

Traitements systémiques du Carcinome Hépatocellulaire (CHC)

Thomas Decaens

Univ. Grenoble Alpes - CHU Grenoble Alpes - Service d'hépatogastroentérologie et
d'oncologie digestive - CS10217 -

38043 Grenoble Cedex 09

tdecaens@chu-grenoble.fr

Liens d'intérêt en relation avec votre présentation

- Comités d'experts : Bristol Myers Squibb; IPSEN; Becton Dickinson; AstraZeneca; Bayer; Roche; Eisai; Sirtex; BTG; AbbVie; Gilead; Merck; Guerbet; Terumo
- Projets de recherche : ArQule; Genoscience Pharma; Enyopharma; Guerbet

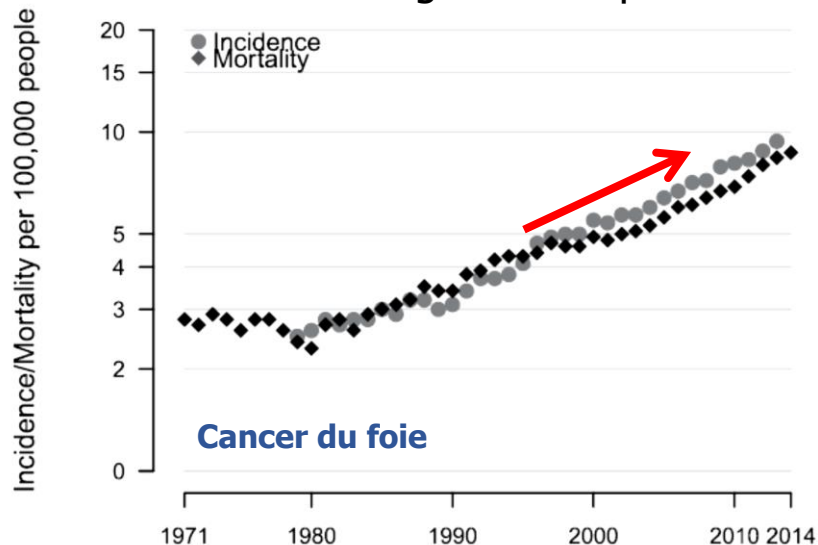
Objectifs pédagogiques

- Connaître les indications et contre-indications du traitement systémique du CHC
- Connaître les différents traitements systémiques : molécules et séquences thérapeutiques
- Connaître le bilan pré-thérapeutique selon le traitement envisagé
- Connaître les modalités de suivi du traitement : gestion des effets indésirables, évaluation de la réponse tumorale

Epidémiologie du cancer du foie

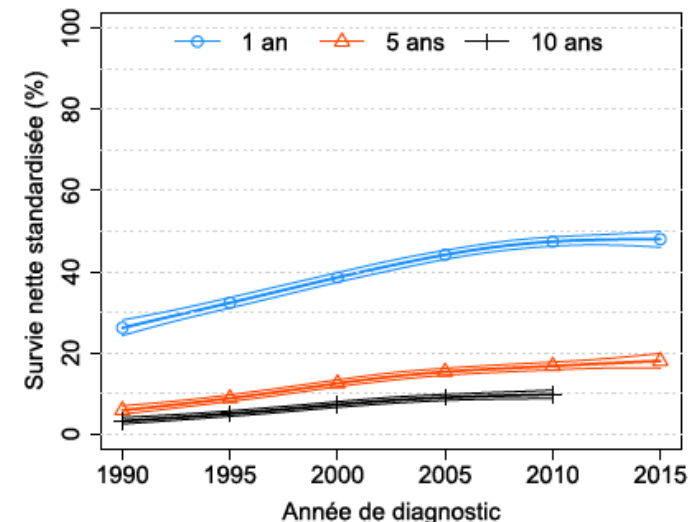
- 3^{ème} cause de mortalité par cancer dans le monde
- Cancer de mauvais pronostic (survie nette standardisée à 5 ans = 18%)
- Augmentation d'incidence et de mortalité (France 2018 : 10580 nouveaux cas et 8697 décès).
- Cancer du sujet âgé en occident (70 ans) donc co-morbide

Incidence et mortalité standardisé sur l'âge en Europe



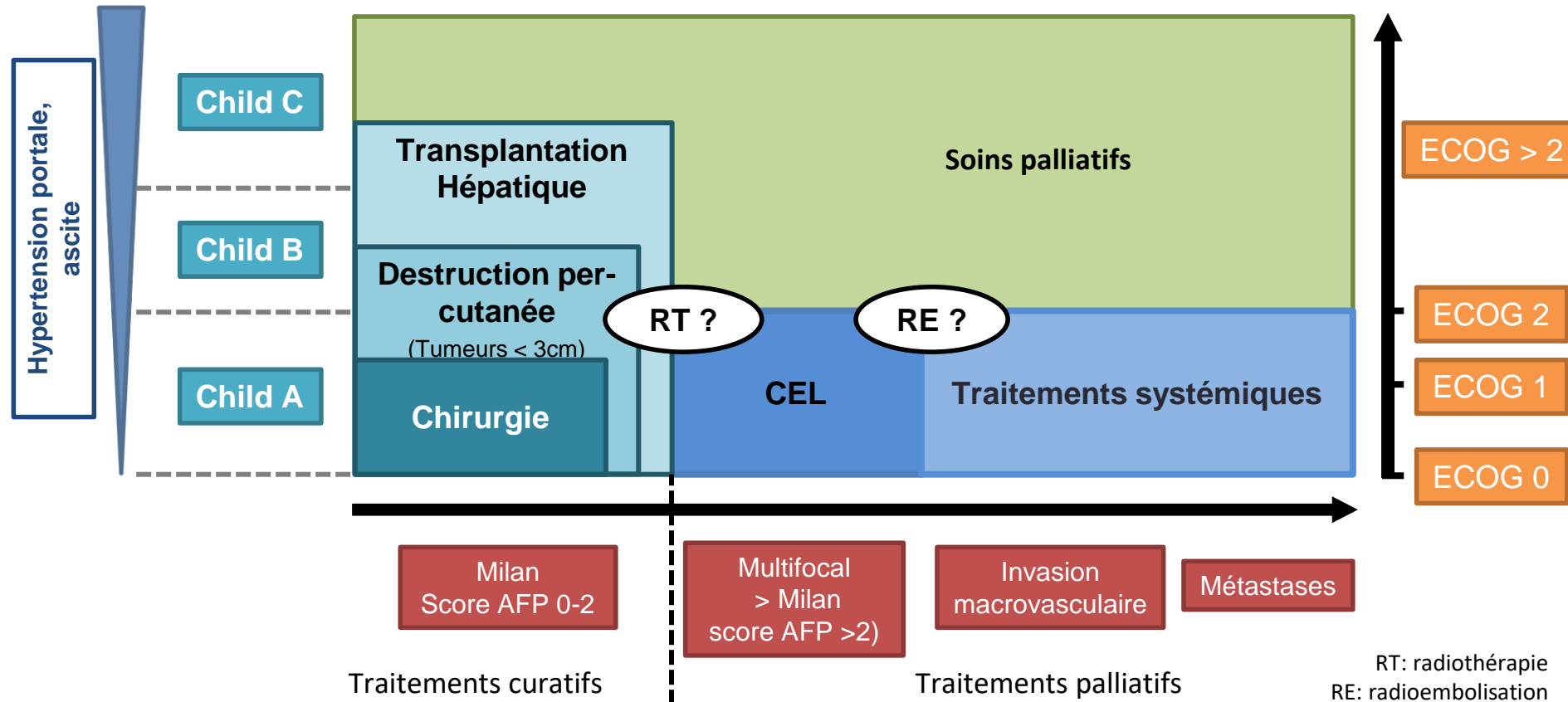
Oke et al., Science Report 2018

Survie globale nette standardisée en France entre 1990 et 2015



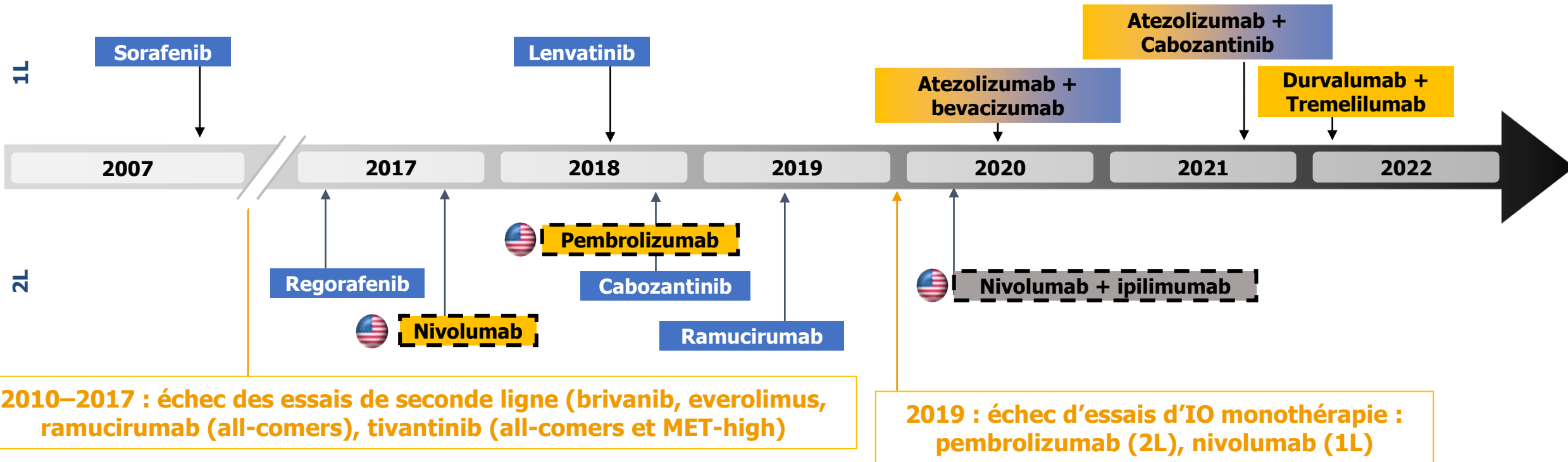
Bouvier V. et al. Institut du cancer, sept 2020, 12 p. <https://www.e-cancer.fr/>

Algorithme thérapeutique du CHC



TNCD

Evolution de l'arsenal thérapeutique



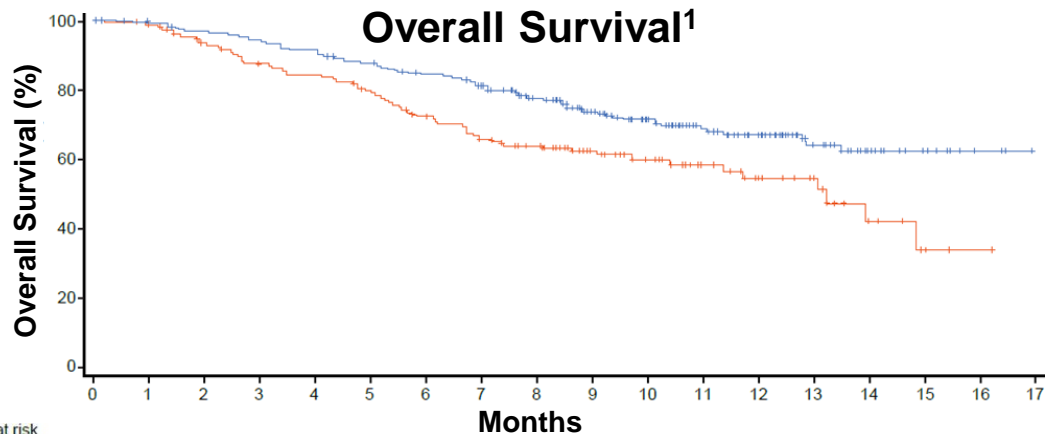
Traitement ciblant
VEGF(R)

Traitement Immuno-
Onco (IO)

IO + VEGF(R)
inhibiteur

Atezolizumab + Bevacizumab en 1^{ère} ligne

Overall Survival¹



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Sorafenib	165	157	143	132	127	118	105	94	86	60	45	33	24	16	7	3	1	NE
Atezo + Bev	336	329	320	312	302	288	275	255	222	165	118	87	64	40	20	11	3	NE

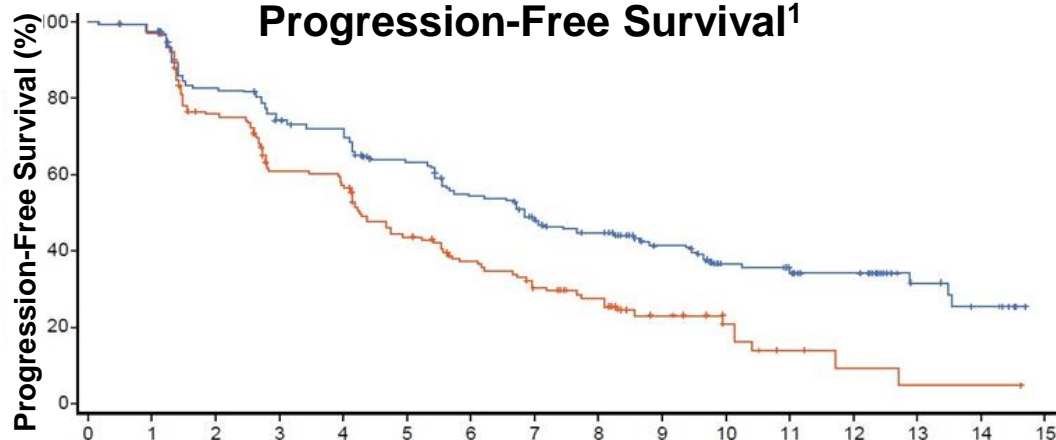
Median OS (95% CI), mo¹

Atezo + Bev	19.2 (17.0-23.7)
Sorafenib	13.4 (11.4-16.9)
HR (95% CI)	0.66 (0.52, 0.85)

HR by Antidrug Antibody Status²

	ADA+ (n=88)	ADA- (n=227)
HR (95% CI)	0.93 (0.57, 1.53)	0.39 (0.26, 0.60)

Progression-Free Survival¹



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Sorafenib	165	148	109	84	80	57	44	34	27	15	9	4	2	1	1	NE
Atezo + Bev	336	322	270	243	232	201	169	137	120	74	50	46	34	11	7	NE

Median PFS (95% CI), mo¹

Atezo + Bev	6.8 (5.7, 8.3)
Sorafenib	4.3 (4.0, 5.6)
HR (95% CI)	0.59 (0.47, 0.76)
	P<0.0001

HR, hazard ratio; NE, not estimable; OS, overall survival.

1. Finn R, et al. Presented at: ASCO GI Congress; 2021. 2. Tecentriq [package insert]. South San Francisco, CA: Genentech, Inc; 2020.



Atezolizumab + Bevacizumab en 1^{ère} ligne

Radiological response according mRECIST

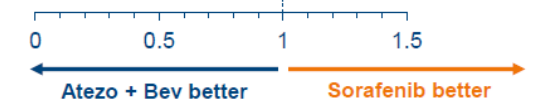
	Tecentriq + Avastin (n=326)	Sorafenib (n=159)
Confirmed ORR (95% CI) (%)	30% (25–35)	11% (7–17)
CR, n (%)	25 (8%)	1 (< 1%)
PR, n (%)	72 (22%)	17 (11%)
SD, n (%)	144 (44%)	69 (43%)
Ongoing response, n (%)	54 (56%)	5 (28%)

Finn RS, et al. *ASCO GI* 2021

Atezolizumab + Bevacizumab en 1^{ère} ligne

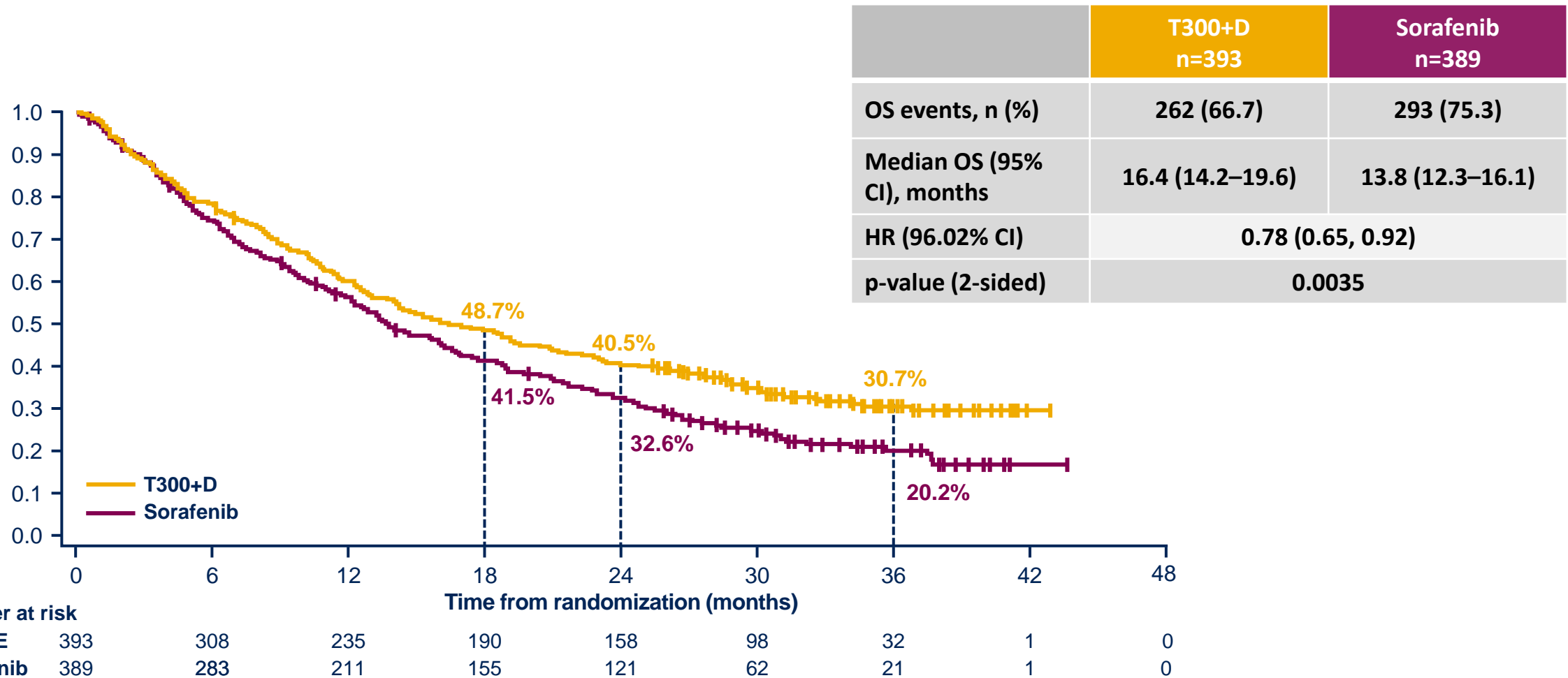
Patient-Reported Time to Deterioration		
	Atezo + Bev	Sorafenib
QoL	11.2 HR, 0.63 (95% CI: 0.46, 0.85)	3.6
Physical Functioning	13.1 HR, 0.53 (95% CI: 0.39, 0.73)	4.9
Role Functioning	9.1 HR, 0.62 (95% CI: 0.46, 0.84)	3.6

Scale (questionnaire)	Median Time to Event (95% CI), mo ^a		HR (95% CI) ^b
	Atezo + Bev (n = 336)	Sorafenib (n = 165)	
Appetite loss	NE	7.62 (3.48, NE)	0.57 (0.40, 0.81)
Diarrhea	NE	4.44 (3.48, 5.59)	0.23 (0.16, 0.34)
Fatigue (QLQ-C30)	5.68 (4.30, 7.10)	2.10 (1.45, 4.83)	0.61 (0.46, 0.81)
Fatigue (QLQ-HCC18)	5.65 (4.30, 9.03)	2.14 (1.64, 2.83)	0.60 (0.45, 0.80)
Jaundice	10.55 (6.93, NE)	6.47 (5.55, NE)	0.76 (0.55, 1.07)
Pain (QLQ-C30)	9.72 (7.16, NE)	2.79 (2.14, 4.30)	0.46 (0.34, 0.62)
Pain (QLQ-HCC18)	NE	9.82 (4.27, NE)	0.65 (0.46, 0.92)



QoL, quality of life; QLQ-C30, Quality-of-Life Questionnaire 30 questions; QLQ-HCC18, Quality-of-Life Questionnaire, HCC-specific module.
 Galle P, et al. *J Clin Oncol.* 2020;38(suppl 4):abstr 476.

Durvalumab + Tremelimumab en 1^{ère} ligne



Abou-Alfa GK et al. Presented at: ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium; January 20-22, 2022.



Evaluation tumorale et lignes ultérieures

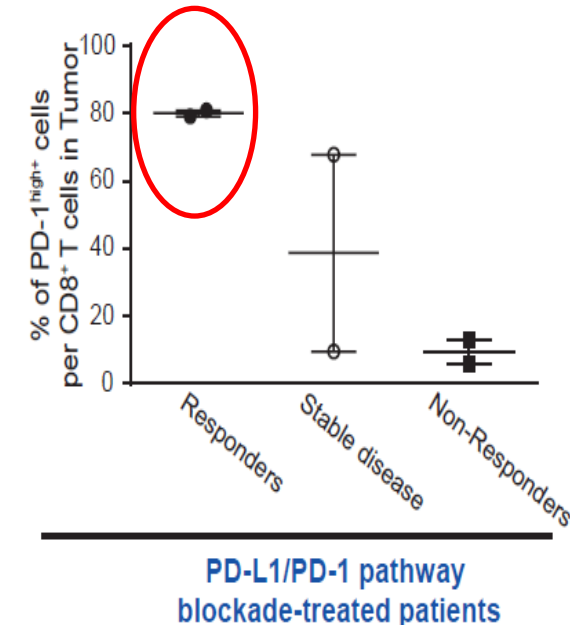
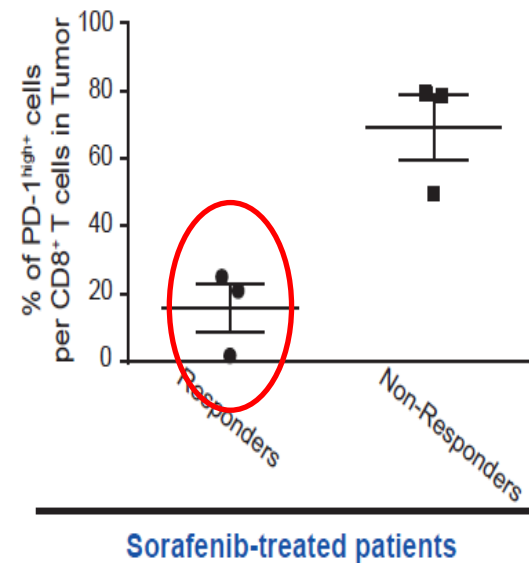
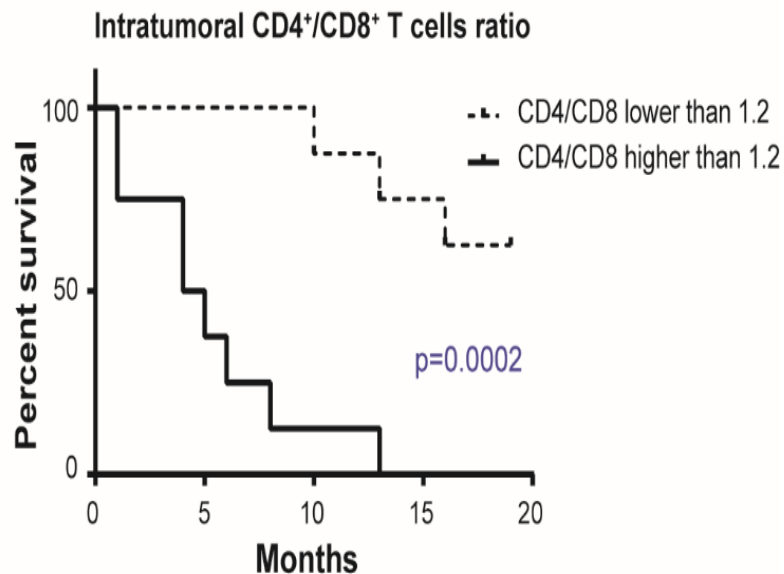
- Définition selon mRECIST sur imagerie tous les 2 à 3 mois
 - Nouvelle lésion
 - Progression des lésions cibles de plus de 20% par rapport au NADIR (incluant baseline)
- Pseudo-progression : ne se discute qu'en cas de progression des lésions cibles et nécessite un contrôle d'imagerie à 4 semaines
- Quel traitement après la première ligne ?
 - Aucun traitement ayant démontré son efficacité (essais en cours)
 - Mais nombreux TKI disponible : recommandations diverses selon les sociétés savantes (sorafenib, cabozantinib, regorafenib...).

Critères de choix des traitements ?

- D'après les données génomiques, seuls 20%–30% des CHC sont des tumeurs "chaudes" (bonne réponse aux anti-PD-[L]1)

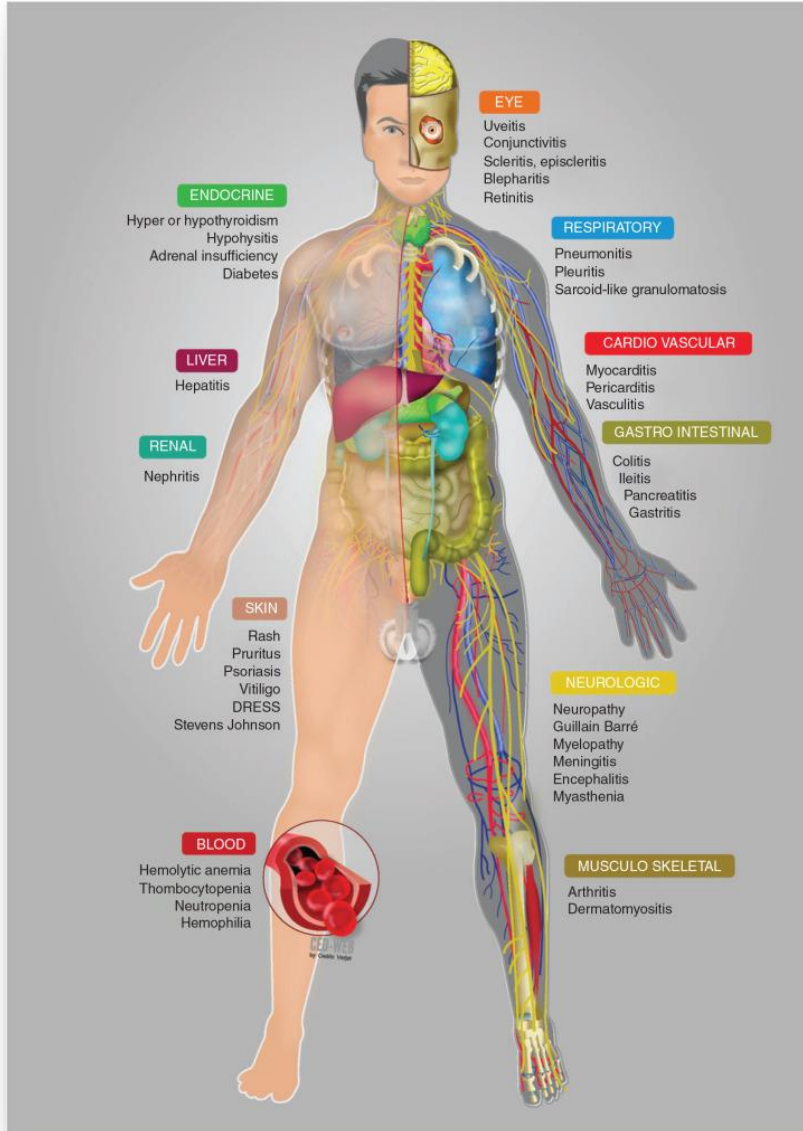
Sia D, et al. *Gastroenterology*. 2017;153:812-826.

- Le diagnostic de CHC nécessite une preuve histologique. Facteur pronostic ?

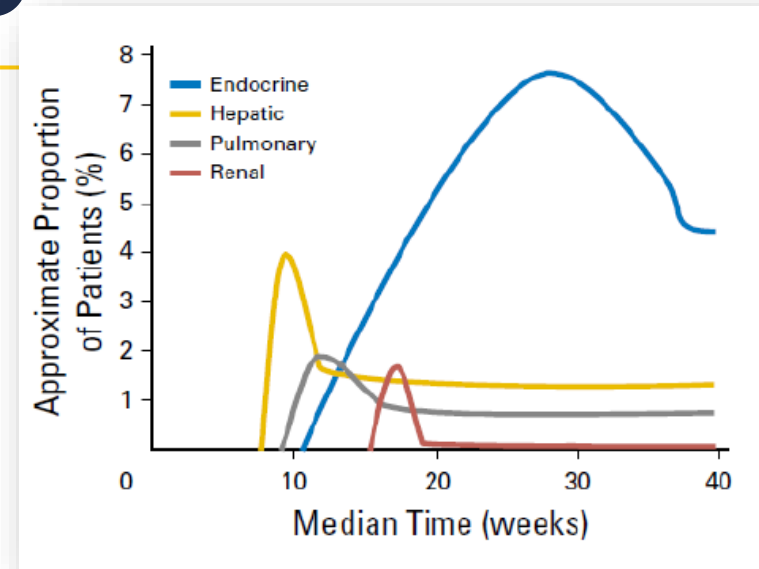


Macek-Jilkova Z. et al. Clin Transla Gastro 2019

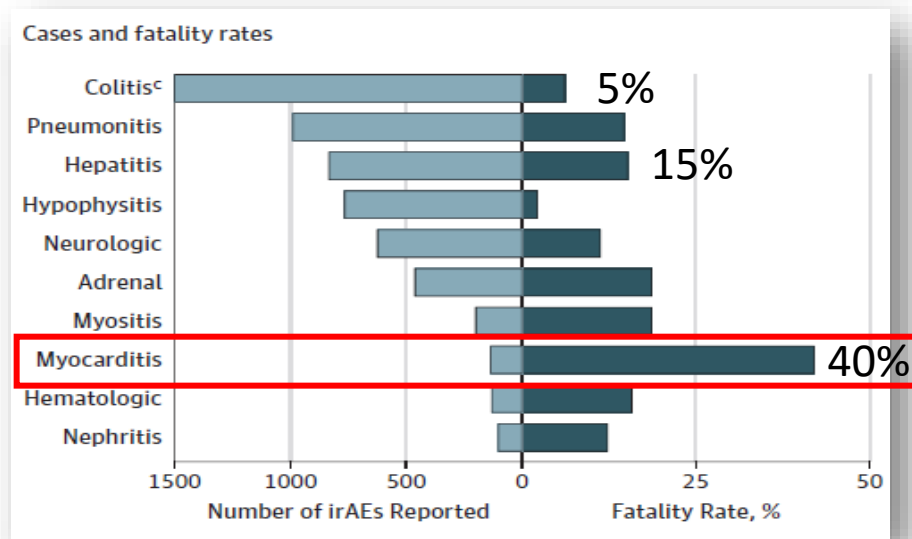
Effets secondaires de l'IO



Champiat et al Ann Oncol 2017



Weber et al J Clin Oncol 2012



Wang et al JAMA Oncol 2018

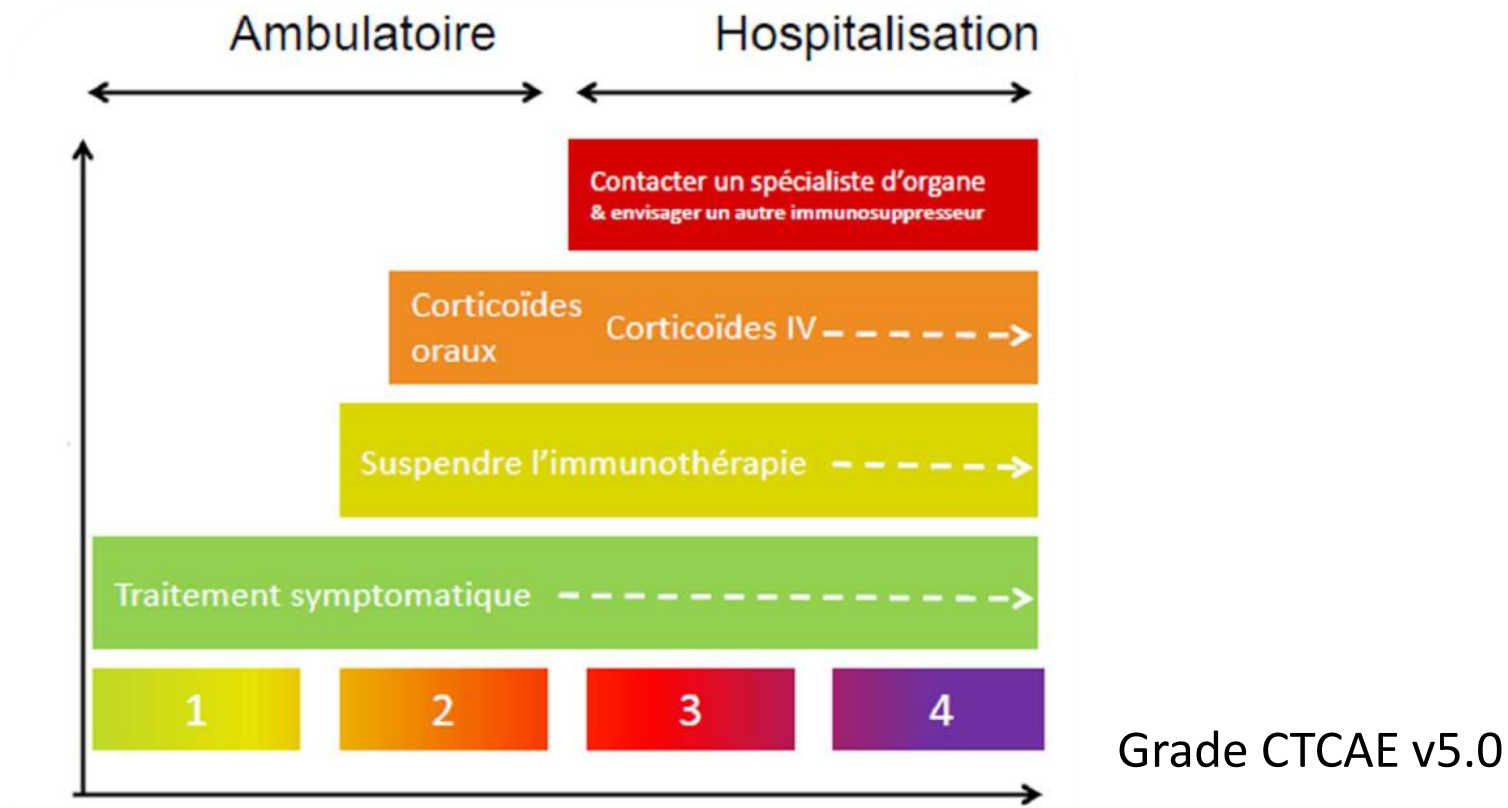
Bilan pré-thérapeutique

- ECOG, Poids, Taille, IMC
- Symptômes préexistants
- Pouls, TA, ECG
- Biologie :
 - NFS Plaquettes
 - BH, Child-Pugh
 - Iono Créat + clairance MDRD
 - Calcémie, Phosphorémie,
 - Glycémie
 - Sérologies virales VIH VHB VHC
 - AFP
 - Lipasémie
 - TSH, T3, T4
 - BU \pm Protéinurie sur urines/24h
 - Troponine, CPK
- FOGD datant de moins de 6 mois
- Imagerie de baseline dont thoracique

Bilan pré-thérapeutique / Suivi

- ECOG, Poids, Taille, IMC
 - Symptômes préexistants
 - Pouls, TA, ECG
 - Biologie :
 - NFS Plaquettes
 - BH, Child-Pugh
 - Iono Créat + clairance MDRD
 - Calcémie, Phosphorémie,
 - Glycémie
 - Sérologies virales VIH VHB VHC
 - AFP
 - Lipasémie
 - TSH, T3, T4
 - BU \pm Protéinurie sur urines/24h
 - Troponine, CPK
 - FOGD datant de moins de 6 mois
 - Imagerie de baseline dont thoracique
- ECOG, Poids, ascite, EH
 - Symptômes à rechercher systématiquement : diarrhée, dyspnée, douleurs musculaires ou articulaires...
 - Pouls, TA, T°
 - Biologie : NFS Plaquettes
 - BH, Child-Pugh
 - Iono Créat + clairance MDRD
 - BU \pm Protéinurie sur urines/24h
 - Calcémie, Phosphorémie,
 - Glycémie
 - AFP
 - Lipasémie
 - TSH, T3, T4
 - Troponine, CPK
 - Tous les 4 cycles : Evaluation tumorale

Principes de prise en charge des iAE

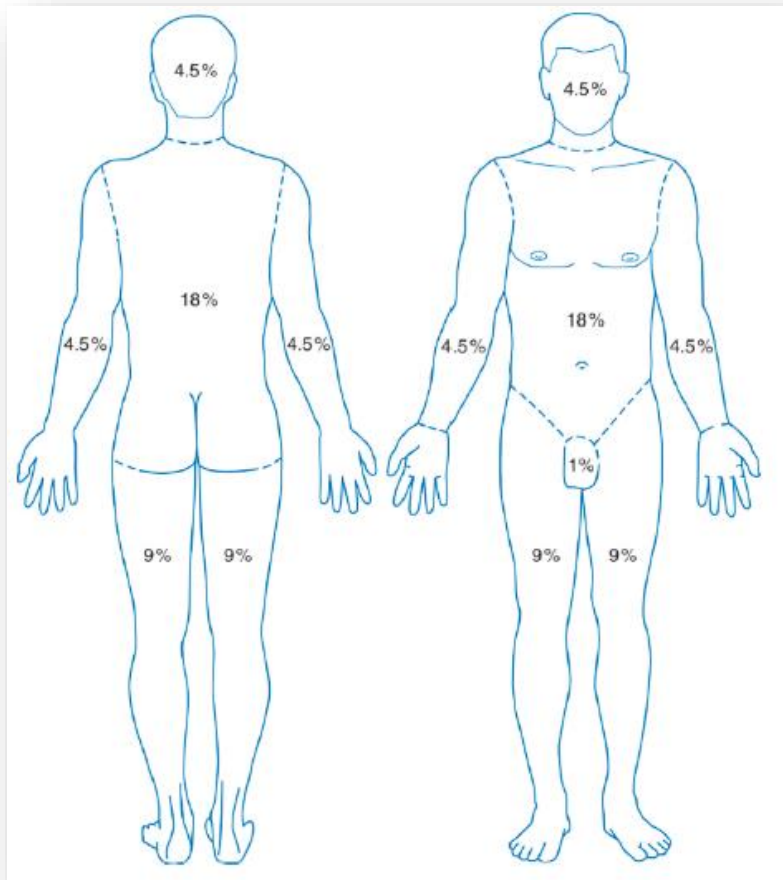


Grade CTCAE v5.0

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting ageappropriate instrumental ADL*.	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.	Death related to AE.

Toxicité la plus fréquente = dermato

- Déshabillez vos patients !!!



- 1^{er} degré : les rougeurs recouvrent moins de 10 % de la **SC** (surface corporelle) avec ou sans symptômes.
- 2^e degré : les rougeurs recouvrent 10 % – 30 % de la **SC** avec ou sans symptômes et affectent la capacité du patient à vivre normalement.
- 3^e degré : les rougeurs recouvrent plus de 30 % de la **SC** avec ou sans symptômes et affectent la capacité du patient à prendre soin de lui-même.
- 4^e degré : les rougeurs recouvrent plus de 30 % de la **SC** avec infection ou autres complications, nécessitant l'hospitalisation au sein d'une unité de soins intensifs.

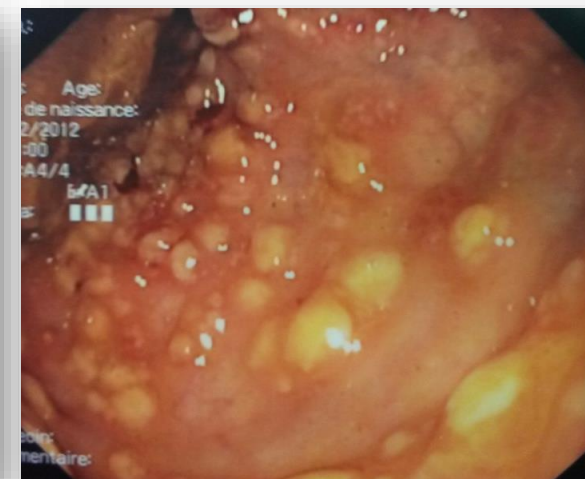
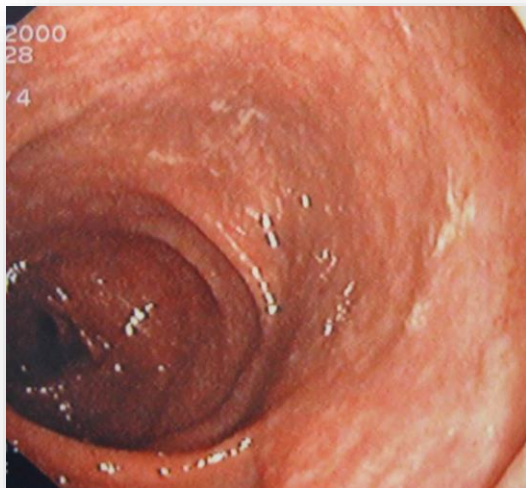
Toxicité digestive

Tableau. Classification de la diarrhée induite par les médicaments anticancéreux, selon le National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.

Grade	Diarrhée
1	Augmentation ≤ 4 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial; légère augmentation des volumes de stomie par rapport à l'état initial
2	Augmentation de 4 à 6 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial; augmentation modérée des volumes de stomie par rapport à l'état initial
3	Augmentation de 7 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial; incontinence; hospitalisation requise; augmentation sévère des volumes de stomie par rapport à l'état initial; interférence avec les activités élémentaires de la vie quotidienne
4	Mise en jeu du pronostic vital; nécessité d'une prise en charge en urgence

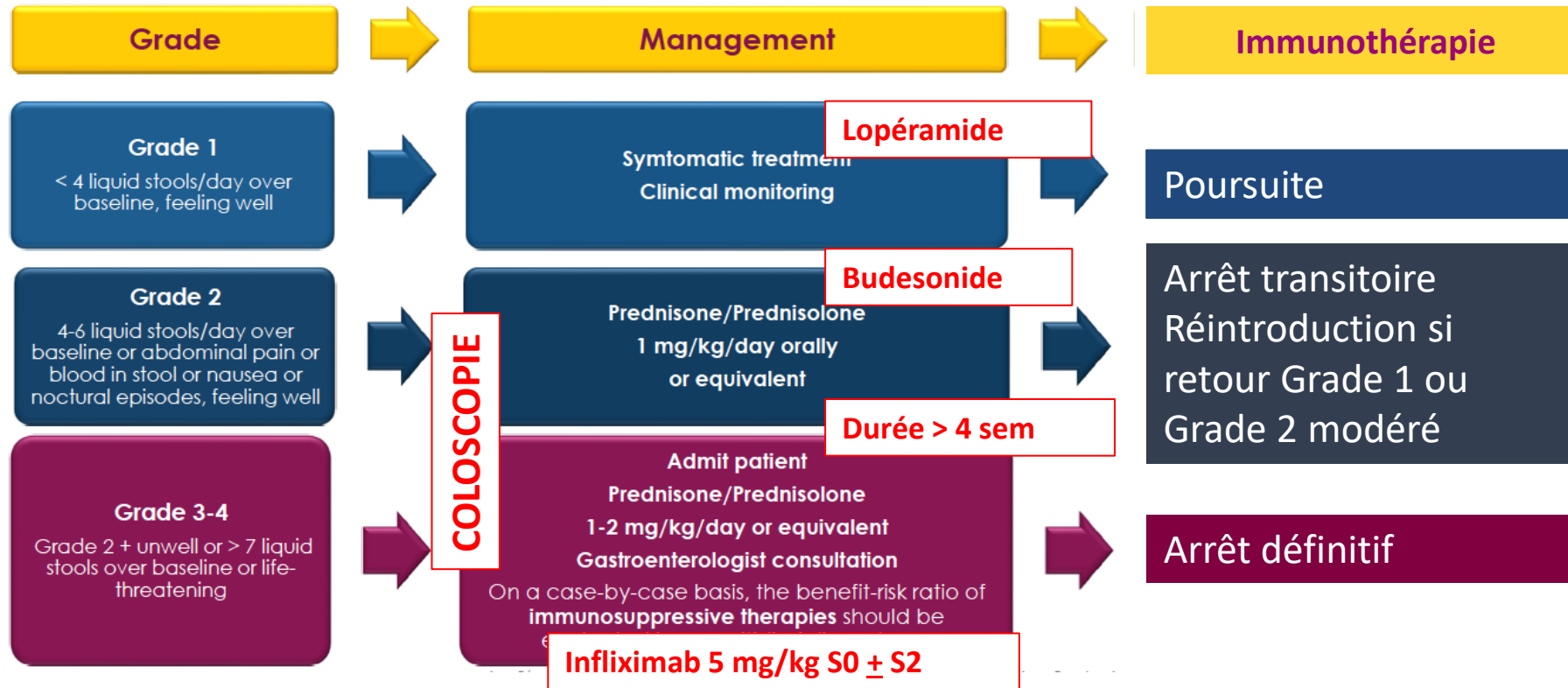


Eliminer une colite infectieuse !!



Coutzac et al Hepato gastro 2018

Toxicité digestive : prise en charge



Haanen et al Ann Oncol 2017

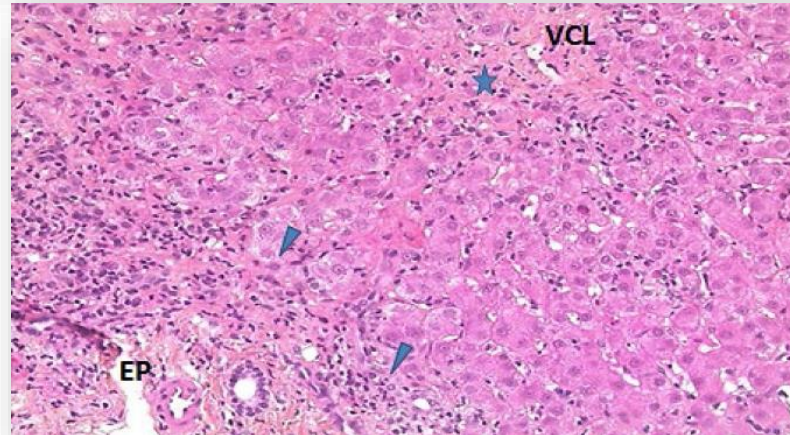


Sangro et al J Hepatol 2020

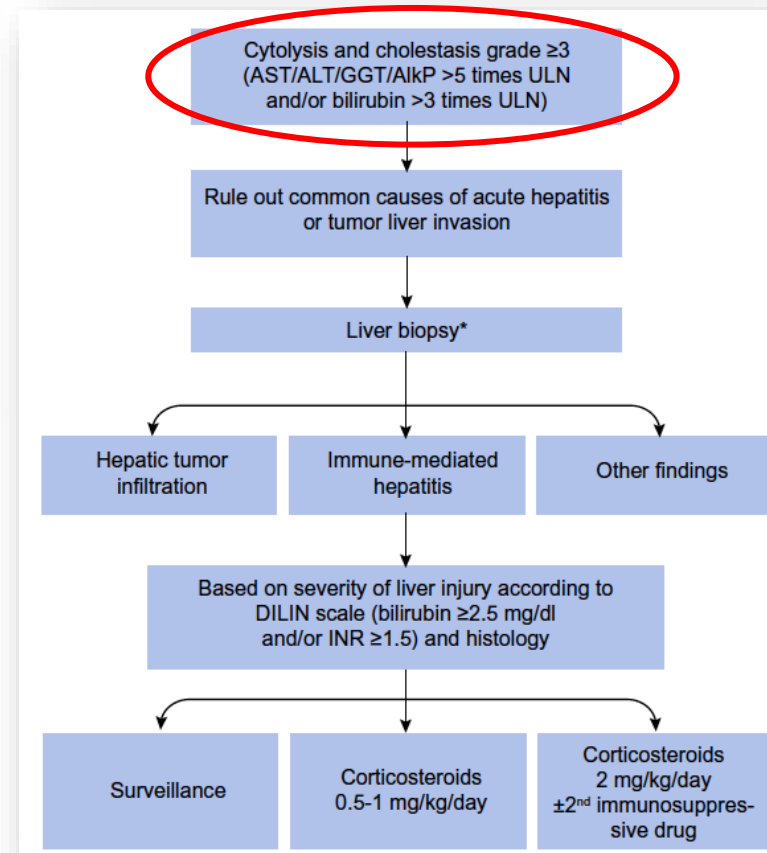


Toxicité hépatique

Tests hépatiques	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Bilirubine totale	> 1-1,5 × LSN	> 1,5-3 × LSN	>3-10 × LSN	>10 × LSN
Phosphatase alcaline	> 1-2,5 × LSN	> 2,5-5 × LSN	> 5-20 LSN	> 20 × LSN
GGT	> 1-2,5 × LSN	> 2,5-5 × LSN	> 5-20 LSN	> 20 × LSN
ASAT	> LSN-3 × LSN	> 3-5 × LSN	> 5-20 × LSN	> 20 × LSN
ALAT	> 1-3 × LSN	> 3-5 × LSN	> 5-20 × LSN	> 20 × LSN



Hépatite lobulaire
Pembrolizumab S6



Pas d'anti-TNF !
MMF 500–1000 mgx2/j
Tacrolimus

De Martin et al J Hepatol 2018

Reprise de l'IO après AE ??



El grade 4 ayant mis en jeu le pronostic vital

El sévère grade 3 avec récurrence

El modéré grade 2 non résolutif après 3 mois de traitement

Atteinte myocardite, neurologiques



Le plus souvent

El stabilisé \leq Grade 1

Dose corticoïdes \leq 10 mg/j

Absence d'immunosuppresseurs

Réduction de dose Immunothérapie ?

NON

Points forts

- En occident, le CHC atteint souvent des patients âgés avec comorbidités compliquant la prise en charge thérapeutique
- La décision thérapeutique sera prise en RCP après évaluation de l'état général du patient, du bilan de l'hépatopathie et d'une évaluation tumorale récente (< 3 mois) .
- Les traitements systémiques incluant de l'immunothérapie sont mieux tolérés et plus efficaces que les inhibiteurs de tyrosine kinase en monothérapie. L'association atezolizumab/bevacizumab est recommandée en première ligne.
- Le dépistage des toxicités spécifiques des thérapies systémiques nécessite une vigilance accrue pour leur prise en charge précoce.
- L'évaluation de l'efficacité thérapeutique doit se faire par imagerie en coupe selon les critères mRECIST.