

Traitement du Carcinome Hépatocellulaire Avancé

➔ **Jean-Frédéric Blanc**

Service d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive - Pôle ADEN, Centre Médico-chirurgical Magellan
CHU Bordeaux, Hôpital Haut-Lévêque, 33604 Pessac
NSERM U1053, BaRITOn, Université Victor Segalen Bordeaux
E-mail : jean-frederic.blanc@chu-bordeaux.fr

Objectifs

- Connaître la définition du carcinome hépatocellulaire avancé
- Connaître la place de la radioembolisation dans le traitement des carcinomes hépatocellulaires avancés
- Connaître les indications et les non-indications du traitement systémique des carcinomes hépatocellulaires
- Connaître les traitements systémiques du carcinome hépatocellulaire avancé en première et seconde ligne, leur bénéfice et leurs effets secondaires
- Place de l'immunothérapie

Conflits d'intérêt

Bayer SP, IPSEN, Lilly, BMS, ESAI

Mots-clés

Carcinome hépatocellulaire, Sorafenib, Lenvatinib, Régorafénib, Cabozantinib, ramucirumab, immunothérapie, chimioembolisation, radiothérapie interne sélective

ABRÉVIATIONS

TRO : taux de réponse objectives
SSP : survie sans progression (mois)
SG : Survie Globale (Mois)
NA : non atteint au moment de la communication des résultats
RE : Radioembolisation

Introduction

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la plus fréquente des tumeurs primitives du foie. Son incidence continue à augmenter dépassant 9 000 nouveaux cas par an en France et près d'un million de nouveaux cas par an dans le monde. L'épidémiologie se modifie cependant avec une diminution des causes virales (B et C) et une plus grande représentation des complications hépatiques de l'obésité (stéatopathies non alcooliques). Le CHC se développe en effet majoritairement sur hépatopathie sous-jacente, le plus souvent au stade de cirrhose (> 80 % des cas) même si, dans le cadre des stéatopathies non alcooliques, il pourrait survenir dans près de 40 % des cas en l'absence de cirrhose constituée (1).

Bien que les programmes de dépistage permettent de diagnostiquer environ 40 % des CHC à un stade où des traitements curateurs peuvent être proposés, au moins la moitié des patients relèvera d'un traitement systémique à un stade plus avancé de la maladie. À ce stade avancé, le pronostic reste encore défavorable (deuxième cause de décès par cancer dans le monde), le CHC étant jusqu'en 2017 un des rares cancers orphelins de traitements systémiques efficaces. Seul le sorafenib avait fait la preuve de son intérêt en 2008 (2) avec une survie globale médiane à 1 an à ce stade de la maladie. La prise en charge et le pronostic se transforment cependant avec l'arrivée depuis 2017 de plusieurs nouveaux traitements systémiques efficaces et des perspectives encourageantes représentées par les immunothérapies dont les résultats préliminaires sont prometteurs.

Une nouvelle ère s'ouvre donc avec la possibilité d'utiliser plusieurs lignes de traitements systémiques. Les conséquences sont déjà observables sur la survie des malades à un stade avancé qui peut atteindre maintenant plus de 2 ans chez les patients accessibles à deux lignes ou plus de traitement systémique.

L'objectif de cette mise au point est de décrire les possibilités de traitement du CHC à un stade avancé en 2019 (traitements disponibles, stratégie d'utilisation) et les nouvelles perspectives de traitement qui vont, à court terme, profondément modifier l'approche thérapeutique.

Définition du CHC avancé

Schématiquement, tout CHC non éligible à un traitement curateur peut être considéré comme un CHC avancé. La situation est en réalité un peu plus complexe, ce qui a conduit à la création de nombreux algorithmes thérapeutiques classant les patients en plusieurs catégories allant du stade le plus favorable (traitement curateur) au plus défavorable (soins palliatifs symptomatiques). Toutes ces classifications prennent globalement en compte dans leur arbre décisionnel les mêmes paramètres cliniques, radiologiques et biologiques : (i) les caractéristiques tumorales (nombre de tumeurs, envahissement vasculaire, envahissement extra-hépatique, taux d'alpha-fœtoprotéine (a-FP)), (ii) la fonction hépatique sous-jacente (score de Child-Pugh, hypertension portale) et (iii) l'état général (ECOG/OMS et comorbidités).

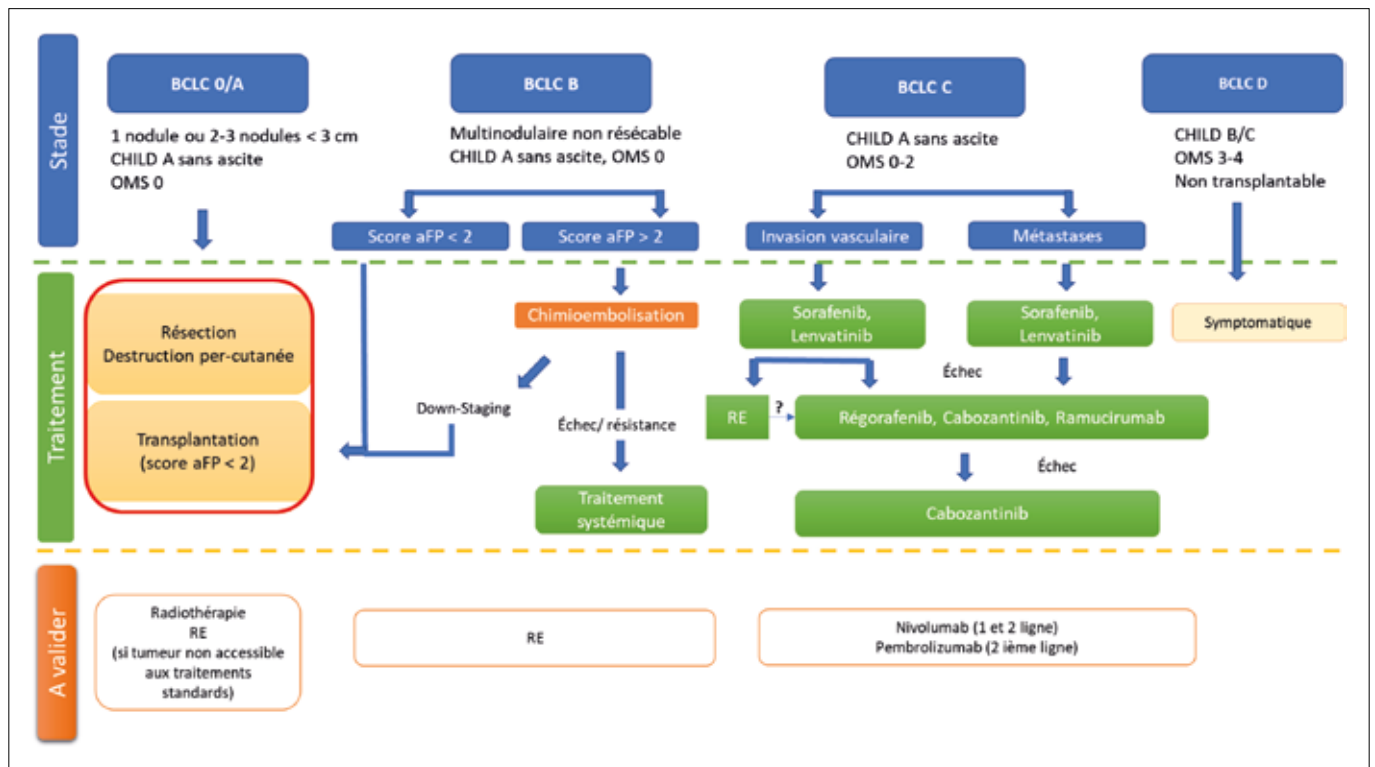


Figure 1 : Algorithme thérapeutique simplifié

La classification la mieux validée et la plus utilisée dans les pays occidentaux est la classification BCLC qui s'est affinée au cours de vingt dernières années en s'adaptant aux améliorations thérapeutiques et aux nouveaux traitements. Cette classification est utilisée dans les recommandations européennes de l'EASL de 2018 (3). Elle répartit les CHC en quatre catégories :

- **Stade 0/A (curateur)** : tumeurs accessibles à un traitement curateur (chirurgie/transplantation/destruction percutanée).
- **Stade B (intermédiaire)** : tumeurs au-delà des critères de transplantation mais accessibles à un traitement loco-régional de type chimioembolisation (OMS 0, CHILD A, pas d'extension vasculaire macroscopique ou extra-hépatique).
- **Stade C (avancé)** : tumeurs relevant d'un traitement systémique (OMS 0-2, CHILD A, invasion vasculaire macroscopique et/ou extra-hépatique).
- **Stade D (Palliatif)** : OMS > 2 et CHILD > A6 (hors indication de transplantation).

Les recommandations françaises FFCD/AFEF (4) utilisent un algorithme voisin avec quelques adaptations, en

particulier pour le stade curateur puisque les règles de transplantation hépatique en France reposent sur le score alpha-fœtoprotéine sensiblement différent des critères de Milan utilisés dans les recommandations EASL. Un algorithme thérapeutique synthétique est présenté en **figure 1**.

Quoiqu'il en soit, il est crucial de considérer que les différentes classes identifiées par ces recommandations ne constituent pas des compartiments étanches, que chaque malade reste un cas particulier. Un patient peut passer d'un stade à un autre au cours de la maladie, que cela soit par aggravation ou au contraire après « down staging » efficace. De ce fait, la décision thérapeutique doit impérativement être portée par une RCP comportant chirurgien hépatique, radiologue interventionnel, hépatologue/oncologue au minimum et rediscutée systématiquement à chaque évolution de la maladie.

À la lecture des recommandations (Européennes ou françaises), la maladie pourra être considérée comme « avancée » de façon consensuelle dans les cas suivants : présence d'une extension vasculaire macroscopique dans le système porte et/ou présence de localisations extra-hépatiques. Les CHC avancés seront accessibles à un traitement spécifique

uniquement chez des patients en état général conservé (OMS 0-2) et avec une fonction hépatique préservée (CHILD A sans ascite).

D'autres situations sont beaucoup moins consensuelles et nécessitent un avis multidisciplinaire avant décision de traitement systémique. On discutera notamment des échecs de la chimioembolisation sans progression vasculaire ou extra-hépatique, du timing idéal de la transition chimioembolisation - traitement systémique, mais également du cas des patients avec un score de CHILD-Pugh > A6 mais restant en bon état général.

Les traitements systémiques du carcinome hépatocellulaire (2008-2019 et après) : Tableau 1

Le sorafénib (2008) : premier traitement systémique efficace en traitement palliatif du CHC

Le Sorafenib, un inhibiteur multicyclique de tyrosine kinases (ITK) a été approuvé en 2008 pour le traitement des stades avancés du CHC, à la suite de deux études de phase III menées contre placebo chez des patients

Tableau 1. Tableau récapitulatif des traitements validés en première et deuxième ligne

Médicament	Première ligne		Deuxième ligne		
	Sorafénib (Nexavar°)	Lenvatinib (Lenvima°)	Régorafénib (Stivarga°)	Cabozantinib (Cabometyx°)	Ramucirumab (Cyramza°)
Cibles					
VEGFR2	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
FGFR	Non	FGFR-1-4	FGFR 1	Non	Non
C-met	Non	Non	Non	Oui	Non
Autres cibles	VEGFR 3 PDGFR-β KIT B-Raf, C-Raf	VEGFR 1-3, PDGFR-β KIT RET	VEGFR 1-3, PDGFR-β, KIT, RET, RAF-1, B-Raf, TIE-2	AXL KIT RET	
AMM	Oui	Oui (Europe)	Oui	Oui (Europe)	En attente
Remboursement	Oui	En attente	Oui	En attente	En attente
Essai Pivotal	SHARP (2)	REFLECT (7)	RESORCE (9)	CELESTIAL (13)	REACH 1/2 (16)
Bras Contrôle	Placebo	Sorafénib	Placebo	Placebo	Placebo
Critères d'inclusion					
CHILD	A	A	A	A	A
ECOG / OMS	0-2	0-1	0-1	0-1	0-1
BCLC	B/C	B/C	B/C	B/C	B/C
Critères d'exclusion		Invasion tronc porte ou > 50 % du foie	Intolérance au sorafénib		aFP < 400 ng/ml
Posologie	400mg X 2/j	12mg/ J (>60 kg) 8 mg / J (< 60 kg)	160 mg/j 3 semaines/4	60 mg/j	8 mg/kg toutes les 2 semaines
Résultats					
SG (mois)	10.7 vs. 7.9	13.6 vs. 12.3	10.6 vs. 7.8	10.2 vs. 8.0	8,1 vs. 5
HR	0.69	0.92 (non infériorité)	0,63	0,76	0,69
Taux de réponse	2% vs. 1%	24% (len) vs. 9%	11% vs. 4%	4% vs. 0.4%	5,4 vs. 0,9%
Effets secondaires de grade 3/4					
Asthénie	3%	4%	9%	17%	7%
Syndrome main-pied	8% - 11%	3%	13%	17%	0%
HTA	2% - 14%	23%	15%	16%	12,7%
Diarrhée	4% - 8%	4%	3%	10%	1%
Anorexie	1%	5%	3%	6%	1%

occidentaux (étude SHARP) (2) et asiatiques (Asian-Pacific) (5) avec une fonction hépatique préservée (CHILD A). Le bénéfice en survie globale a pu être considéré comme mineur avec une médiane à 10,7 mois vs 7,9 mois (placebo) dans l'étude SHARP. Néanmoins le bénéfice réel en oncologie est mieux apprécié par le calcul du Ratio de risque (HR) atteignant 0,69 (IC à 95 % 0,55-0,87 ; p < 0,001) dans l'étude SHARP et 0,68 (IC à 95 %) 0,50-0,93 ; p = 0,014) dans l'essai Asie-Pacifique. Ce HR reflète une réduction cliniquement significative du risque de décès de 31 % chez les patients traités au sorafénib par rapport à ceux traités avec un placebo. Ce HR est à titre d'exemple simi-

laire à celui observé dans les études ayant validé l'utilisation d'anti-VEGF ou d'anti-EGFR dans les cancers colorectaux. Comme la plupart des ITK, le sorafénib est responsable d'effets secondaires (asthénie, HTA, syndrome main-pied, diarrhée) susceptibles d'altérer la qualité de vie de patients déjà fragiles, même s'il n'a pas été montré de réelle détérioration de celle-ci dans les études de phase III. Il existe une courbe d'apprentissage dans l'utilisation du sorafénib permettant de mieux prévenir et gérer les effets secondaires, mais également de mieux sélectionner les patients en insistant sur un état général et une fonction hépatique préservés. Cette meilleure gestion globale du

sorafénib – favorisée dans l'idéal par l'aide d'infirmières spécialisées en thérapie orale - est associée à une amélioration de la survie des patients au cours des dernières années (2008-2016), atteignant entre 11,8-15,1 mois contre 10,7 mois sur la période 2005-2007 (6).

2008-2017 : les échecs...

Au cours des dix ans ayant suivi la mise sur le marché du sorafénib, plusieurs essais de phase III ont été conduits pour évaluer l'efficacité de différents ITK en première ligne (vs sorafénib) ou en seconde ligne après échec du sorafénib (vs placebo). Toutes ces études se sont révélées négatives pour leur objectif prin-

cial (la survie globale) malgré, dans la plupart des cas, des signaux en faveur d'une efficacité antitumorale tels qu'une augmentation du temps à progression ou de la survie sans progression.

Les raisons de ces échecs sont multiples, mais ceux-ci sont dus en grande partie à la prise en compte insuffisante de la maladie hépatique sous-jacente. Celle-ci impacte le métabolisme des médicaments mais est aussi un facteur confondant majeur de mortalité, lorsque la survie globale est l'objectif principal. Ainsi, le sunitinib, malgré des signaux forts d'efficacité, s'est avéré trop toxique à la dose utilisée menant à l'échec de l'étude de phase III de première ligne versus sorafénib. L'hétérogénéité de la maladie (patients asiatique vs occidentaux, maladies hépatiques sous-jacentes (virus vs alcool ou NASH), l'agressivité tumorale (invasions vasculaires vs métastases) ont également été sous-évaluées et mal contrôlées par des stratifications inadéquates conduisant à l'échec de molécules telles que le brivanib en première ou seconde ligne.

Tous ces paramètres ont été mieux intégrés dans les études récentes, ce qui contribue à expliquer la positivité des essais de phase III plus récents. Ainsi, les doses de certains médicaments (lenvatinib) ont été réduites par rapport à d'autres indications. La sélection des malades a été beaucoup plus stricte, y compris dans les études de seconde ligne. Les patients inclus ont une fonction hépatique préservée (CHILD A sans ascite ni encéphalopathie), sont en bon état général (OMS 0-1) et les tumeurs de plus mauvais pronostic (envahissement tumoral du tronc porte par exemple) exclues. Une stratification est faite selon l'origine géographique, l'étiologie de la maladie hépatique et les caractéristiques tumorales (envahissement vasculaire/extra-hépatique).

Les résultats de ces études ne sont donc applicables qu'à la population très sélectionnée incluse en particulier, en seconde ligne. Il s'agit de patients avec une maladie plus indolente, avec une évolution extra-hépatique dans 2/3 des cas, ne mettant pas forcément en jeu le pronostic vital à court terme (majorité de localisations osseuses, ganglionnaires ou surrenaliennes). À l'inverse, les envahissements hépatiques majeurs et les envahissements vasculaires qui

peuvent rapidement altérer la fonction hépatique sont peu fréquents (20 %). Cet enrichissement en patients de meilleur pronostic se traduit par une survie globale médiane en seconde ligne dans le bras placebo de 8 mois en moyenne (fig. 5), identique à celle observée chez les malades sous placebo en première ligne dans l'étude SHARP.

Sur le plan pratique, tous les malades avec CHC ne seront donc pas accessibles à des lignes de traitements systémiques successifs mais les malades éligibles (selon les critères utilisés dans les essais cliniques) vont pouvoir tirer un bénéfice majeur des innovations thérapeutiques. L'accessibilité de ces patients au traitement sera donc essentielle. L'un des critères d'accès étant une fonction hépatique préservée, la prise en charge de la maladie hépatique sous-jacente est cruciale, même au stade de CHC, justifiant une collaboration étroite entre hépato-gastro-entérologue et oncologue.

Les nouveaux traitements systémiques validés en phase III

Première ligne : le lenvatinib

Le lenvatinib est un inhibiteur multi-cible de tyrosine kinase à effet anti-angiogénique (VEGFR 1-3), bloquant également la voie du FGFR (importante dans les CHC), PDGFR α , RET, and KIT. Le lenvatinib approuvé dans le traitement des cancers de la thyroïde, a été étudié dans le CHC en première ligne versus sorafénib dans l'essai REFLECT (7). La dose administrée était de 8 ou 12 mg selon le poids des patients. Cette étude conçue pour démontrer la non-infériorité du lenvatinib a inclus 954 patients atteints d'un CHC non accessible à un traitement curateur. Le critère principal de non-infériorité pour la survie globale a été atteint (13,6 mois avec le lenvatinib et 12,3 mois avec sorafénib), tout en améliorant la survie sans progression (7,4 vs 3,7 mois), le temps à progression (8,9 vs 3,7 mois) et le taux de réponse global (24 % contre 9 % selon les critères mRECIST). Le profil de sécurité global était similaire pour les deux médicaments, mais les patients traités par le lenvatinib présentaient un taux d'hypertension artérielle plus élevé (23 % contre 14 % de grades 3 à 4) et un taux plus faible de syndrome main-pied (3 % contre 11 % de grades 3 à 4).

Le taux de réponse plus élevé et

la plus grande fréquence des HTA sévères sous lenvatinib pourraient témoigner de l'effet anti-angiogène plus important de ce médicament. Il n'existe pas cependant à l'heure actuelle d'argument indiscutable pour choisir entre sorafénib et lenvatinib en première ligne. En pratique, un terrain cardio-vasculaire fragile pourrait amener à privilégier le sorafénib tandis qu'une intolérance précoce au sorafénib pourrait amener à un switch vers le lenvatinib. Des marqueurs biologiques pourraient également apporter une aide à la décision dans les prochaines années, puisque des données préliminaires issues de l'étude REFLECT suggèrent que le taux sérique avant traitement de FGF21 (ligand du FGFR) serait associé à une survie globale plus longue sous lenvatinib que sous sorafénib (10,9 vs 6,8 mois; HR, 0,528; $p = 0,0075$) (8).

Seconde ligne : trois nouveaux médicaments efficaces dans les études de phase III

Le Régorafénib

Le régorafénib est un inhibiteur multi-cible de tyrosine kinase avec un spectre élargi par rapport au sorafénib (VEGFR1-3, c-KIT, TIE-2, PDGFR- β , FGFR-1, RET, RAF-1, BRAF and p38 MAP kinase). Il s'agit de la première molécule approuvée et remboursée en France dans le traitement du CHC après échec du sorafénib, à la suite des résultats de l'étude RESORCE (9). Il s'agissait d'une étude de phase III, randomisée, multicentrique, en double aveugle versus placebo chez des patients avec fonction hépatique préservée (CHILD A), OMS 0-1, tolérants au sorafénib, mais avec une progression radiologique sous sorafénib. L'intolérance au sorafénib était définie par l'administration de moins d'une demi-dose de sorafénib (400 mg/j) pendant au moins 20 jours dans le mois précédant l'arrêt du sorafénib pour progression. Le régorafénib était prescrit à la dose de 160 mg en une prise quotidienne 3 semaines sur 4. La survie médiane des patients traités avec le régorafénib était de 10,7 mois avec un HR à 0,61 (IC 95 % ; 0,50-0,75). Le profil de tolérance était sensiblement similaire à celui du Nexavar avec cependant des effets secondaires moins fréquents que ceux observés chez les patients traités par régorafénib pour cancer colique. L'exclusion des patients intolérants au sorafénib

dans cette étude pourrait expliquer en partie ce profil de tolérance plutôt favorable du régorafenib. Il est à noter que la survenue d'effets indésirables cutanés dans les premières semaines semble associée à une meilleure survie sous régorafenib (10) (mais également sous sorafénib en première ligne (11)). Les malades qui ont pu recevoir la séquence sorafénib, puis régorafenib (donc sélectionnés) ont une médiane de survie globale approchant les 20 mois, ce qui représente un gain très significatif en survie, jamais observé jusqu'alors à un stade avancé (fig. 5).

Le Cabozantinib

Le cabozantinib est un inhibiteur des VEGFR 1-3, de c-met et AXL. Une surexpression de c-met a été décrite dans des modèles expérimentaux de cellules exposées au sorafénib. Il pourrait donc s'agir d'une voie d'échappement au sorafénib ce qui constitue un rationnel à l'utilisation d'anti-c-met en seconde ligne (12). Le cabozantinib a été comparé au placebo dans l'essai randomisé, de phase III CELESTIAL (13) chez les patients atteints de CHC avancé, CHILD A, OMS 0-1 préalablement traités par sorafénib au moins, mais pouvant avoir reçu deux traitements systémiques antérieurs. 707 patients ont été randomisés 2 : 1 pour recevoir 60 mg de cabozantinib une fois par jour ou le placebo, et ont été stratifiés en fonction de l'étiologie de la maladie (hépatite C, hépatite B ou autre), la région (Asie vs. Autres régions), et la présence d'un envahissement extra hépatique et / ou macrovasculaire. La survie globale était significativement plus longue sous cabozantinib (10,2 vs 8 mois) avec un HR à 0,76 (IC 0.63 - 0.92; P=0.005). La survie sans progression était de 5.2 mois vs 1.9 mois avec placebo (HR 0.44; IC, 0.36 - 0.52; P< 0.001), et le taux de réponse objective était de 4 % vs 1 % sous placebo. Les effets indésirables de grade 3-4 étaient observés chez 68 % des patients situés dans le bras cabozantinib contre 36 % dans le bras placebo, les événements les plus fréquents étant le syndrome main-pied (17 %), l'HTA (16 %) et la fatigue/asthénie (17 %). Il est à souligner que dans cette étude pouvaient être inclus des patients intolérants au sorafénib et des patients ayant reçu plusieurs lignes de traitement systémique. L'analyse en sous-groupe montre cependant un effet plus marginal sur

la survie globale chez les patients ayant reçu deux lignes de traitement au préalable. En attendant la validation de marqueurs (expression tumorale de c-met ?) permettant d'orienter le traitement vers le cabozantinib plutôt que vers le régorafenib, ce médicament pourrait être en pratique indiqué de façon privilégiée dans un premier temps (et par défaut) chez les patients intolérants au sorafénib ou ayant reçu plusieurs lignes de traitements systémiques au préalable.

Le ramucirumab

Le Ramucirumab est un anticorps monoclonal IgG1 dirigé contre le récepteur 2 du VEGF. Il a été étudié initialement dans l'essai de phase III REACH randomisé en double aveugle versus placebo chez 565 patients progressifs ou intolérants au sorafénib, CHILD A, OMS 0-1 (14). La survie médiane n'était pas significativement différente dans les deux bras (9,2 mois vs. 7,6 mois pour le bras placebo) bien qu'un effet antitumoral soit montré par une amélioration de la survie sans progression et du taux de réponses (7 vs. 0 %). Une analyse de sous-groupe suggérait un bénéfice en survie globale dans le sous-groupe des patients avec une aFP > 400 ng/ml. Cette constatation a conduit à la réalisation de l'essai REACH 2 consacré aux patients préalablement traités par sorafénib avec un taux d'aFP > 400 ng/ml, CHILD A, OMS 0-1 (15). 292 patients ont été randomisés 2 : 1 pour recevoir ramucirumab ou placebo. La survie globale était significativement meilleure dans le bras ramucirumab (8,51 vs. 7,29 mois avec un HR à 0.710 (IC 0.531-0.949 p < 0,0199). Il est à noter une survie plus longue qu'attendue dans le bras placebo chez des patients avec un taux d'aFP élevé qui est classiquement un facteur de mauvais pronostic. Ceci peut traduire l'extrême sélection des patients dans ces essais cliniques, mais aussi l'utilisation de traitements après progression (dans le cadre d'essais cliniques) rendant difficile l'interprétation de la survie globale. Une analyse poolée des patients avec aFP > 400 ng/ml de l'étude REACH et des patients de REACH 2 (critères d'inclusion identiques dans ces deux études) a été réalisée (16). Dans cette analyse, la survie médiane globale est de 8,1 mois dans le bras ramucirumab vs. 5 mois dans le bras placebo avec un HR à 0,694 (IC 95 % 0,57-0,84). Le profil de tolérance du ramucirumab est favorable avec pour effets indésirables

de grade 3 / 4 une hypertension artérielle dans 12 % des cas et des saignements digestifs dans 3,5 % des cas. Le ramucirumab permet de retarder la détérioration clinique symptomatique de façon significative (17). Le ramucirumab est en attente d'AMM européenne dans l'indication CHC.

L'avenir proche : les immunothérapies

La quasi-totalité des essais en cours dans le CHC s'intéressent à l'immunothérapie et principalement à l'utilisation d'anticorps dirigés contre PD1 (anti-PD1) ou son ligand PD-L1 (anti PD-L1). Bien que les CHC dans leur ensemble ne présentent de caractéristiques majeures prédictives d'une sensibilité à l'immunothérapie et que le micro-environnement hépatique est considéré comme immunosuppresseur, des études de phase I / II avec expansion de cohorte ont donné des résultats suffisamment encourageants pour justifier cet engouement.

Ainsi, le nivolumab, un anticorps monoclonal humanisé IgG4 anti-PD-1 a montré des résultats prometteurs dans la phase I / II CheckMate-040 avec cohorte d'expansion dans laquelle 154 patients ont été inclus (18). Le taux de réponse observé était de 18,2 % selon les critères mRECIST (dont 3,2 % de réponse complète) après revue indépendante des images chez des patients déjà traités par sorafénib. Il a surtout été observé des durées de réponse très longues allant de 3,2 à 38,2 mois. Sur la base de ces résultats, la FDA a approuvé aux USA l'utilisation du Nivolumab en seconde ligne après administration préalable de sorafénib indépendamment du statut PD-L1 en septembre 2017. Néanmoins, malgré des médianes de survie globale de 15 mois rapportées dans la cohorte d'escalade de dose et de 15,6 mois dans la cohorte d'expansion, une récente publication de suivi actualisé de la même cohorte rapporte une survie médiane de 13,2 mois chez les patients non infectés, voisine de celle observée dans les études de phase II avec des inhibiteurs de tyrosine kinases... Il convient donc de rester prudents et d'attendre les résultats des essais de phase III dont l'étude comparant nivolumab et sorafénib en première intention. Les inclusions dans cette étude sont closes et les résultats attendus pour 2019. Le nivolumab n'a pas pour l'instant d'agrément en Europe dans l'attente de ces résultats.

D'autres immunothérapies sont avancées dans leur développement telles que le pembrolizumab dont les résultats prometteurs en phase II (19) sont publiés et les résultats de la phase III randomisée *versus* placebo en seconde ligne après sorafenib sont en attente. Cependant, sans attendre les résultats de la phase III, le pembrolizumab a été approuvé par la FDA en seconde ligne après échec du Nexavar en novembre 2018.

Les résultats de ces phases III, s'ils sont positifs, pourraient modifier radicalement toute la stratégie thérapeutique dans les CHC avancés. En effet, l'existence de réponses très longues associées à un profil de tolérance meilleur que celui des inhibiteurs de tyrosine kinase pourrait conduire à privilégier ces immunothérapies en première intention. Il faudra alors être capable d'identifier les patients susceptibles de tirer un bénéfice majeur de ce traitement (environ 20 % des cas probablement) afin de proposer ces traitements à bon escient. *À ce jour, aucun facteur prédictif de réponse des CHC à l'immunothérapie n'a été clairement identifié.*

Et à court terme... (tableau 2)

Les combinaisons d'immunothérapie (anti-PDL1- Anti CTLA4) ou les associations d'immunothérapies avec des anticorps anti-angiogènes ou des inhibiteurs de tyrosine kinase sont évaluées en phase précoce avec des taux de réponses atteignant 30 à 40 % ce qui conduit déjà une demande d'approbation accélérée auprès de la FDA pour l'association Atezolizumab (anti -PDL1) – Bevacizumab (20). L'association d'Atezolizumab et cabozantinib ou les associations du pembrolizumab avec le lenvatinib ou le régorafenib sont également prometteuses. Au-delà de l'efficacité, il conviendra néanmoins de surveiller d'éventuels signaux de toxicité de telles associations et la réalisation de phases III est encore justifiée avant d'approuver de façon définitive l'utilisation de ces combinaisons.

Quelle stratégie thérapeutique en 2019 ?

L'arrivée de nouvelles molécules efficaces va permettre de proposer plusieurs lignes de traitement et d'avoir un impact favorable sur la survie globale des patients atteints de CHC avancé. *Il n'existe cependant actuellement aucun argument scientifique fort permettant de choisir le traitement de première ligne (sorafenib ou lenvatinib) ou la séquence thérapeutique après la première ligne (Régorafénib, cabozantinib, ramucirumab).* L'arrivée quasi simultanée sur le marché de tous ces médicaments et la prévision de l'arrivée des immunothérapies dans les prochaines années rendent délicate la mise en place d'essais stratégiques pourtant nécessaires pour affiner les séquences thérapeutiques. Le nombre de malades potentiellement incluables (CHILD A, OMS 0-1) est également trop limité pour permettre la réalisation d'essais simultanés de grande ampleur.

De nouvelles approches seront donc nécessaires dans les prochaines années pour préciser les indications de traitement. L'évaluation des séquences thérapeutiques réalisées dans des cohortes « de vraie vie » (telle que la cohorte medi-CHIEF mise en place en France en 2019) peut permettre de clarifier les indications. Mais, la recherche de marqueurs biologiques pertinents pour le choix spécifique d'un traitement est essentielle. *Cette recherche justifie la réalisation systématique - et peut-être itérative à chaque progression - de biopsies hépatiques pour tout patient potentiellement accessible à un traitement systémique.*

Les stratégies applicables en l'état actuel de nos connaissances sont résumées dans la figure 2.

Les questions non totalement (ou pas encore) résolues

Comment choisir entre chimioembolisation et traitement systémique et quand passer de la chimioembolisation au traitement systémique ?

La chimioembolisation est le traitement du CHC le plus utilisé dans le monde. Même si ce traitement peut être proposé dans un projet curatif (par exemple en attente de transplantation hépatique ou pour obtenir un down-staging), il reste considéré comme un traitement palliatif du CHC, validé dans cette indication par deux études randomisées positives et une méta-analyse (21). La chimioembolisation est régulièrement l'objet de critiques sur sa réelle efficacité - au regard de nouvelles analyses systématiques (22,23) - mais a été juste qu'à récemment le dernier recours (ou presque depuis l'arrivée du sorafenib) pour les patients avec CHC non éligibles à un traitement curateur. De ce fait, il est encore tentant de la considérer comme une ligne thérapeutique pour CHC avancés à proposer en situation palliative au-delà des recommandations consensuelles (CHILD A, OMS 0, absence d'extension vasculaire, fonction rénale normale), repoussant la prescription de sorafenib - jugé peu efficace et toxique - à un stade trop évolué de la maladie.

Les études de cohortes (24) montrent effectivement que la chimioembolisation est largement utilisée dans les stades avancés (BCLC C) bien plus que le sorafenib qui représente pourtant le traitement de référence chez ces patients...

Un problème majeur est que la répétition des chimio-embolisations est susceptible d'altérer la fonction hépatique et d'empêcher l'utilisation de traitements systémiques ultérieurs. Les études de cohortes

Tableau 2 : résultats des études de phase II en monothérapie ou en combinaison

	Sorafenib	Lenvatinib	Nivolumab	Bevacizumab + Atezolizumab	Lenvatinib + Pembrolizumab	Durvalumab + Tremelimumab
TRO	8%	19%	20%	32%	42%	25%
SSP	4,2	12,8		14,9	9,7	NA
SG	9,2	18,7	28,6	NA	NA	NA

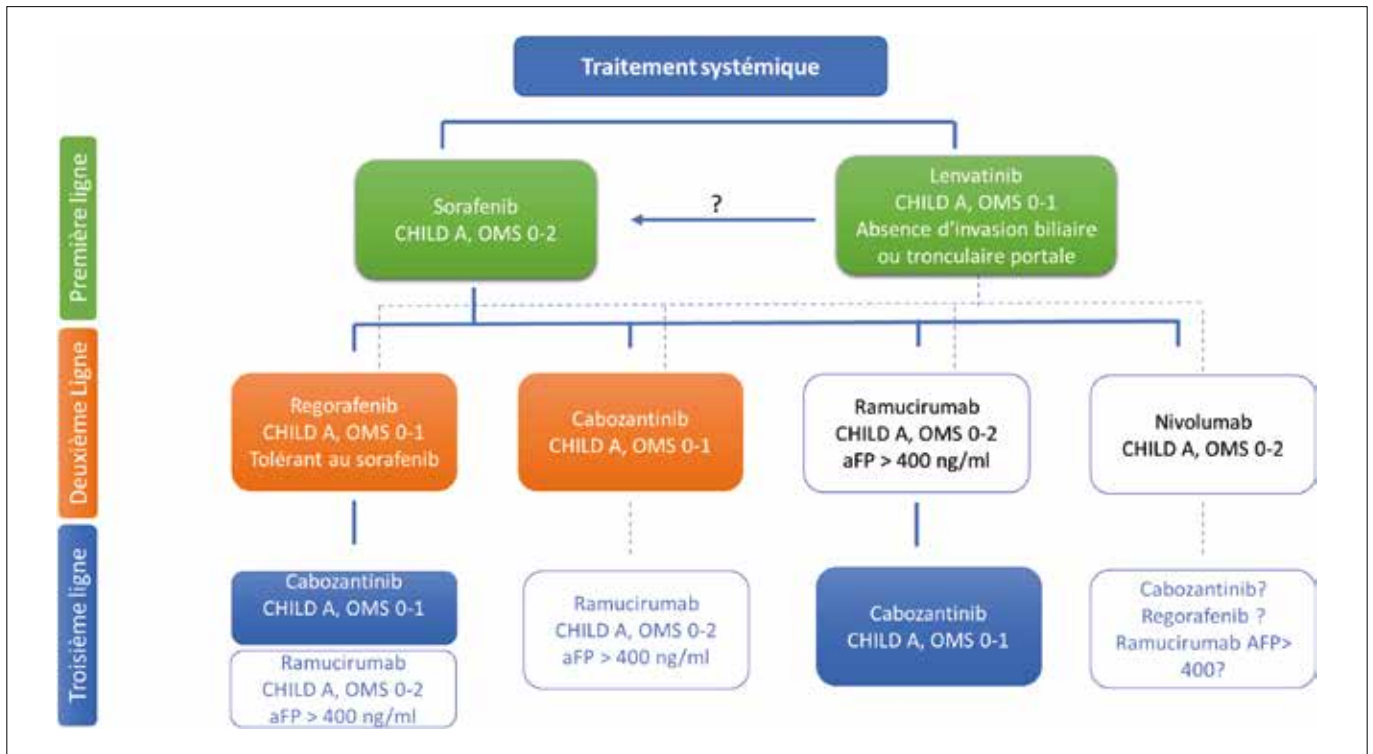


Figure 2. Proposition d’algorithme thérapeutique pour l’utilisation de traitements systémiques dans le CHC

Les traitements de seconde ligne ont été validés après échec du sorafénib, il n’existe donc pas de données sur les traitements utilisables après échec du lenvatinib donné en première ligne.

montrent ainsi que moins de 20 % des patients traités par chimioembolisation pourront accéder à un traitement systémique (25). À l’heure où l’arsenal thérapeutique s’est étoffé avec un bénéfice net en survie, il faut donc maîtriser au mieux la séquence thérapeutique, sélectionner les patients pouvant tirer un bénéfice de la chimioembolisation et savoir changer de ligne de traitement au bon moment dès l’échec de la chimioembolisation.

Chimioembolisation ou traitement systémique ? (Figure 3)

La chimioembolisation est actuellement le traitement recommandé chez les patients avec CHC non accessible à un traitement curateur - c’est-à-dire dans la majorité des cas des lésions multinodulaires au-delà des critères de Milan ou du score aFP en France mais sans envahissement vasculaire ni métastases extra-hépatique - CHILDA, OMS 0. Plusieurs scores - non validés robustement - ont été élaborés pour

définir au sein de cette population hétérogène les meilleurs candidats à la chimioembolisation. Les paramètres inclus dans ces scores et les données de la littérature montrent que les tumeurs volumineuses (> 7-8 cm), multifocales (au-delà de 7 / 8 tumeurs) et bi-lobaires ne sont pas de bonnes indications de chimioembolisation de même que les tumeurs non nodulaires / infiltrantes et les tumeurs hypo-vasculaires. La présence d’une agressivité tumorale (valeur élevée de l’AFP, syndrome inflammatoire) est également en faveur d’une maladie à fort risque d’évolution rapide, y compris extra-hépatique pouvant justifier un traitement systémique en priorité.

Il convient également d’être attentif à ne pas dégrader la fonction hépatique et donc à épargner le parenchyme non tumoral par l’utilisation d’embolisation hyper-sélectives selon les récentes recommandations de l’ESMO (26), ce qui conduit à exclure dans la plupart des cas les lésions multifocales bi-lobaires comme précédemment indiqué. Chacun de ces critères doit être pesé avec attention en RCP, au cas par cas, pour choisir le traitement et ne pas exposer le patient à une première ligne par chimioembolisation si celle-ci a peu de chance d’être efficace et / ou à risque de dégrader de la fonction hépatique.

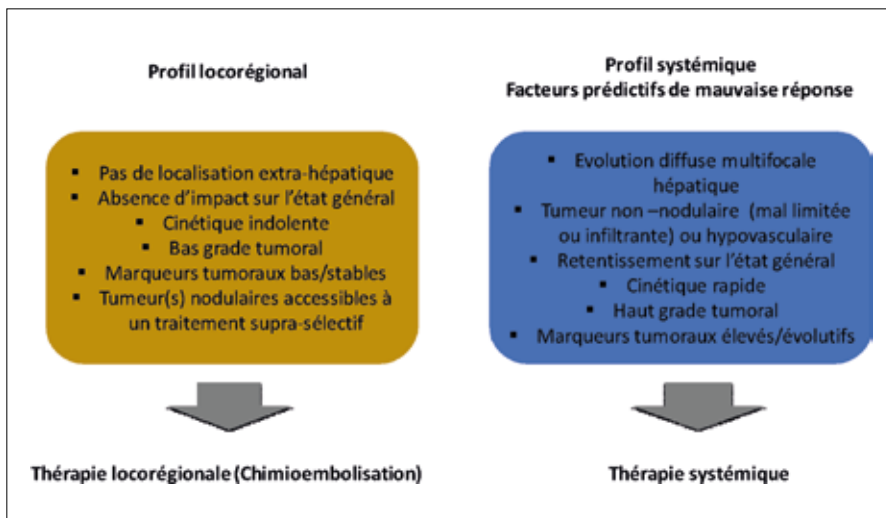


Figure 3. Critères de choix entre chimioembolisation et traitement systémique

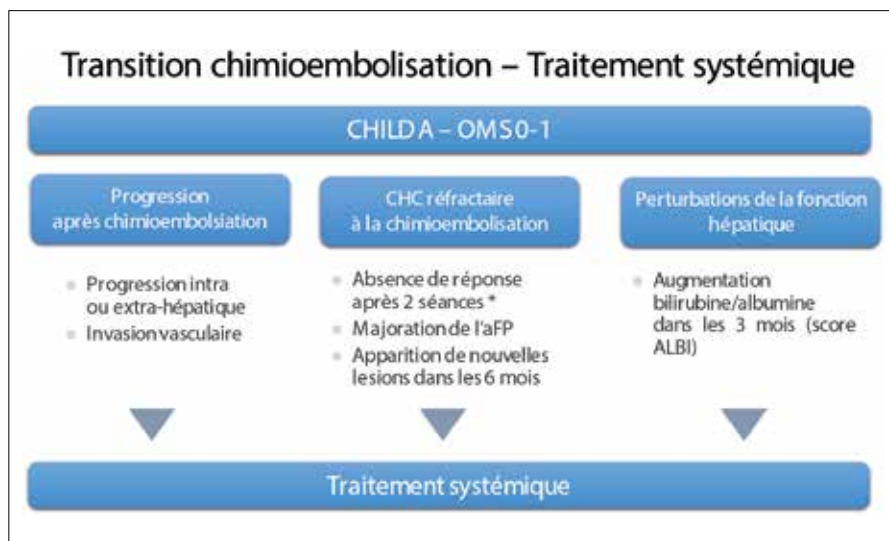


Figure 4. Critères d'arrêt de la chimioembolisation

*Après vérification de l'absence de raisons techniques pouvant expliquer l'échec et éventuellement corrigibles (mauvais ciblage, présence de plusieurs apports vasculaires artériels...)

Quand arrêter la chimioembolisation ? (Figure 4)

La définition de l'échec peut être simple : apparition d'un envahissement vasculaire macroscopique et / ou de localisations extra-hépatiques (à rechercher systématiquement lors de toute évaluation de traitement qui ne doit donc pas être uniquement centrée sur le foie). Néanmoins, la définition de l'échec est souvent moins claire, non consensuelle et doit être discutée en RCP. Une stabilité après deux séances, la persistance d'une a-fœtoprotéine élevée, l'apparition rapide de nouvelles lésions traduisant une maladie évolutive multifocale, peuvent être considérées comme des signes de maladie tumorale réfractaire à la chimioembolisation. La poursuite inappropriée d'un traitement inefficace et le risque de dégradation de la fonction hépatique sont délétères et doivent absolument être évités. Il est acquis que la fonction hépatique s'altère après chimioembolisation (25) même si le patient reste au stade A de CHILDA, comme cela est démontré en utilisant des outils d'évaluation tels que le score ALBI (27). Des études de cohortes récentes confirment une altération des fonctions hépatiques après chimioembolisation qui peut être durable : il existe ainsi une augmentation persistante de la bilirubine dans 10 % à 25 % des cas, une baisse de l'albumine dans 30 % des cas et une majoration de l'INR dans 15 % des cas. À l'inverse les traitements systémiques semblent moins délétères pour la fonction hépatique (28).

Le traitement systémique nécessitant pour être efficace une fonction hépatique préservée et étant plus actif à un stade moins évolué de la maladie, on conçoit l'enjeu capital d'une transition au moment opportun de la séquence chimioembolisation/traitement systémique.

CHC avec invasion vasculaire macroscopique : quelle place pour la radioembolisation (RE) ?

La radioembolisation - ou plus exactement la radiothérapie interne sélective car l'effet d'embolisation est marginal dans cette technique - est une modalité de traitement par voie intra-artérielle hépatique des CHC. Cette stratégie repose sur l'utilisation de microsphères de verre ou de résine (2 produits commercialisés : Sir-sphères^o et Térasphères^o) marquées à l'Yttrium-90 qui va irradier à environ 1 cm autour des sphères, ce qui permet de limiter les mesures de radioprotection, le traitement pouvant être réalisé en ambulatoire. Le traitement est administré la plupart du temps de manière lobaire ; si des tumeurs sont présentes dans les 2 lobes hépatiques, une deuxième injection controlatérale est réalisée 1 à 2 mois après la première. Les cures ne sont pas répétées, sauf en cas de progression secondaire d'une lésion qui avait bien répondu initialement, ou apparition à distance de nouvelles lésions.

La radioembolisation (RE) a été comparée au sorafénib en traitement de première ligne dans des essais de phase III conçus pour démontrer

une supériorité de la RE. Les trois essais cliniques dont les résultats sont disponibles sont négatifs pour leur objectif principal (gain en survie globale). Les résultats des études SARAH (29) (multicentrique française) et SIRveNIB (30) (région Asie-Pacifique) ont été récemment publiés. La population cible était similaire dans les deux essais : patients avec Child-Pugh A ou B7, index ECOG 0-1, sans métastase extra hépatique. Une invasion du tronc porte était autorisée à l'inclusion, bien que des données de phase II suggèrent un bénéfice moindre dans ce cas. 467 patients (237 dans le bras RE et 222 dans le bras sorafénib) ont été inclus dans l'étude SARAH et 360 patients (182 dans le bras RE et 178 dans le bras sorafénib) dans l'étude SIRveNIB. 28 % des patients de l'étude SARAH et 60 % de l'étude SIRveNIB étaient à un stade BCLC stade B. Environ un quart des patients n'ont pas pu recevoir le traitement prévu par RE dans ces deux essais, ce qui traduit l'applicabilité difficile de la RE dans cette population de CHC avancés.

En ce qui concerne le critère principal, en intention de traiter (ITT), la survie globale médiane était de 8,0 mois vs 9,9 mois dans les bras RE et sorafénib, respectivement, dans SARAH et de 8,8 mois vs. 10,0 mois dans SIRveNIB. En analyse per-protocole, la survie globale médiane était de 9,9 mois dans les deux bras dans SARAH et de 11,3 mois vs. 10,4 mois dans SIRveNIB. La tolérance de la RE était bonne avec 2 % d'hépatite radique seulement et la tolérance du sorafénib conforme à celle attendue. La qualité de vie était meilleure chez les patients traités par RE.

Même si la survie semble globalement similaire dans les deux bras pour ces essais, on ne peut pas conclure que la RE est équivalente au sorafénib puisque ces études ont été conçues sur une hypothèse de supériorité, mais uniquement que la RE n'est pas supérieure au Sorafénib.

Si l'on prend en considération les CHC avec invasion vasculaire macroscopique qui constituent pour beaucoup une indication privilégiée de la RE, l'analyse en sous-groupe dans les deux essais ne montre pas non plus de supériorité de la RE par rapport au sorafénib, ni en ITT ni en per-protocole. En cas d'envahissement tronculaire portal, il existe même une tendance en faveur du sorafénib.

La troisième étude randomisée (SORAMIC) comparait le sorafénib à l'association RE-Sorafénib (31). 424 patients atteints d'un CHC inopérable ont été randomisés pour recevoir un traitement par RE avec des microsphères de résine d'yttrium-90 (SIR-Sphères®) et sorafénib ou de sorafénib seul. Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie globale (SG) de la population en intention de traiter. La médiane de SG était de 12,1 mois dans le bras RE + sorafénib (n = 216) et à 11,5 mois dans le bras sorafénib (n = 208). En analyse per protocole, la médiane était de 14,1 mois dans le groupe RE + sorafénib (n = 114) et de 11,1 mois dans le groupe sorafénib (n = 174) (p = 0,25).

La RE n'apparaît donc pas supérieure au sorafénib dans trois études randomisées de phase III et ce, en dépit de résultats encourageant dans de larges cohortes et études de phase II. La négativité de ces essais ne permet pas de positionner la technique dans les recommandations.

Plusieurs raisons peuvent expliquer la négativité des essais malgré une activité de la RE : les populations incluses étaient hétérogènes, ne se focalisant pas sur les situations à bénéfice plus probable (dont l'envahissement portal segmentaire, même si cette population dans son ensemble ne semblait pas tirer plus bénéfice en analyse de sous-groupe des études de phase 3), et il n'y avait pas d'étude dosimétrique vérifiant si une dose adéquate avait été reçue par la tumeur.

Malgré ces résultats négatifs il existe des arguments, sur des études rétrospectives, pour un bénéfice de la RE chez les patients avec envahissement vasculaire (n'atteignant pas le tronc porte) (32). De ce fait, l'HAS a autorisé en 2018 l'utilisation de THERASPHERE " dans les carcinomes hépatocellulaires de stade BCLC B/C, avec thrombose portale, chez des patients ayant un état général conservé, une fonction hépatique préservée et qui ne sont pas éligibles ou en échec au sorafénib ". Ces indications - discutables en seconde ligne puisqu'il existe maintenant des traitements systémiques ayant fait la preuve de leur efficacité - devront donc être discutées au cas par cas en RCP spécialisée et pourront prendre en compte des critères de qualité de vi (33).

Quel traitement en situation métastatique

Peut-on proposer un traitement loco-régional en cas de CHC avec métastases extra-hépatiques ?

La présence de métastases extra-hépatiques justifie un traitement systémique. Néanmoins, dans la plupart des cas le pronostic vital est lié à l'envahissement hépatique plus qu'à l'évolution extra-hépatique. En ce sens, la réalisation d'un traitement loco-régional (destruction percutanée, chimioembolisation) peut se discuter pour permettre un meilleur contrôle hépatique même en situation métastatique (34,35,36). L'association de la chimioembolisation et d'un traitement systémique n'a pas démontré dans les essais cliniques de bénéfice par rapport au sorafénib seul (37), mais très peu de patients métastatiques étaient inclus dans ces études. L'association d'un traitement local au traitement systémique doit donc être discuté au cas par cas en RCP en prenant en compte la menace hépatique, l'importance de l'extension extra-hépatique et l'état général des patients.

Peut-on traiter spécifiquement des lésions secondaires (Chirurgie, Radiothérapie, Destruction percutanée) ?

La question peut se poser en cas de CHC oligo-métastatique, en l'absence de menace hépatique à court terme. Il peut s'agir d'un traitement à visée symptomatique telle qu'une irradiation de lésions secondaires osseuses, cérébrales ou ganglionnaires. Dans ces cas il est conseillé d'interrompre le traitement systémique par inhibiteurs de tyrosine kinases pendant la durée de la radiothérapie, même si l'association radiothérapie-sorafénib semble possible (38). Il peut également être proposé un traitement spécifique (chirurgie, radiothérapie, voire chimioembolisation) en cas de métastase surrénalienne parfois unique et pouvant être volumineuse et symptomatique. De façon générale, un traitement chirurgical de métastases (poumon, surrénales, ganglions, péritoine...) peu nombreuses et peu évolutives pourrait apporter un bénéfice (39). Les données scientifiques sont toutefois d'un trop faible niveau de preuve pour émettre des recommandations et la décision repose donc sur un avis RCP au cas par cas chez les patients dont la maladie hépatique est contrôlée.

Peut-on et doit-on traiter les patients avec fonction hépatique altérée (CHILD B) ?

Cette question est pertinente car les patients avec un CHC à un stade avancé ont souvent une altération de la fonction hépatique. Le paramètre CHILD > A étant un critère d'exclusion de toutes les études de phase III pivotales dans le CHC, nous ne disposons pas de données solides pour indiquer ou non un traitement systémique chez les patients CHILD B.

Si les diverses sociétés savantes dans le monde recommandent la prudence dans cette situation, il n'existe pas de contre-indication absolue à la prescription de sorafénib en cas de fonction hépatique altérée. La classe C de BCLC (patients éligibles au traitement systémique) comportait d'ailleurs jusqu'à sa version de 2018 les patients CHILD A et B.

Plusieurs publications montrent que le pronostic des patients CHILD B sous sorafénib est moins bon que celui des patients CHILD A. Cela n'est probablement pas lié à une inefficacité du sorafénib dont l'activité antitumorale et la toxicité semblent indépendantes du score de CHILD, mais plutôt au pronostic défavorable à court terme de la maladie hépatique sous-jacente.

Un seul essai randomisé de phase II multicentrique française (PRODIGE 21) récemment communiqué (40) a comparé chez les patients CHILD B le sorafénib aux soins de support. Cette étude ne montre pas de bénéfice clair en survie globale à l'utilisation de sorafénib dans cette population en particulier en cas de score B8/B9, les survies globales étant très courtes (< 4 mois). Seul le sous-groupe des patients CHILD B7 pourrait tirer un bénéfice du traitement par sorafénib.

La prescription de sorafénib doit être réservée à des patients avec une fonction hépatique normale (CHILD A). Elle peut être discutée chez des patients CHILD B7 au cas par cas en tenant compte de l'état général, de l'âge et des comorbidités des patients.

Il n'existe actuellement aucune donnée sur l'intérêt des autres traitements systémiques en cas de cirrhose CHILD B.

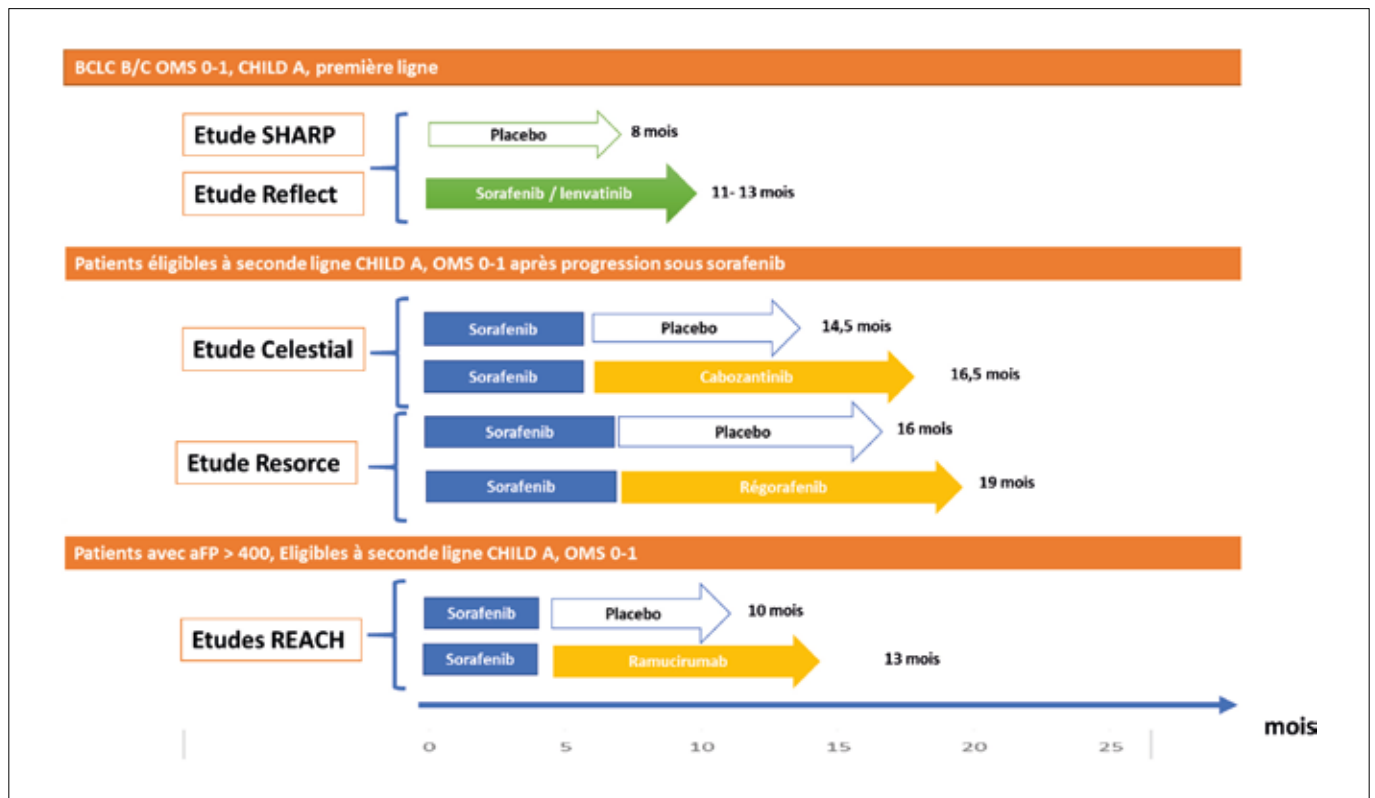


Figure 5. Survie globale des patients CHILD A, OMS 0/1 recevant un traitement systémique dans les essais thérapeutiques

Faut-il traiter la maladie hépatique sous-jacente chez les patients avec CHC avancé ?

La réponse à la question semble évidente. Comme indiqué précédemment, les traitements du CHC avancé ne peuvent être appliqués que si la fonction hépatique est préservée. Le contrôle de la maladie hépatique sous-jacente est donc primordial et ne doit pas être oubliée. Cela justifie la poursuite d'une prise en charge hépatologique et une collaboration étroite entre oncologue et hépatologue.

Le traitement des complications de la cirrhose (hypertension portale, ascite, voire encéphalopathie) doit être optimisé.

Le traitement étiologique est également important : la consommation d'alcool doit être contrôlée, le traitement d'une infection virale B est justifié.

La question qui reste non résolue est celle du traitement de l'hépatite C par agents antiviraux directs (AAD). Cette question se posera d'autant plus que la durée de vie des patients avec CHC avancés se prolonge de façon significative. Néanmoins, une littérature contradictoire suggère que par un effet sur l'immunité, les

AAD pourraient accélérer l'évolution néoplasique (41). Des études complémentaires semblent donc nécessaires avant d'élargir le traitement de l'hépatite C aux patients avec CHC avancé.

Conclusion

Nous disposons dès maintenant d'un arsenal thérapeutique plus étoffé pour le traitement du CHC avancé avec la possibilité d'utiliser plusieurs lignes de traitements. Les immunothérapies devraient intégrer cet arsenal dans les prochaines années. Ces traitements, efficaces, augmentent la survie globale, d'autant plus qu'ils sont utilisés chez des patients avec une bonne fonction hépatique et sans infiltration tumorale trop importante (figure 5). Le choix entre chimioembolisation et traitement systémique, les critères d'arrêt de la chimioembolisation doivent être discutés avec attention en RCP pour permettre aux patients d'accéder en temps utile à un traitement systémique.

De nombreux challenges nous attendent pour les prochaines années afin de définir au mieux les séquences

thérapeutiques et les combinaisons optimales pour chaque patient. Cela passera par l'identification de facteur prédictifs de réponse au traitement, justifiant dès maintenant la réalisation systématique de biopsies hépatiques chez les patients pouvant recevoir un traitement systémique.

Références

1. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, Pecorelli A, Marinelli S, Tiribelli C, *et al.* Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology*. 2016;63(3):827-38.
2. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, *et al.* Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378-90.
3. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma*. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236.
4. Blanc JF, Barbare JC, Baumann AS, Boige V, Boudjema K, Bouattour K, *et al.* Carcinome Hépatocellulaire. *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*. 2017; On line (<http://www.tncd.org>).

5. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, *et al*. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(1):25-34.
6. Faivre S, de Gramont A, Raymond E. Learning from 7 Years of Experience with Sorafenib in Advanced HCC: Sorafenib Better than Sorafenib? *Target Oncol*. 2016;11(4):565-7.
7. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, *et al*. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391(10126):1163-73.
8. Finn RS, Kudo M, Cheng AL, Wyrwicz L, Ngan R, Blanc JF, *et al*. Final analysis of serum biomarkers in patients (pts) from the phase III study of lenvatinib (LEN) vs sorafenib (SOR) in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) [REFLECT]. *Annals of Oncology*. 2018;29(Supplement 8):59PD.
9. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, *et al*. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):56-66.
10. Bruix J, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Yokosuka O. Hand-foot skin reaction (HFSR) and overall survival (OS) in the phase 3 RESORCE trial of regorafenib for treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) progressing on sorafenib. *J Clin Oncol* 2018;36:412.
11. Reig M, Torres F, Rodriguez-Lopez C, Forner A, N LL, Rimola J, *et al*. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. *J Hepatol*. 2014;61(2):318-24.
12. Bouattour M, Raymond E, Qin S, Cheng AL, Stammberger U, Locatelli G, *et al*. Recent developments of c-Met as a therapeutic target in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018;67(3):1132-49.
13. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, *et al*. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379(1):54-63.
14. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Poon R, Pastorelli D, *et al*. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(7):859-70.
15. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM. REACH-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated baseline alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib. *J Clin Oncol* 2018. 2018;36(suppl; abstr 4003).
16. Zhu AX, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, Blanc JF, Okusaka T, *et al*. Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib: Pooled efficacy and safety across two global randomized Phase 3 studies (REACH-2 and REACH) *Annals of Oncology*. 2018;29(suppl_5, 1 June 2018).
17. Zhu AX, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, Blanc JF, Okusaka T, *et al*. Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib: patient reported outcome results across two phase 3 studies (REACH-2 and REACH) *Annals of Oncology*. 2018;29(Issue suppl 8):A 1812.
18. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, *et al*. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. 2017;389(10088):2492-502.
19. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattani S, Ogasawara S, Palmer D, *et al*. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):940-52.
20. Pishvaian MJ, Lee MS, Ryoo BY, Stein S, Lee KH, Werret W, *et al*. Updated safety and clinical activity results from a phase Ib study of atezolizumab + bevacizumab in hepatocellular carcinoma (HCC) *Annals of Oncology*. 2018;29(suppl_8):LAB26.
21. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003;37(2):429-42.
22. Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(3):CD004787.
23. Katsanos K, Kitrou P, Spiliopoulos S, Maroulis I, Petsas T, Karnabatidis D. Comparative effectiveness of different transarterial embolization therapies alone or in combination with local ablative or adjuvant systemic treatments for unresectable hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184597.
24. Park JW, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen PJ, *et al*. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int*. 2015;35(9):2155-66.
25. Raoul JL, Decaens T, Burak K, Koskinas J, Villadsen GE, Heurgué-Berlot A, *et al*. Practice Patterns and Deterioration of Liver Function after Transarterial Chemoembolization (TACE) in Hepatocellular Carcinoma (HCC): Final Analysis of OPTIMIS in Europe and Canada *Annals of Oncology*. 2018;29(Suppl-8):Abs661.
26. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet J, Meyer T, *et al*. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Supplement_4):iv238-iv55.
27. Arizumi T, Ueshima K, Minami T, Kono M, Chishina H, Takita M, *et al*. Effectiveness of Sorafenib in Patients with Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) Refractory and Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. 2015;4(4):253-62.
28. Raoul JL, Bruix J, Greten TF, Sherman M, Mazzaferro V, Hilgard P, *et al*. Relationship between baseline hepatic status and outcome, and effect of sorafenib on liver function: SHARP trial subanalyses. *J Hepatol*. 2012;56(5):1080-8.
29. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux GP, *et al*. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1624-36.
30. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, Khin MW, Khasbazar A, Ong J, *et al*. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1913-21.
31. Ricke J, Sangro B, Amthauer H, Bargellini I, Bartenstein P, De Toni E, *et al*. The impact of combining Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) with Sorafenib on overall survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma: The Soramic trial palliative cohort. *J Hepatol*. 2018;68(Suppl 1):S102.
32. Edeline J, Crouzet L, Campillo-Gimenez B, Rolland Y, Pracht M, Guillygomarc'h A, *et al*. Selective internal radiation therapy compared with sorafenib for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(4):635-43.
33. Bouattour M, Assenat E, Guiu B, Ilonca Alina D, Pageaux GP, Sibert A, *et al*. LBA-001 Efficacy, tolerability and impact on quality of life of selective internal radiation therapy (with yttrium-90 resin microspheres) or sorafenib in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma: The SARAH trial. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_3).
34. Zhao Y, Cai G, Zhou L, Liu L, Qi X, Bai M, *et al*. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma with vascular invasion or extrahepatic metastasis: A systematic review. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2013;9(4):357-64.
35. Kirstein MM, Voigtlander T, Schweitzer N, Hinrichs JB, Marquardt J, Worns MA, *et al*. Transarterial chemoembolization versus sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma and extrahepatic disease. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(2):238-46.
36. Bettinger D, Spode R, Glaser N, Buettner N, Boettler T, Neumann-Haefelin C, *et al*. Survival benefit of transarterial chemoembolization in patients with metastatic hepatocellular carcinoma: a single center experience. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):98.

37. Li L, Zhao W, Wang M, Hu J, Wang E, Zhao Y, *et al.* Transarterial chemoembolization plus sorafenib for the management of unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2018;18(1):138.
38. Wada Y, Takami Y, Matsushima H, Tateishi M, Ryu T, Yoshitomi M, *et al.* The Safety and Efficacy of Combination Therapy of Sorafenib and Radiotherapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study. *Intern Med.* 2018;57(10):1345-53.
39. Berger Y, Spivack JH, Heskel M, Aycart SN, Labow DM, Sarpel U. Extrahepatic metastasectomy for hepatocellular carcinoma: Predictors of long-term survival. *J Surg Oncol.* 2016;114(4):469-74.
40. Blanc JF, Khemissa F, Bronowicki JP, Montery-mard C, Perarnau JM, Bourgeois V, *et al.* Results of the Phase II randomized French trial PRODIGE 21 comparing sorafenib vs pravastatin vs sorafenib and pravastatin vs best supportive care for the palliative treatment of HCC in CHILD B cirrhotic patients. *J Hepatol.* 2018;68(Suppl 1):S195.
41. Werner JM, Adenugba A, Protzer U. Immune Reconstitution After HCV Clearance With Direct Antiviral Agents: Potential Consequences for Patients With HCC? *Transplantation.* 2017;101(5):904-9.

LES SIX POINTS FORTS

Les carcinomes hépatocellulaires (CHC) non accessibles à un traitement curateur (chirurgie/transplantation/destruction percutanée), et non éligibles ou en échec de la chimioembolisation sont considérés à un stade avancé.

Les traitements systémiques dont l'efficacité est établie sont en première ligne le sorafénib et le lenvatinib et en deuxième ligne le régorafénib, le cabozantinib et le ramucirumab.

L'administration successive de plusieurs lignes de traitement systémique permet un gain significatif en survie (> 2 ans) chez les patients OMS 0/CHILD A.

La transition chimioembolisation – traitement systémique doit être précoce, en cas d'échec du traitement loco-régional, pour ne pas réaliser une nouvelle chimioembolisation inefficace, risquant de dégrader la fonction hépatique.

La radioembolisation n'a pas montré de supériorité par rapport au sorafenib dans le traitement des CHC avancés.

Les résultats de l'immunothérapie et des combinaisons immunothérapies / inhibiteurs de tyrosine kinases ou anti-angiogènes sont prometteurs.

Questions à choix unique

Question 1

Parmi les traitements suivants, lequel est un inhibiteur à la fois du récepteur 2 du VEGF et des récepteurs du FGF ?

- A. Le Sorafénib
 - B. Le Cabozantinib
 - C. Le Lenvatinib
 - D. Le Régorafénib
 - E. Le Ramucirumab
-

Question 2

Quel traitement a fait preuve de son efficacité dans une étude de phase III dans la situation suivante :
CHC multifocal sur cirrhose CHILD A avec invasion vasculaire portale, aFP à 50 ng/ml, intolérance au sorafenib ?

- A. Le Régorafénib
 - B. Le Lenvatinib
 - C. Le Cabozantinib
 - D. Le Ramucirumab
 - E. La Radioembolisation
-

Question 3

Pour quel traitement l'apparition d'une toxicité cutanée est-elle associée à une meilleure efficacité ?

- A. Le régorafénib
 - B. Le Lenvatinib
 - C. Le Ramucirumab
 - D. Le Cabozantinib
 - E. Le Nivolumab
-

Question 4

Quel traitement proposer en cas de CHC infiltrant du foie droit avec envahissement vasculaire macroscopique portal tronculaire chez un patient OMS 2, avec ascite de faible abondance, bilirubinémie à 52 $\mu\text{mol/l}$, albuminémie à 23 g/l et TP à 62 % ?

- A. Sorafenib à demi-dose (400 mg/jour)
- B. Lenvatinib à la dose de 8 mg/j
- C. Radioembolisation
- D. Nivolumab
- E. Traitement symptomatique/soins de support.

Notes
