Child-Pugh B** (7-9 points): survie à 1 an de 80%

**Child-Pugh C** (10-15 points): survie à 1 an de 45%

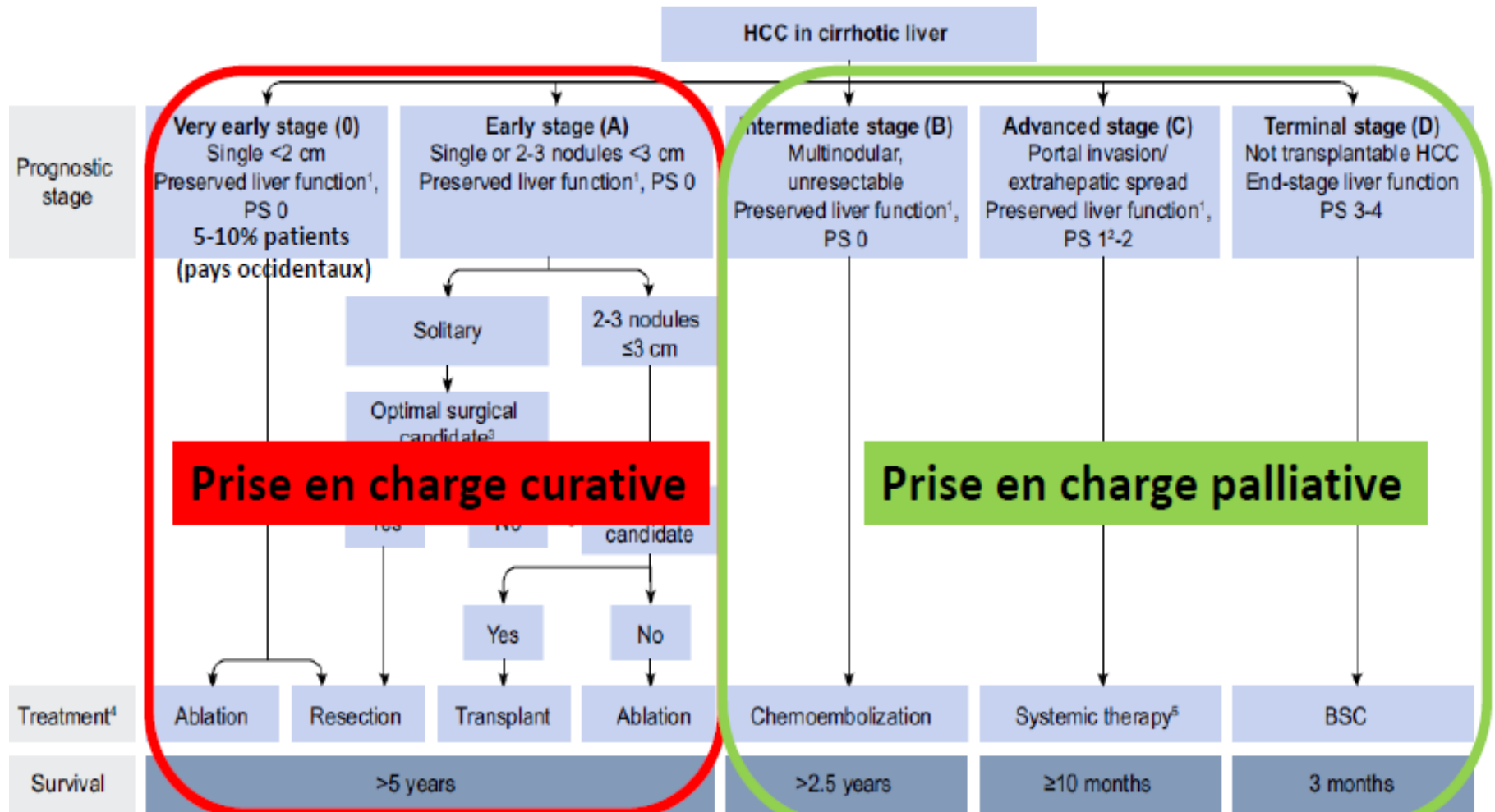
## Score MELD (INR, créat, BT)



**Figure 1.** Survie à trois mois estimée par le MELD

(Adaptée de Wiesner R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology 2003;124:91).

# Prise en charge



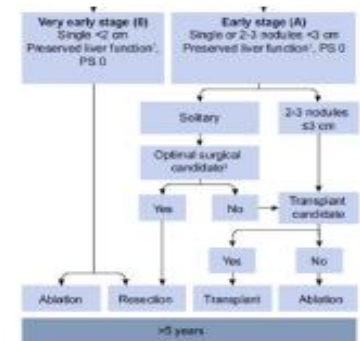
# Resection

## Prise en charge curative du CHC sur cirrhose

### Réséction sur foie cirrhotique

CHC < 2 cm : Survie à 5 ans 80-90 %

Hasegawa et al., J. Hepatol., 2013



### - 1/ Évaluation pré opératoire de la fonction hépatique - Outils

- Score de Child Pugh, score MELD

- Elasticité du foie (Fibroscan) :  
risque significatif d'insuffisance  
hépatique post opératoire  
si FS > 12-14 Kpa

*Cescon et al., Ann Surg., 2012*

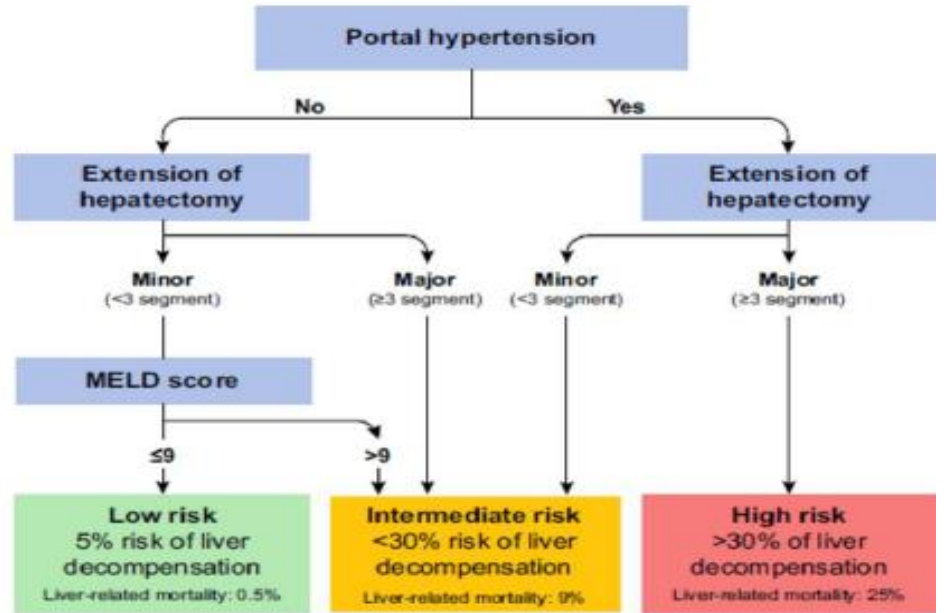
- Clairance du vert d'indocyanine, normale si < 20% à 20 minutes



# Résection sur foie cirrhotique

## 2/ Evaluation pré opératoire de l'hypertension portale

- \*  $PQ > 100\ 000 / \text{mm}^3$
- \* Mesure du gradient porto cave  $< 10 \text{ mm Hg}$  (mesuré si projet d'hépatectomie majeure)



		Extension of hepatectomy	
		Major	Minor
Portal hypertension	Yes	High risk	Intermediate risk
	No	Intermediate risk	Low risk (MELD score ≤9) Intermediate risk (MELD score >9)

### 3/ Volumétrie – mesure du volume du foie restant

Si projet d'hépatectomie droite : embolisation portale droite préalable obligatoire pour hypertrophie du foie gauche

Objectif : volume de foie restant  $\geq 40$  % foie total

Dans ces conditions : mortalité post-opératoire  $< 5$  %

Du fait de l'amélioration du bilan pré-opératoire, de la technique chirurgicale et du contrôle de la maladie hépatique sous-jacente, des séries récentes ont rapporté un taux de survie sans récurrence à 5 ans de 65% (Cherqui, Laurent et al. 2009) voire plus (Lim, Chow et al. 2012)



# Transplantation Hépatique

- CHC = Première indication de TH en France, > 30 % des patients inscrits, 25 % des TH réalisées
- Contre indication absolue liée à la tumeur
  - Score alpha FP > 2
  - Invasion vasculaire
  - Métastases extra hépatiques
- Bilan prégreffe :
  - Evaluation des comorbidités (cardiopulmonaires +++)
  - Bilan d'extension avec TDM TAP, IRM hépatique et Pet FDG (fixation tumorale au 18 FDG = tumeur agressive de mauvais pronostic)

- Durée d'attente longue = 15 mois en moyenne en France pour les MELD < 15
- Nécessité d'un traitement d'attente, si temps d'attente escompté > 6 mois
  - Type de traitement d'attente conditionné par le nombre, la taille et la localisation des lésions.
  - Le plus souvent : chimio embolisation

- **Pas de recommandation actuelle pour un traitement adjuvant**
- Amélioration du pronostic
  - Traitement étiologique de l'hépatopathie (ex : traitement anti viral B ou C)
  - Prise en charge des comorbidités
  - Prévention des complications de l'hypertension portale



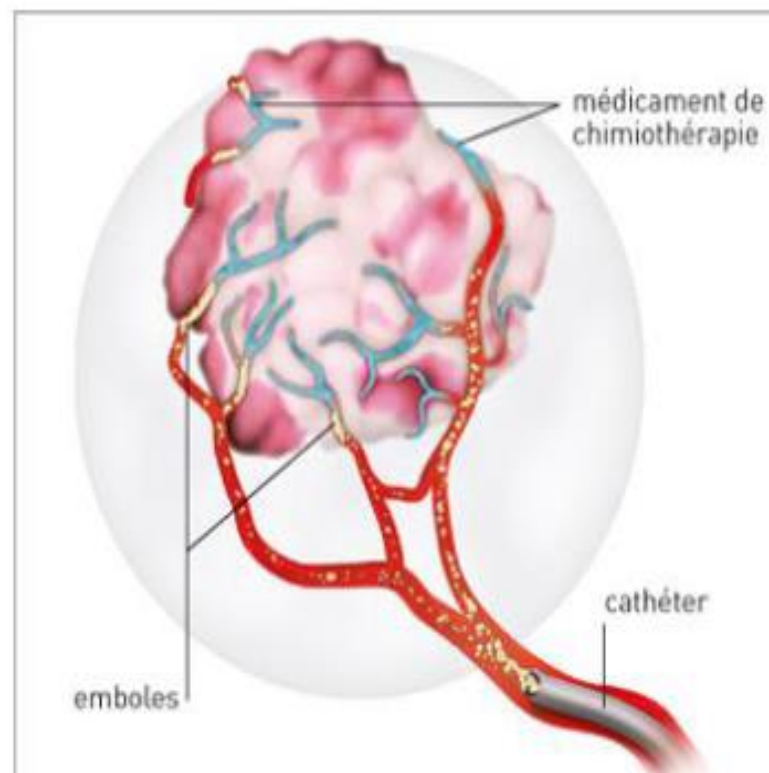
# Chimio-embolisation

- Modalités de la CE ( type de chimiothérapie, agent d'embolisation, avec ou sans lipiodol, répétition systématique ou à la demande des séances ) et de surveillance après traitement NON CONSENSUELLES
- Attitude actuelle : tendance à privilégier CE (hyper) sélective
  - tumeur mono- ou pauci pédiculée, donc plutôt périphérique que centro-hépatique, et pas trop volumineuse (< 8 - 10 cm)

>2.5 years

≥10 months

3 months



# Chimio-embolisation

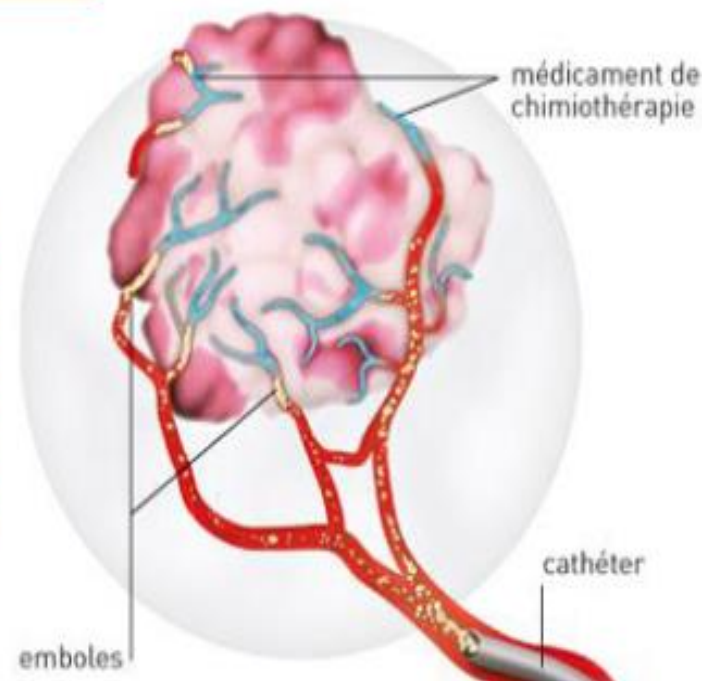
- Rationnel scientifique en faveur de l'association de la CE et d'anti-angiogéniques

>2.5 years	≥10 months	3 months
------------	------------	----------

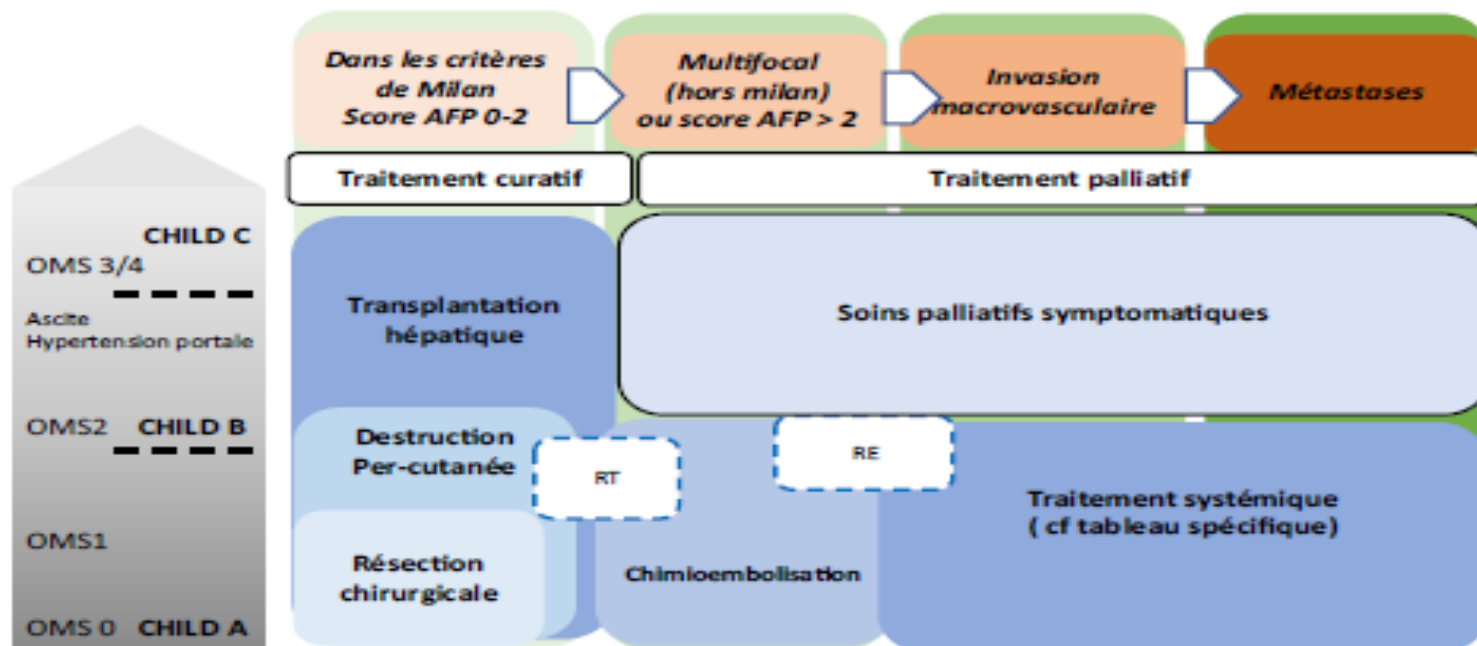
Association avec le Sorafenib *Lencioni et al., J Hepatol., 2016*  
Association avec le Brivanib *Kudo et al., Hepatology, 2014*



Pas d'allongement de la survie globale dans les études cliniques de phase II et III  
**ne doit donc pas être utilisée en pratique actuellement**



## Diagramme d'aide à la décision thérapeutique



RE: radioembolisation, RT: radiothérapie

# Traitement 1 Ligne

- **Sorafénib - Nexavar® - première ligne**

Inhibiteur de tyrosine Kinase PO

Essai SHARP 2007

- Augmentation significative survie globale (médiane 10.7 vs 7.9 mois)
- Augmentation significative survie sans progression (5.5 vs 2.8 mois)
- Possible uniquement si Child A
- Effets indésirables sévères grade 3 : 8% (diarrhée et syndrome main-pied)



*Llovet et al., NEJM, 2008*

# Traitement 1 Ligne

## REFLECT: Study Design

- Multicenter, randomized, open-label phase III noninferiority study

*Stratified by region (Asia-Pacific vs Western),  
MVI and/or EHS (yes vs no), ECOG PS (0 vs  
1), and BW (< vs ≥ 60 kg)*

Pts with unresectable HCC, no prior systemic therapy, ≥ 1 measurable target lesion, BCLC stage B/C, Child-Pugh A, ECOG PS 0/1, and adequate organ function (N = 954)



### Lenvatinib

8 mg (BW < 60 kg) or 12 mg (BW ≥ 60 kg) QD  
(n = 478)

### Sorafenib

400 mg BID  
(n = 476)

- Primary endpoint: OS
  - Noninferiority margin 1.08; criteria met if upper limit of 2-sided 95% CI for HR < 1.08
- Secondary endpoints: PFS, TTP, ORR, QoL, lenvatinib PK
- Other endpoints: DCR, CBR, exploratory biomarker analysis

# Traitement 1 Ligne

## REFERENCE

- Atézolizumab (1200 mg) et bévacizumab (15 mg/kg) toutes les 3 semaines (*niveau de recommandation : grade A*).

Si contre-indication à l'association atézolizumab-bévacizumab

- Sorafénib : 800mg par jour en deux prises en continu (*niveau de recommandation : grade A*).
- Lenvatinib : 12 mg par jour si  $> 60$  kg et 8 mg par jour si poids  $< 60$  kg (*niveau de recommandation : grade A / en attente de remboursement*). Son utilisation en cas d'intolérance (toxicité grade 3/4) non contrôlable précoce au sorafénib pourra être discutée.

# Traitement 2 Ligne

- **Régorafénib - Stivarga<sup>®</sup> - Seconde ligne**

Inhibiteur multi kinases PO

Essai RESORCE phase III : OS 10,6 vs 7,8 mois chez le patient Child A tolérant bien le nexavar, ayant progressé sous ce traitement

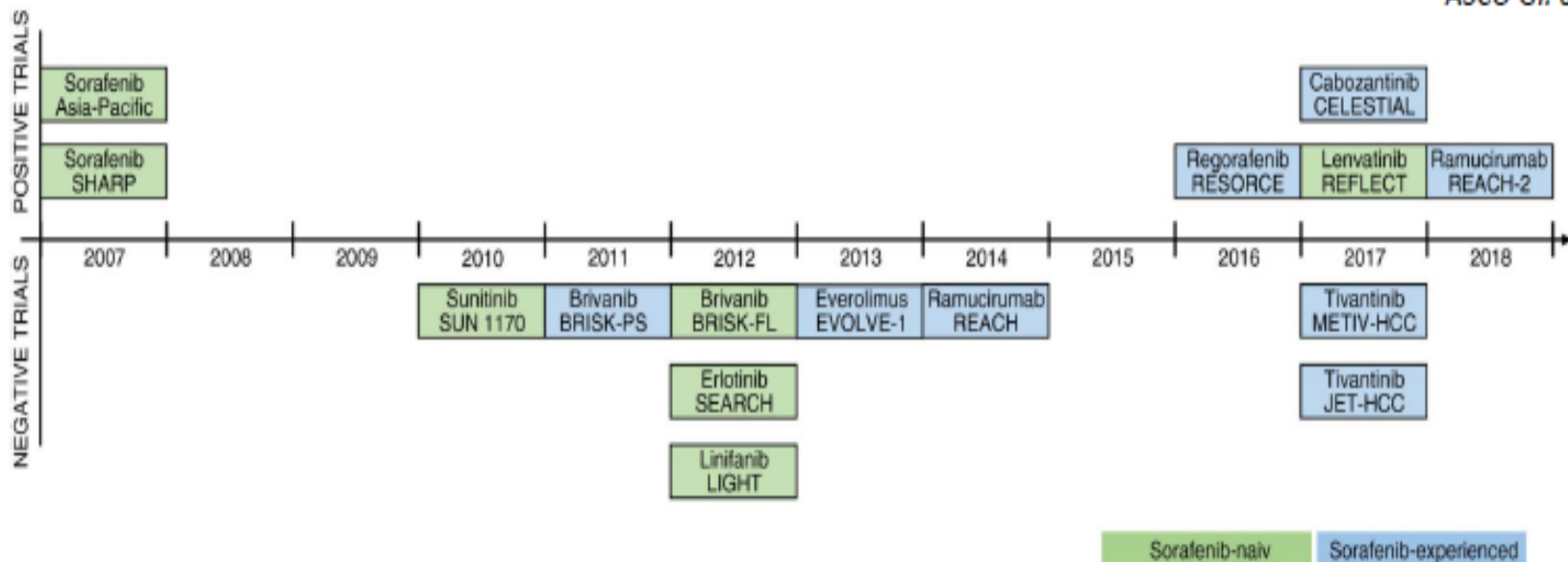
*Bruix et al., Lancet, 2017*

# Traitement 2 Ligne

- **Cabozantinib** (inhibiteur VEGFR2)

CELESTIAL essai de phase III cabozantinib vs placebo, Child A, 2<sup>ème</sup> ligne ou 3<sup>ème</sup> ligne  
 Augmentation de la survie globale : 10,2 mois vs 8 mois avec placebo (p = 0,0049)

ASCO GI. 01/2018



Timeline of targeted therapies that succeeded and failed in phase III randomised controlled trials of hepatocellular carcinoma (years refer to date of press announcement)

*Pinter et al., APT, 2018*



# Traitement 2 Ligne

## Après traitement par sorafénib :

- Régorafénib à 160mg/jour trois semaines sur 4 (*niveau de recommandation : grade A*)- : chez des patients ayant une fonction hépatique préservée (CHILD A), un index OMS <2, progressifs (et non intolérants) sous sorafénib
- Cabozantinib : 60 mg/jour en continu (*niveau de recommandation : grade A* /). Le cabozantinib peut être utilisé après échec du sorafenib en deuxième ou troisième ligne et chez les patients intolérants au sorafénib.

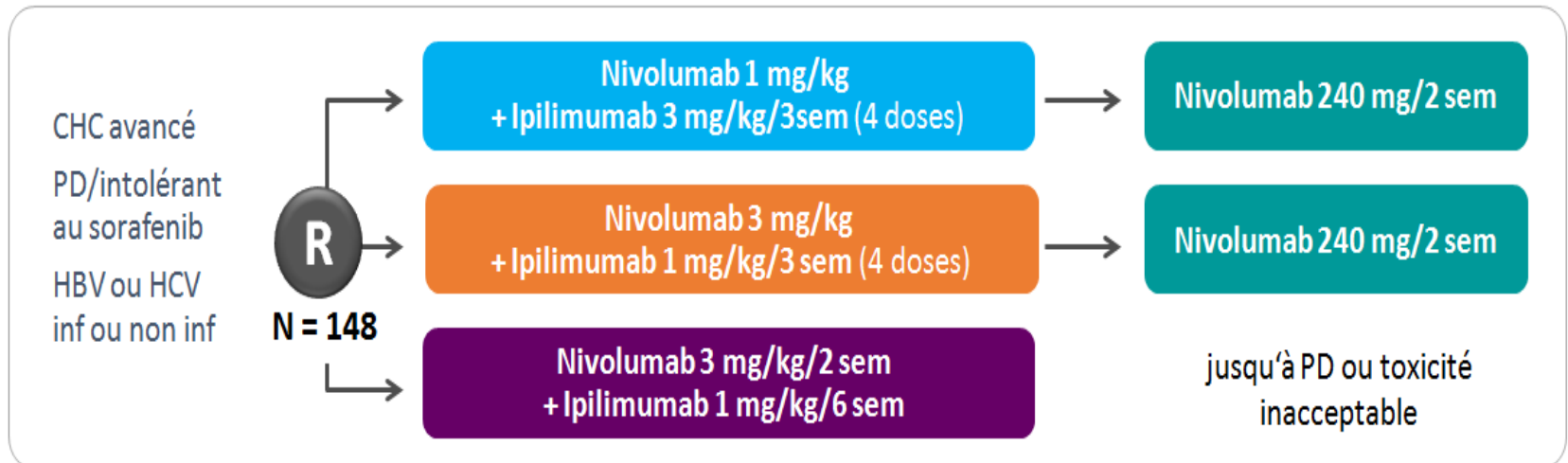
## Après traitement par atézolizumab-bévacizumab

Inhibiteur de tyrosine kinase : sorafénib, lenvatinib, régorafenib, cabozantinib (*avis d'experts*).



# CheckMate 040 - Nivolumab + Ipilimumab en L2 après sorafenib

- Phase 1/2 CheckMate-040 Nivolumab monothérapie (*El Khoueiry Lancet 2017*)
  - Taux de réponse : **14%**
  - SSP médiane : **16 mois**
- Premiers résultats de la combinaison Nivolumab + Ipilimumab en L2 après sorafenib



**Objectifs principaux : tolérance, taux et durée de réponse**

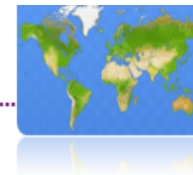


	NIVO1/IPI3*3sem N=50	NIVO3/IPI1*3sem N=49	NIVO3*2sem/IPI1*6sem N=49
SG médiane (mois)	<b>22,8</b>	<b>12,5</b>	<b>12,7</b>

- Toxicité plus fréquente dans le bras A:
  - **Grade 3-4 : 53% vs 29%** dans bras **B** et **31%** dans bras **C**
  - **Profil habituel** : prurit, rash, diarrhée, fatigue et EI immuno-médiés (hépatite, colite, pneumopathie, hypophysite, hyper ou hypo-thyroidie....)

**Combinaison Nivo + Ipi prometteuse :  
justifie la poursuite de son évaluation**

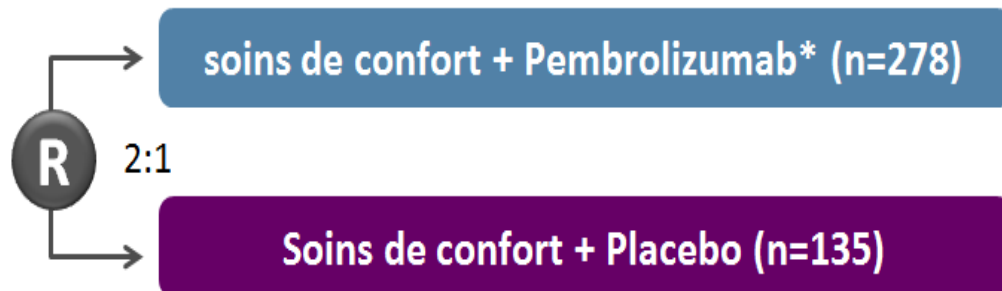
# KEYNOTE-240 : Pembrolizumab vs soins de confort en L2



CHC avancés  
PD ou intolérants au sorafenib  
PS 0-1  
Child-Pugh A  
**N=413**

Stratification selon:

- Région géographique
- Envahissement macrovasculaire
- Taux AFP  $\geq 200$  vs  $< 200$  ng/ml



\* Pembrolizumab : 200 mg IV toutes les 3 semaines

Evaluation/6 sem

- Objectif principal :
  - **Survie globale et survie sans progression**
  - ( $p=0,0174$  et HR 0,65 pour SG et  $p=0,002$  et HR 0,60 pour SSP)
- Objectifs secondaires :
  - **Tx de réponse et de contrôle, tumoral, tolérance**



# Traitement systémique palliatif du CHC avancé

CHILD A / PS 0-2

1<sup>ère</sup> ligne

Atezolizumab +  
Bevacizumab

Si contre-indication à l'association  
atezolizumab - bevacizumab

Sorafenib

Lenvatinib \*\*\*

Après 1<sup>ère</sup> ligne

Sorafenib

Lenvatinib \*\*\*

Régorafenib\*

Cabozantinib\*

AFP  $\geq$  400ng/mL  
Ramucirumab \*\*

Cabozantinib

Régorafenib  
(patients ayant  
toléré le  
sorafenib)

AFP  $\geq$   
400ng/mL  
Ramucirumab  
\*\*

\* Libellé d'AMM: traitement après échec du sorafenib

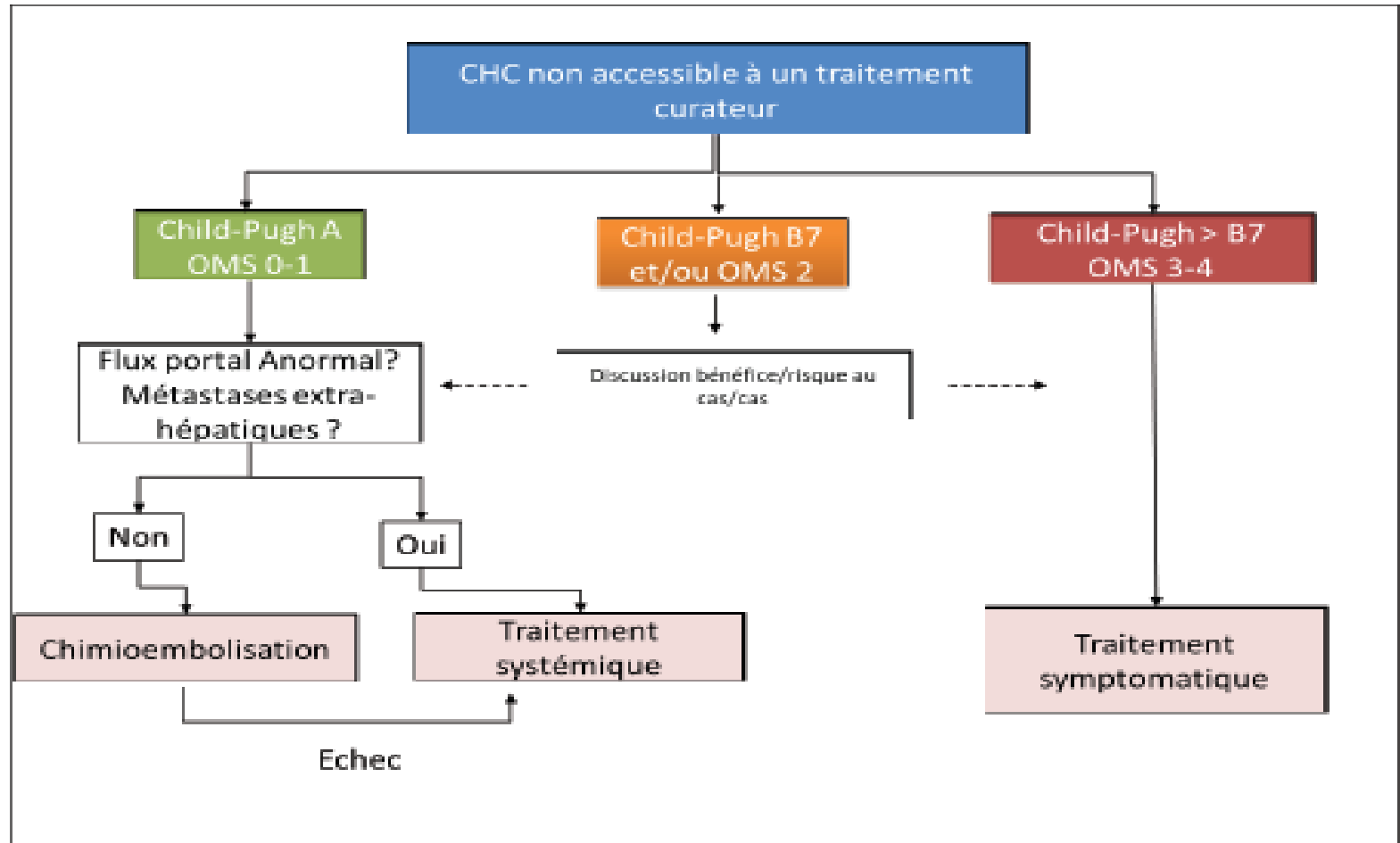
\*\* Pas d'AMM dans l'indication CHC en France

\*\*\* Pas de remboursement dans l'indication CHC en France

### 7.3.3.1.2.2. Cirrhose Child-Pugh B ou C

#### REFERENCE

- **Traitement symptomatique (niveau de recommandation : grade C).**



## Traitements en développement - 3



- Radioembolisation (RE)

Injection intra-artérielle hépatique de microsphères porteuses d'Yttrium-90, associant une embolisation et une radiothérapie « interne » par rayonnement bêta -

*Pas de réel effet d'embolisation = pas de CI au tt si extension vasculaire portale*

### Comparaison avec CE

Survie sans progression supérieure et moins d'EI après RE mais pas de différence en terme de survie globale

*Salem et al., Gastroenterology, 2011*

### Comparaison avec sorafénib

Essai SARAH négatif : pas d'amélioration de la survie globale et de la survie sans progression, mais moins d'EI et meilleure qualité de vie

*Vilgrain et al., J Hepatol., 2017*

