

Actualités CHC

OncoBretagne Digestif St Brieuc

17 novembre 2023

Dr Pierre-Guillaume Poureau



onco
Bretagne



CHU
B R E S T
CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE



Chapitre : 7
Carcinome hépatocellulaire
(cancer primitif du foie)

(sous l'égide de l'AFEF, Association Française pour l'étude du Foie)

Date de cette version :

28/09/2023

Diagnostic

Biopsie ++

7.2.1.4. Critères de diagnostic du CHC

REFERENCES

- **Analyse histologique** d'un fragment tumoral obtenu par ponction biopsie dirigée sous échographie ou scanner, comparée à un fragment de foie non tumoral prélevé simultanément (*niveau de recommandation : accord d'experts*).

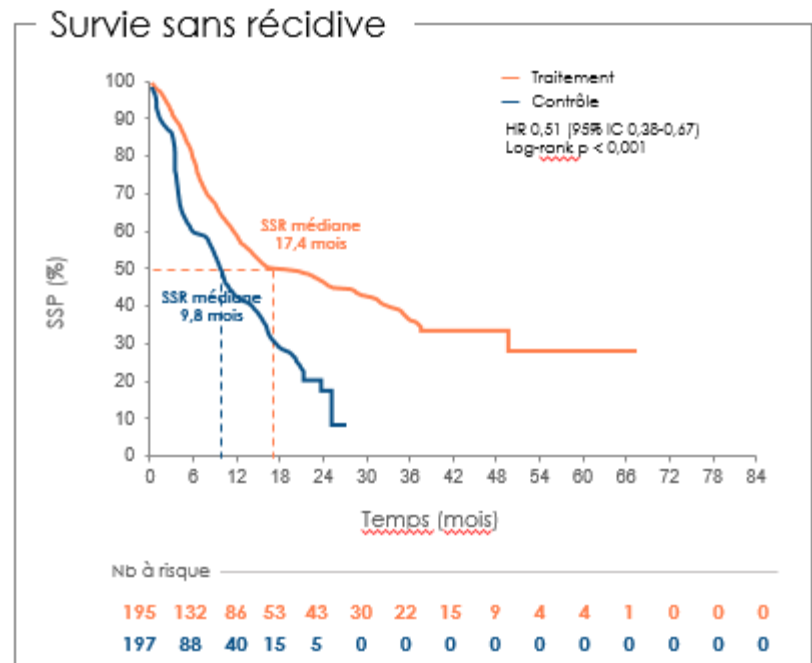
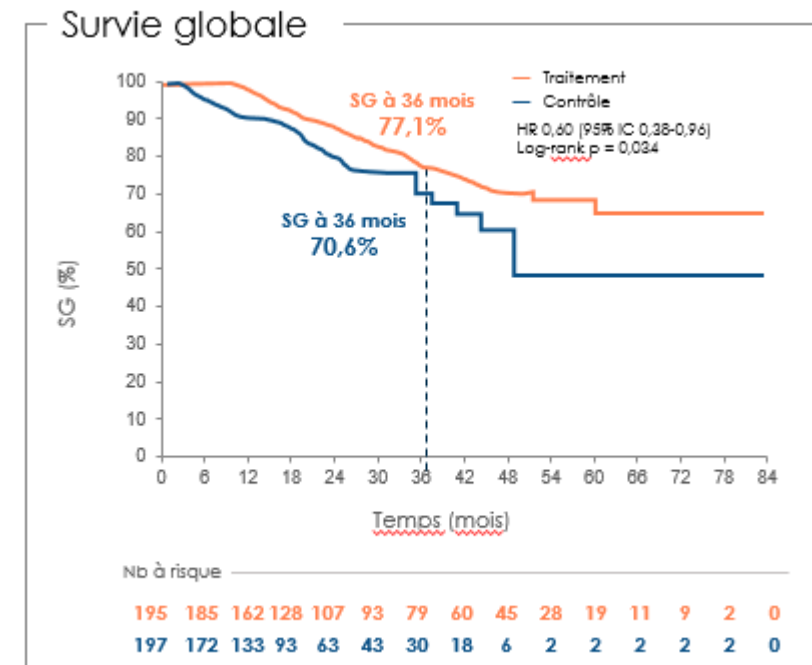
Traitement néo-adjuvant

CIAH FOLFOX puis CHIR vs CHIR d'emblée

CHC opérable au-delà des critères de Milan
BCLC A/B M0 PS 0-1

Positif sur SG et SSR, 61% de réponse obj
Pas plus de complication post op

Mais étude chinoise / étio différente -
difficultés d'accès CIAH



Traitement adjuvant

Sorafenib : étude Storm 2015 **négative**

➔ TACE + Soraf (vs Soraf) CHC opéré avec thrombose porte **positive**

Immunothérapie : ph III **en cours** : Nivolumab (CheckMate9DX) - Pembrolizumab (Keynote937) - Durvalumab +/- Beva (Emerald2)

➔ Atezolizumab + Bevacizumab : étude IMbrave05 2023 ? **positive**

Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMbrave050): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial

Shukui Qin*, Minshan Chen*, Ann-Li Cheng*, Ahmed O Kaseb*, Masatoshi Kudo*, Han Chu Lee*, Adam C Yopp*, Jian Zhou, Lu Wang, Xiaoyu Wen, Jeong Heo, Won Young Tai, Shinichiro Nakamura, Kazushi Numata, Thomas Uguen, David Hsiehchen, Edward Cha, Stephen P Hack, *shu Lian, Ning Ma, Jessica H Spahn, Yulei Wang, Chun Wu, Pierce KH Chow*, for the IMbrave050 investigators†

SOR-TACE : ph III Chine

CHC

18 à 75 ans

Pas de ttt antérieur

Thrombose porte

Résécable, ≤ 3 nod

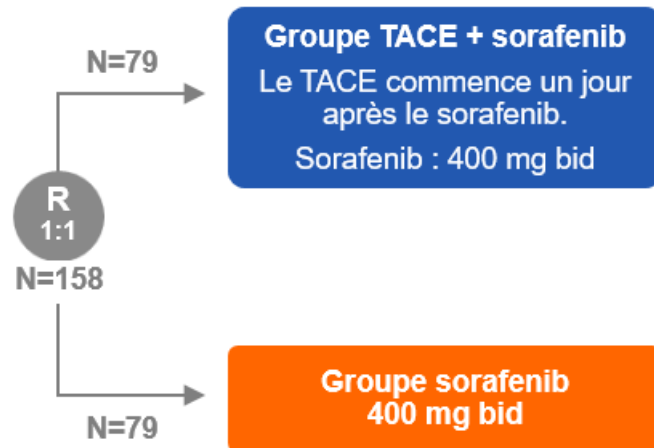
Child A

Ps 0-1

Esp de vie ≥ 3 mois

Obj ppal SSR, Obj sec SG

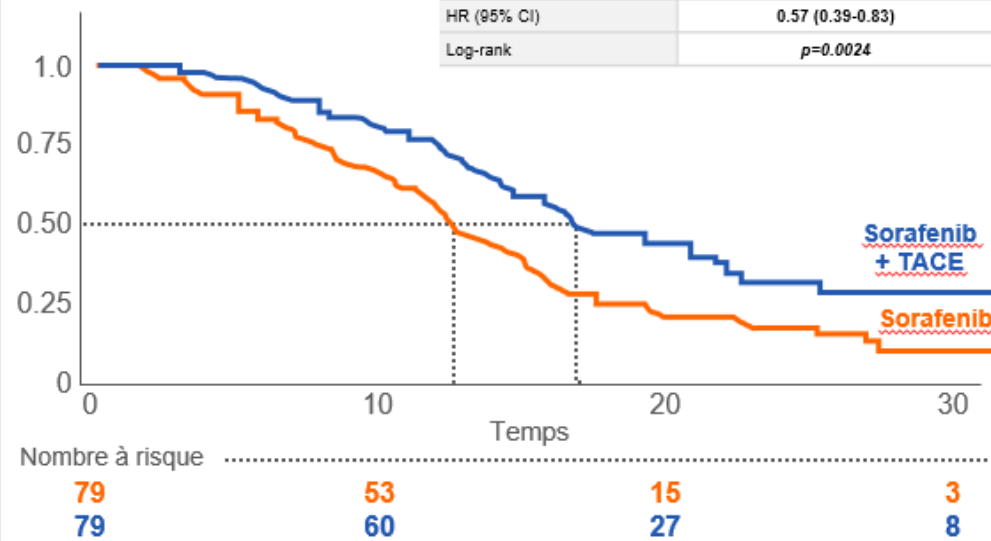
Étude **positive**



Survie sans récidive

Probabilité de survie

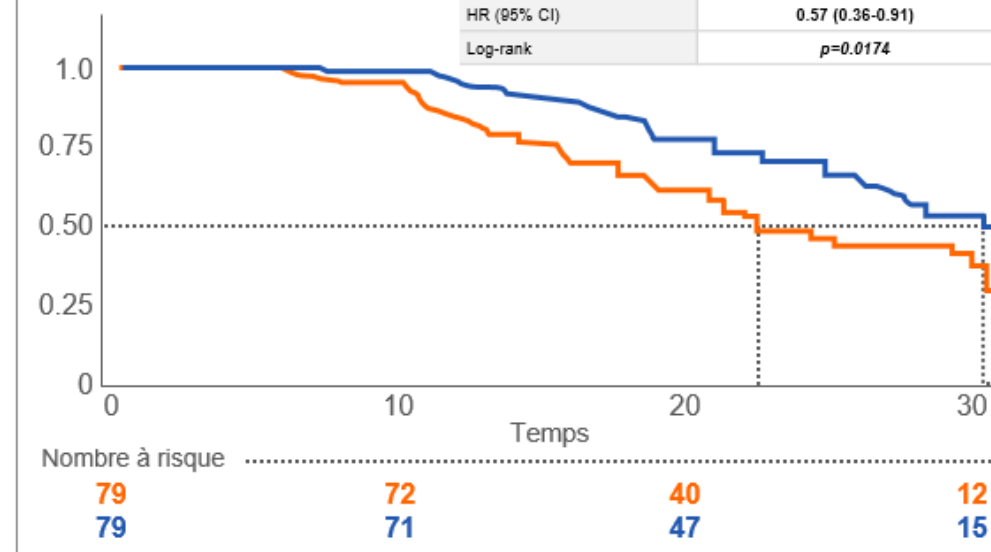
	Sorafenib + TACE	Sorafenib
SSR médiane (mois) (95% CI)	16.8 (12.0-NA)	12.6 (7.8-18.1)
HR (95% CI)	0.57 (0.39-0.83)	
Log-rank	$p=0.0024$	



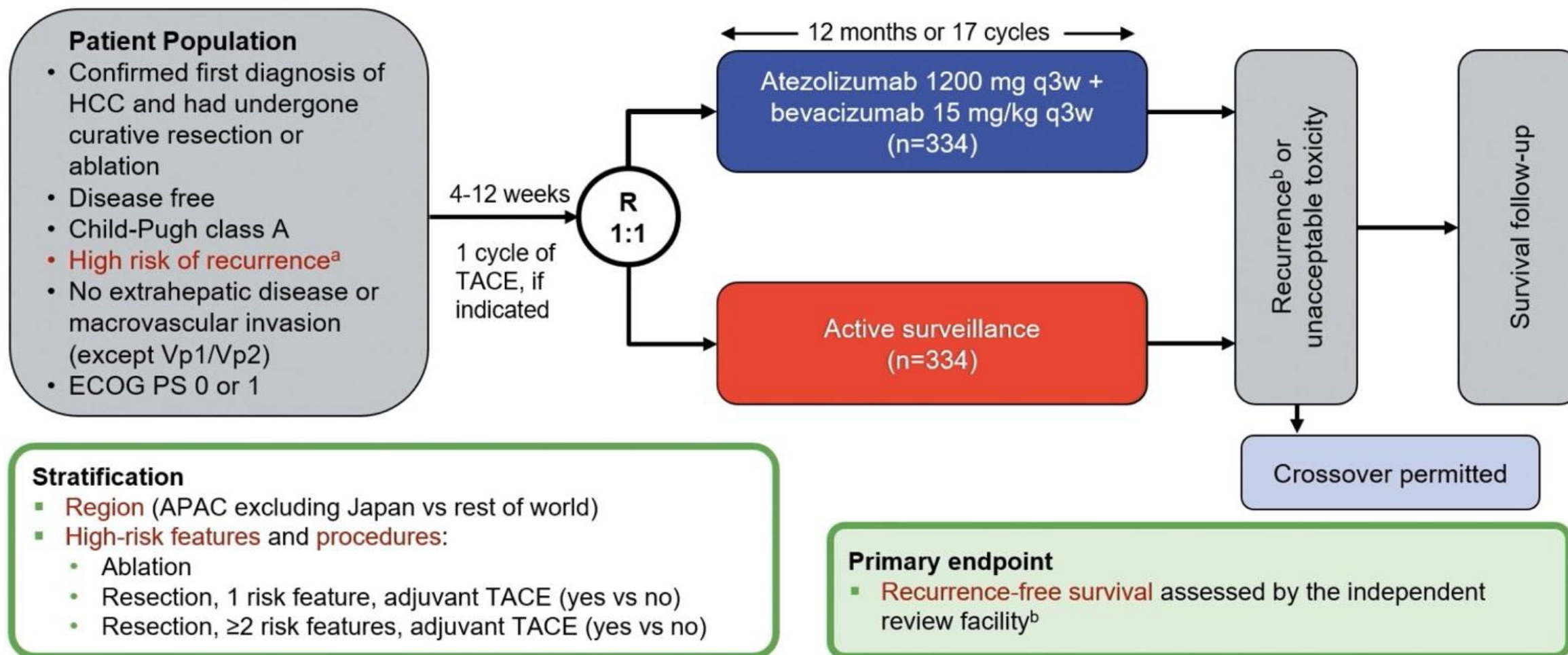
Survie Globale

Probabilité de survie

	Sorafenib + TACE	Sorafenib
SG médiane (mois) (95% CI)	30.4 (20.6-NA)	22.5 (15-NA)
HR (95% CI)	0.57 (0.36-0.91)	
Log-rank	$p=0.0174$	



IMbrave050 study design

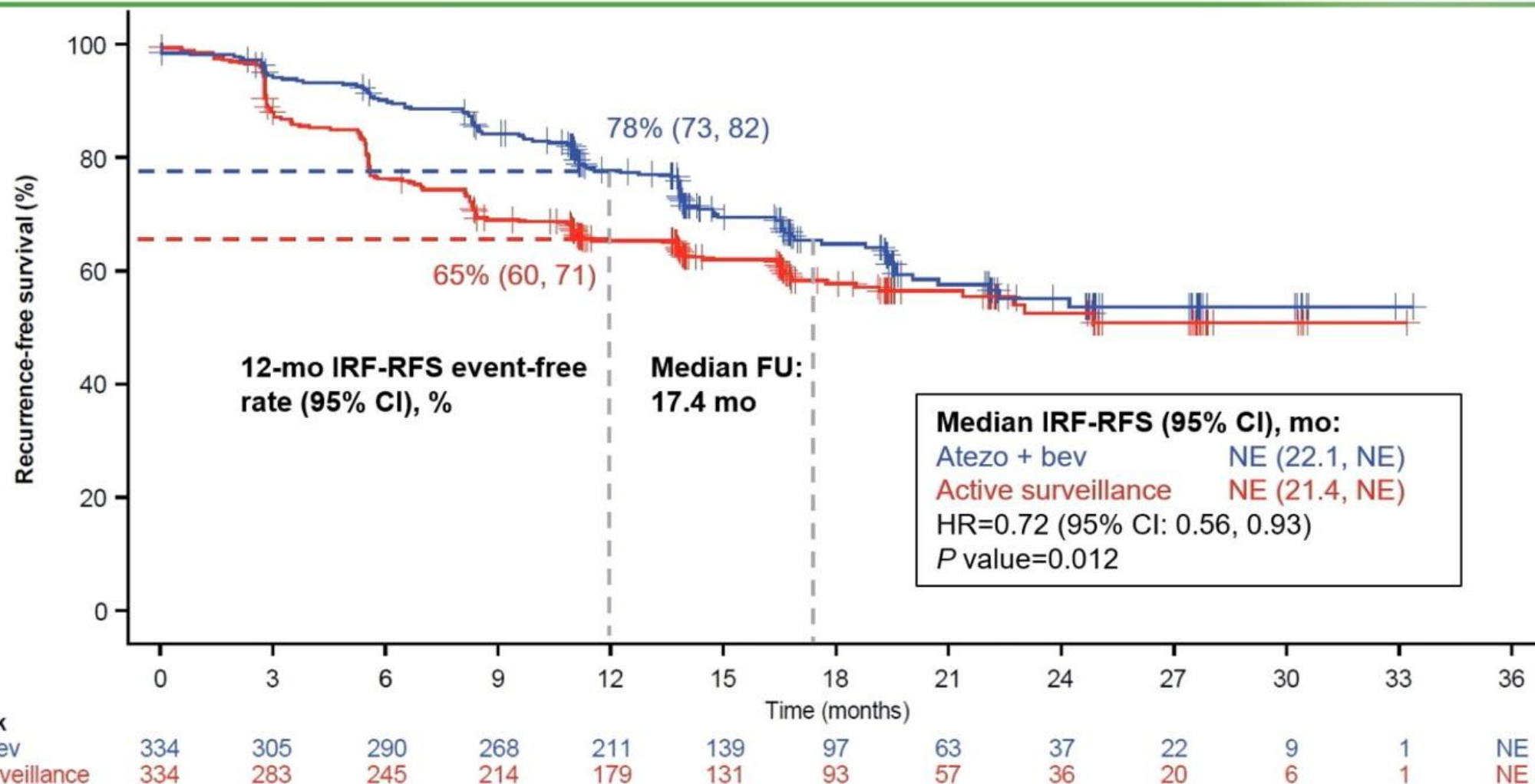


ClinicalTrials.gov, NCT04102098. ECOG PS; Eastern Cooperative Oncology Group performance status; Q3W, every three weeks; R, randomization; TACE, transarterial chemoembolization.

^a **High-risk features** include: tumor >5 cm, >3 tumors, microvascular invasion, minor macrovascular invasion Vp1/Vp2, or Grade 3/4 pathology.

^b Intrahepatic recurrence defined by EASL criteria. Extrahepatic recurrence defined by RECIST 1.1.

Primary endpoint: IRF-assessed RFS was significantly improved with atezo + bev vs active surveillance



Clinical cutoff: October 21, 2022; median follow-up duration: 17.4 mo. At clinical cutoff, 110 of 334 patients (33%) in the atezo + bev arm and 133 of 334 (40%) in the active surveillance arm experienced disease recurrence or death.

FU, follow-up; NE, not estimable. HR is stratified. P value is a log rank.

Mbrave050: Atezolizumab + Bevacizumab adjuvant du CHC

Conclusions

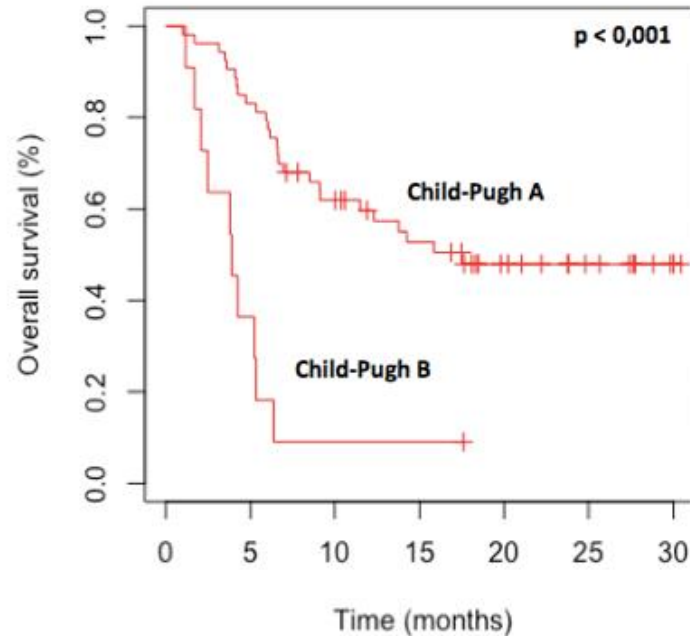
- Etude positive : l'association Atézolizumab + Bevacizumab, en adjuvant, permet
 - ▶ D'améliorer la survie sans récurrence
 - ▶ Tout en maintenant la qualité de vie des patients durant le traitement
- Mais ...
 - ▶ Suivi faible (17 mois)
 - ▶ Les courbes de SSR se rejoignent à 2 ans : effet seulement de décalage des récurrences de l'immunothérapie ?
 - ▶ Pas de données de survie globale
 - ▶ Pas de différence significative de la qualité de vie mais amélioration en postopératoire dans le bras surveillance, non constaté dans le bras Atezo-Bev
- Ne peut être considéré comme un standard dans l'immédiat



Traitement formes avancées première ligne

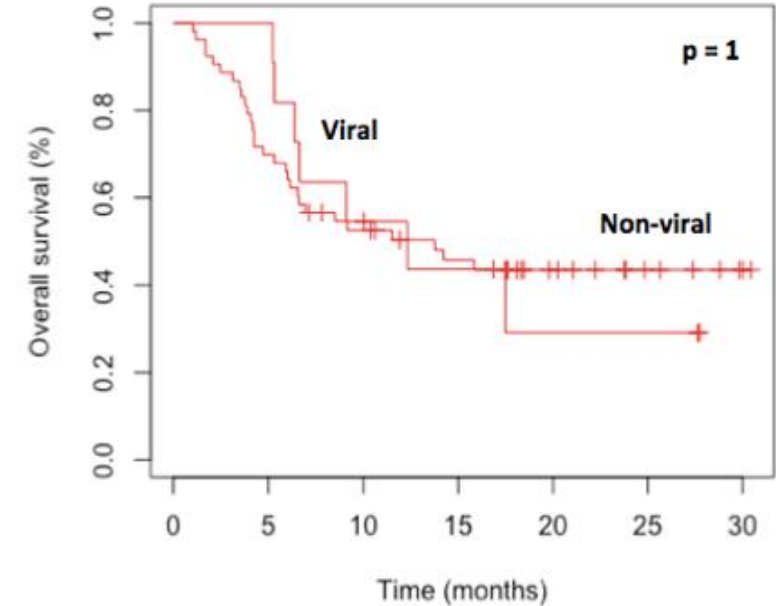
Atezo-Beva : étude IMbrave 150 2020, actualisée = **référence**

Élargir
l'indication ?



Median OS Child-Pugh A : 17,5; 95% CI [11,51-NE]
Median OS Child-Pugh B : 3,9; 95% CI [2,47-NE]

Figure 2: Kaplan–Meier Analysis of OS for Child-Pugh A and Child-Pugh B

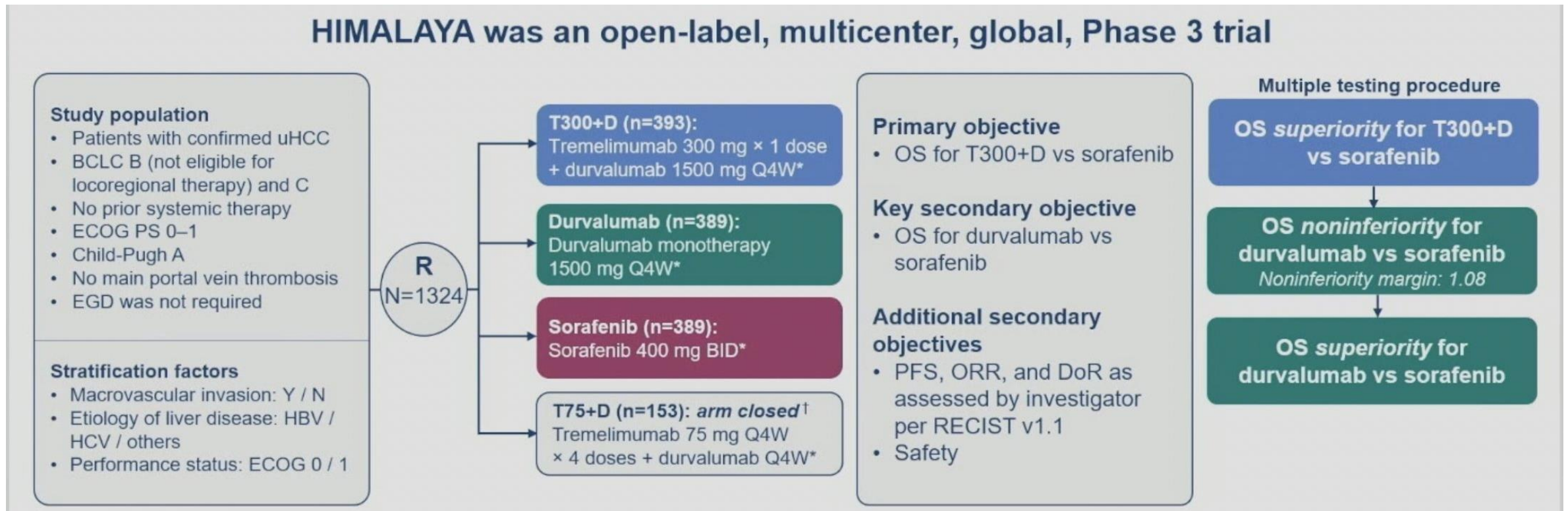


Median OS non-viral : 13,8; 95% CI [6,57-NE]
Median OS viral : 12,3; 95% CI [6,64-NE]

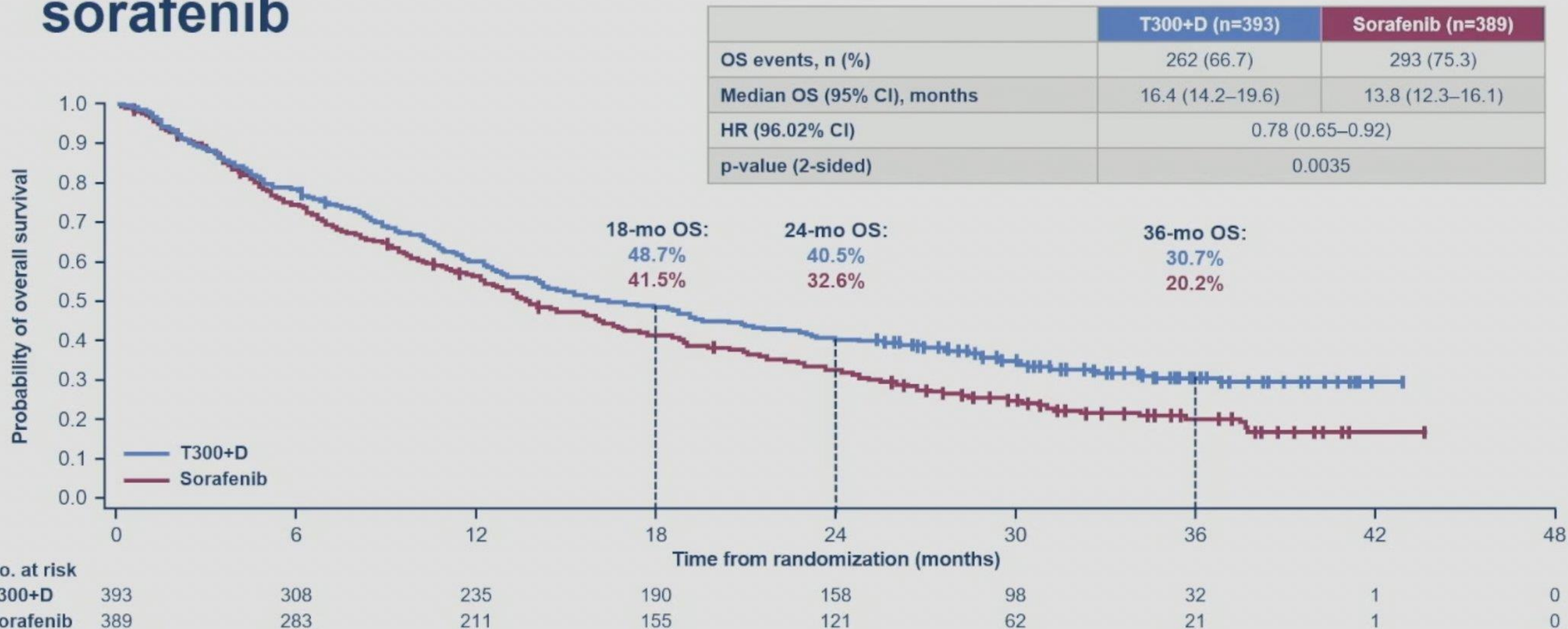
Figure 3: Kaplan–Meier Analysis of OS for viral and non-viral HCC

Traitement formes avancées première ligne

Durvalumab + Tremelimumab : étude HIMALAYA = **référence**
alternative à Atezo+Bev ?
Dispo en accès précoce



Primary objective: overall survival for T300+D vs sorafenib



Data cut-off: August 27, 2021. Median duration of follow-up was 33.18 (95% CI, 31.74–34.53) months for T300+D and 32.23 (95% CI, 30.42–33.71) months for sorafenib.

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; OS, overall survival; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

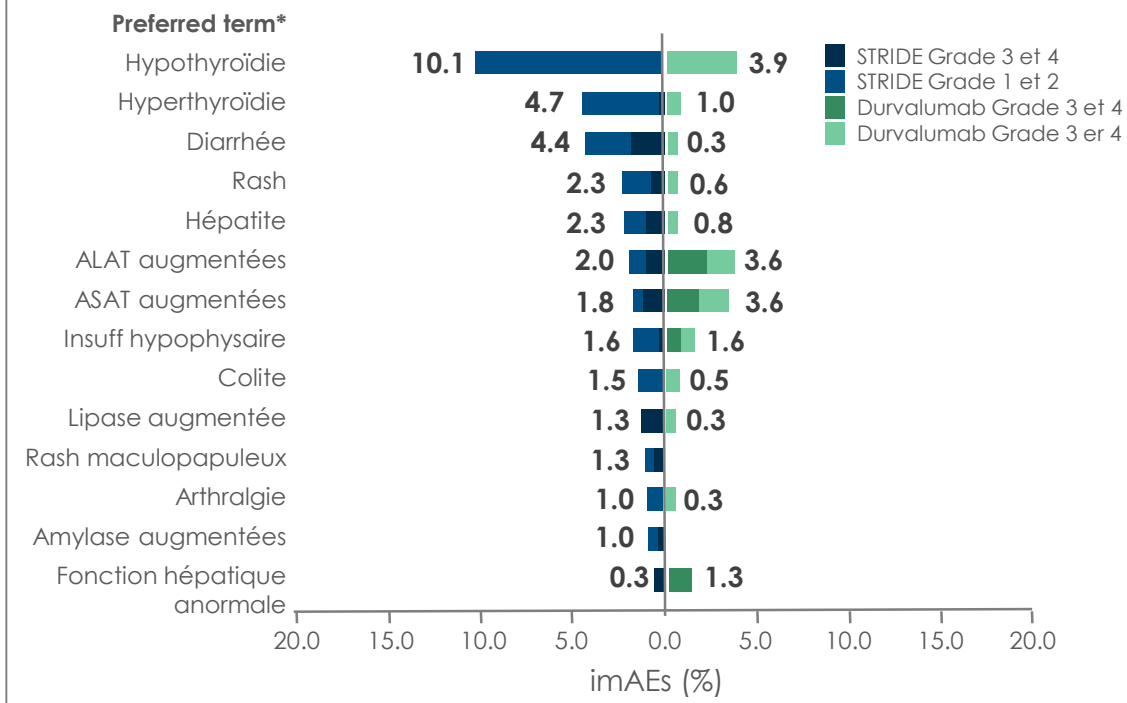


CHC avancés : Efficacité de Durva-Treme selon la toxicité immune

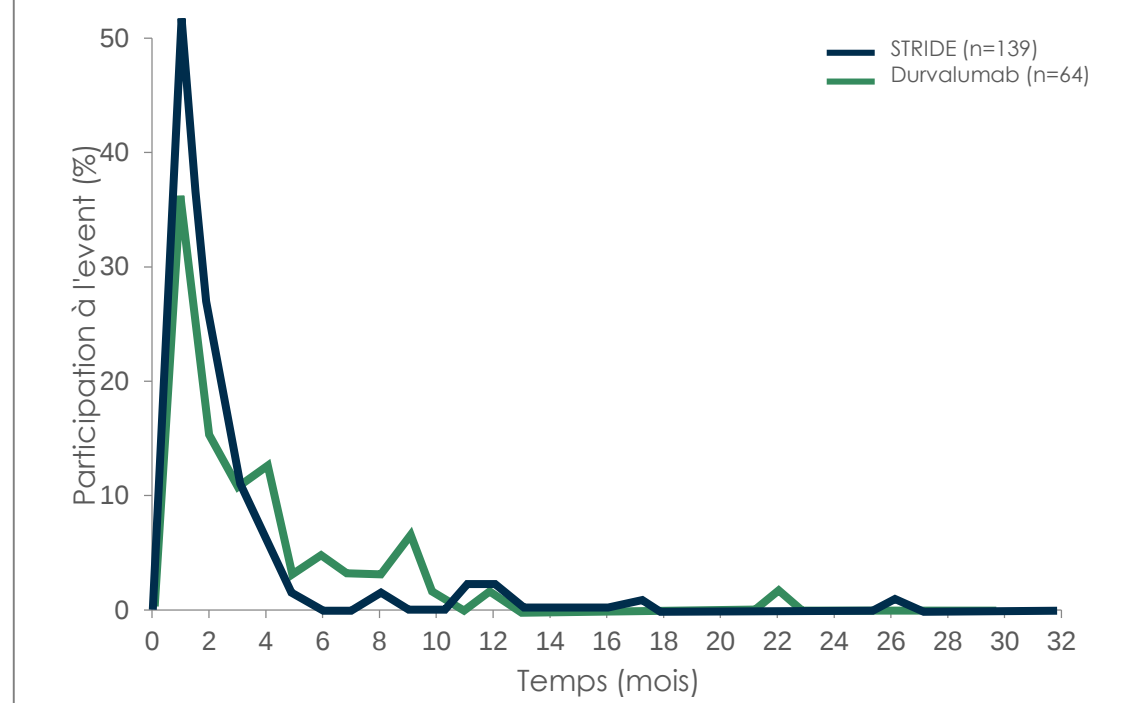
Effets indésirables immuno-médiés (imAE): grade et délai de survenue

- La majorité des imAE avec STRIDE et Durva étaient de bas grade et sont survenus dans les 3 mois

Principaux imAEs



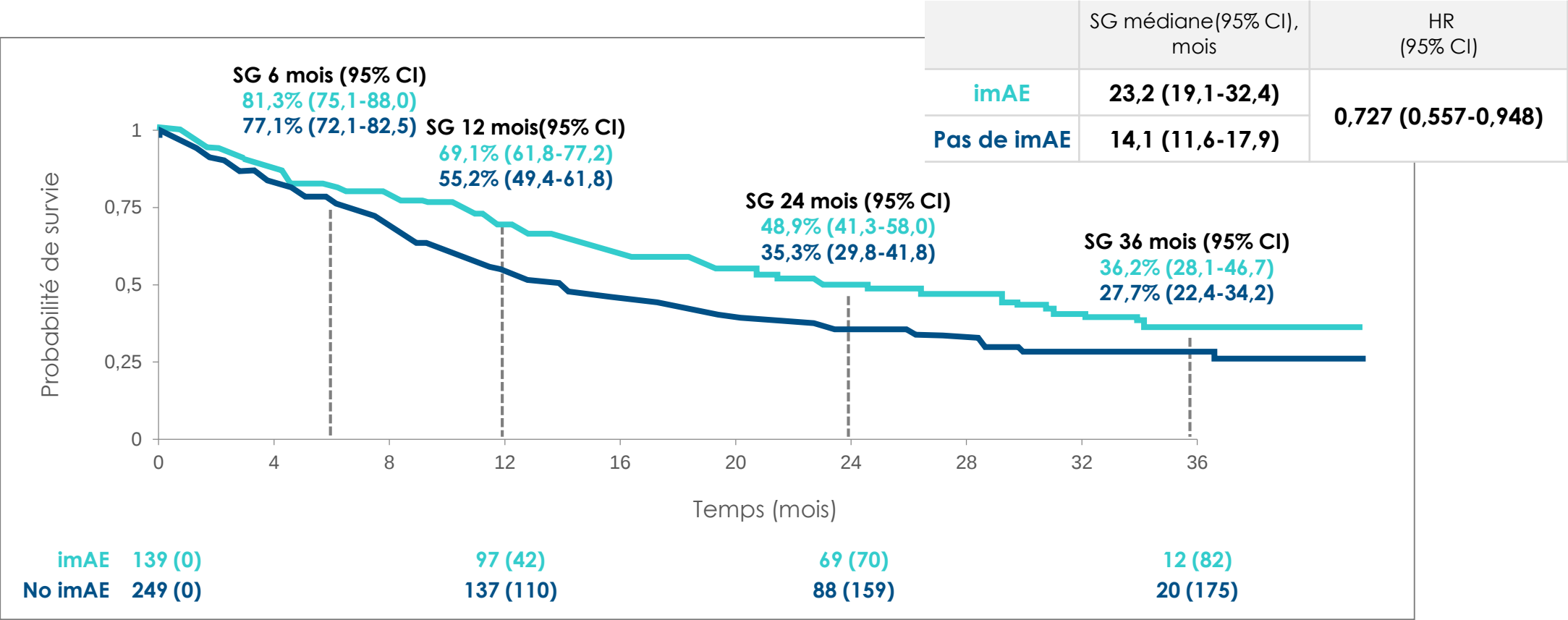
Fréquence globale imAE au cours du temps



CHC avancés : Efficacité de Durva-Treme selon la toxicité immune

Survie globale selon imAE dans le bras STRIDE

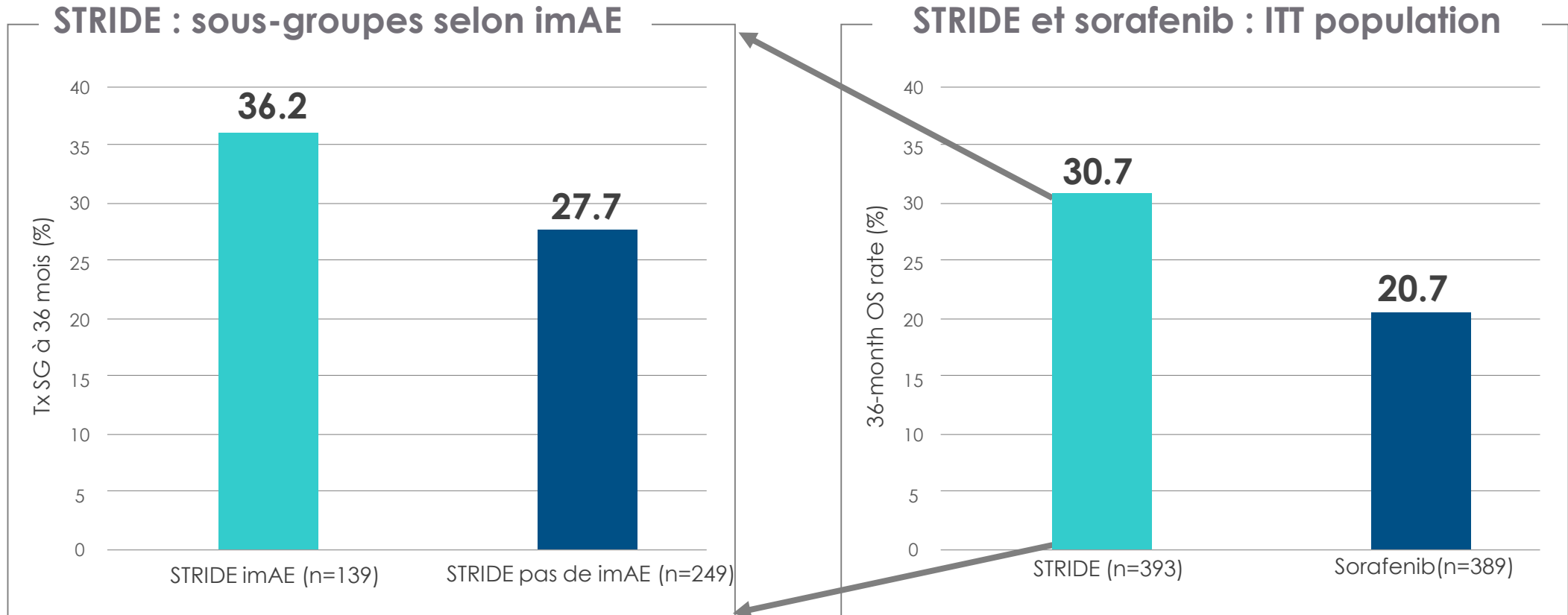
- Une amélioration de la SG était observée chez les pts ayant présenté un imAE



CHC avancés : Efficacité de Durva-Treme selon la toxicité immune

Survie globale à 3 ans selon imAE dans le bras STRIDE

- La SG était meilleure avec STRIDE qu'avec le sorafenib, indépendamment de la survenue d'un imAE



Traitement formes avancées première ligne

Nivolumab (vs Soraf) : CheckMate 459 : négatif

Cabozantinib + Atezolizumab : COSMIC 312 :

Cabo+Atezo vs Soraf : SSP + (6,8 vs 4,2m) ; SG - (15,5 vs 15,4m)

Traitement formes avancées deuxième ligne

Pembrolizumab vs placebo après échec Soraf ou CT Oxali :

Keynote 394 : positive : SG 14,6 vs 13m

REFERENCES PREMIERE LIGNE AVANCEE

- **Atézolizumab (1200 mg) et bévacicumab (15 mg/kg)** toutes les 3 semaines (*niveau de recommandation : grade A*).
- **Trémélimumab 300 mg J1 - durvalumab 1500 mg** toutes les 4 semaines (*niveau de recommandation : grade A*).
- **Si contre-indication ou sur-risque** hémorragique, rénal, cardiovasculaire pressenti sous bévacicumab, privilégier l'association tremelimumab-durvalumab
- **Si contre-indication à l'immunothérapie**
 - **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

OPTION

- **Radioembolisation** : en cas de CHC avec invasion vasculaire macroscopique portale sans atteinte tronculaire (< VP4) chez les patients OMS 0-1, avec une fonction hépatique préservée et en l'absence de localisation extra-hépatique après évaluation dosimétrique (**niveau de recommandation : grade C**).

ESSAIS CLINIQUES

- Ipilimumab with atezolizumab-bevacizumab-bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma : The PRODIGE 81-FFCD 2101-TRIPLET-HCC trial.
Coordonnateur : P Merle (Lyon)
https://ramdam.ffcd.fr/CUSTOM/GED/20230104/24498_160448.pdf
- ABE-LIVER : Ezurpimtrostat Autophagy Inhibitor in Association With Atezolizumab-Bevacizumab in First Line Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma (Phase II).
Coordonnateur : G Roth (CHU Grenoble)
<http://hector-essais-cliniques.fr/essais-clinique/2994>

merci