

Cancer du foie:

Les enseignements de la cohorte CirVir Nouvelles molécules. un espoir ?



Maladies du foie : le grand Pari(s) de SOS Hépatites.

Pierre Nahon

Service d'Hépatologie
Hôpital Jean Verdier
Bondy – Université Paris 13



ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS

Hôpitaux
Universitaires

Jean-Verdier Paris-Seine
Saint-Denis

INSERM 1162 - Paris 5
Génomique fonctionnelle des
tumeurs solides



Plan

1- Etat des lieux et nouvelles molécules

2- Les enseignements de la cohorte ANRS Cirvir

- **CHC, VHC et DAAs**
- **Vers une promotion du dépistage enfin efficace?**

3- Disparités françaises: les parcours de soin au centre des grandes avancées

Plan

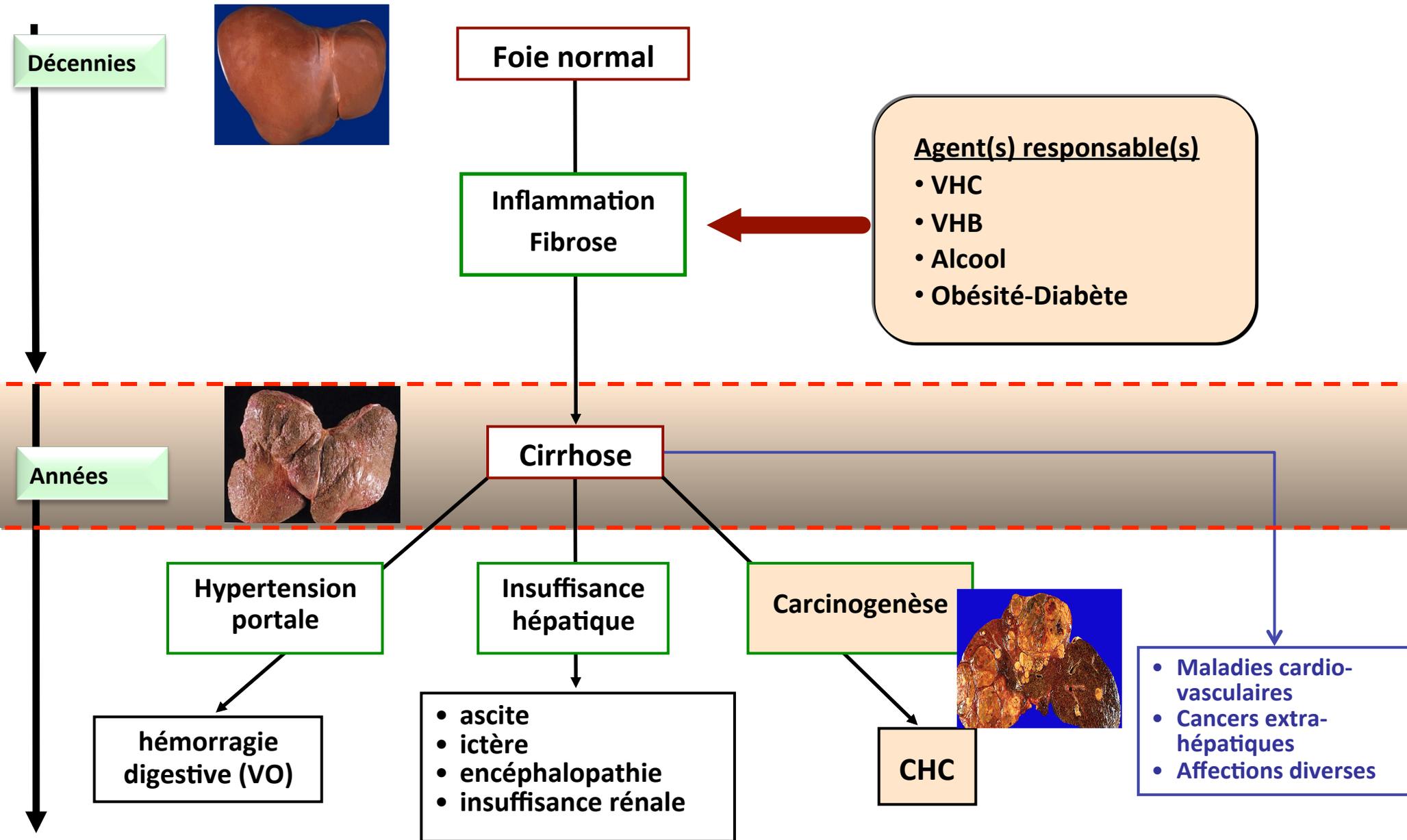
1- Etat des lieux et nouvelles molécules

2- Les enseignements de la cohorte ANRS Cirvir

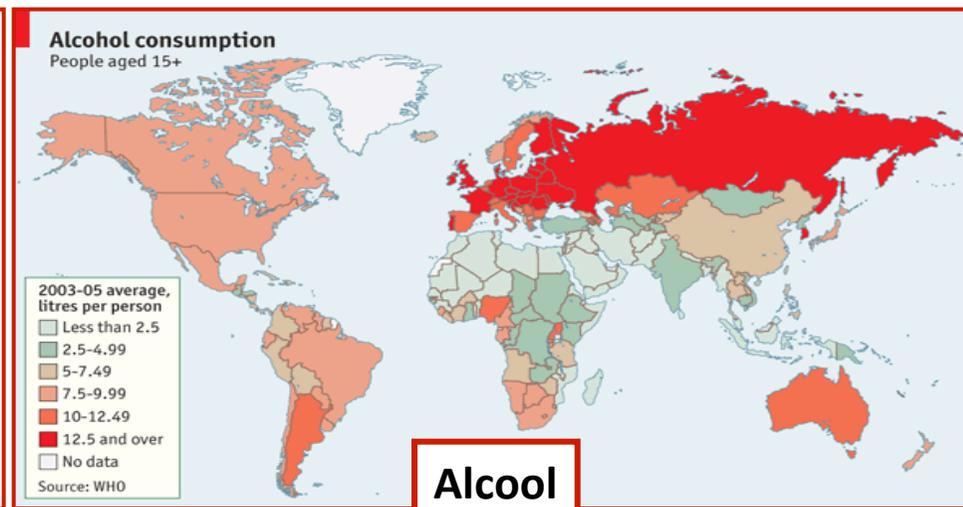
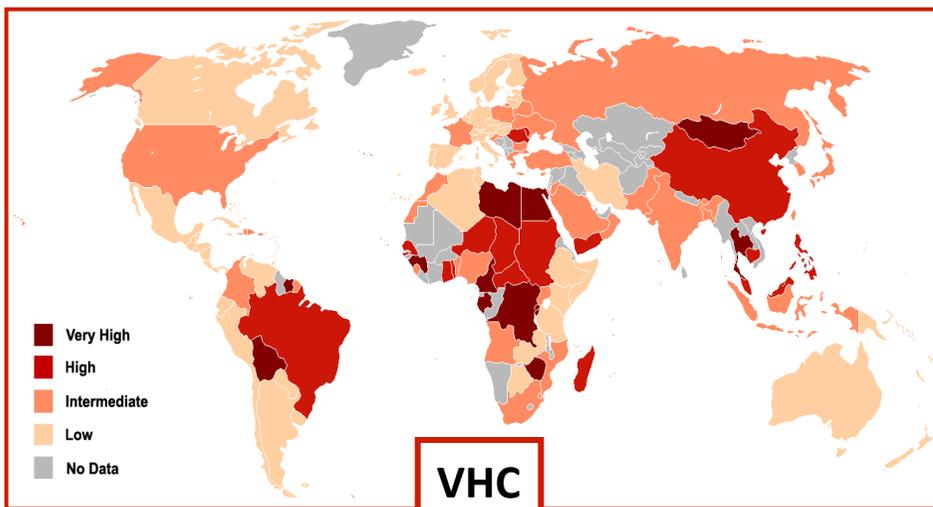
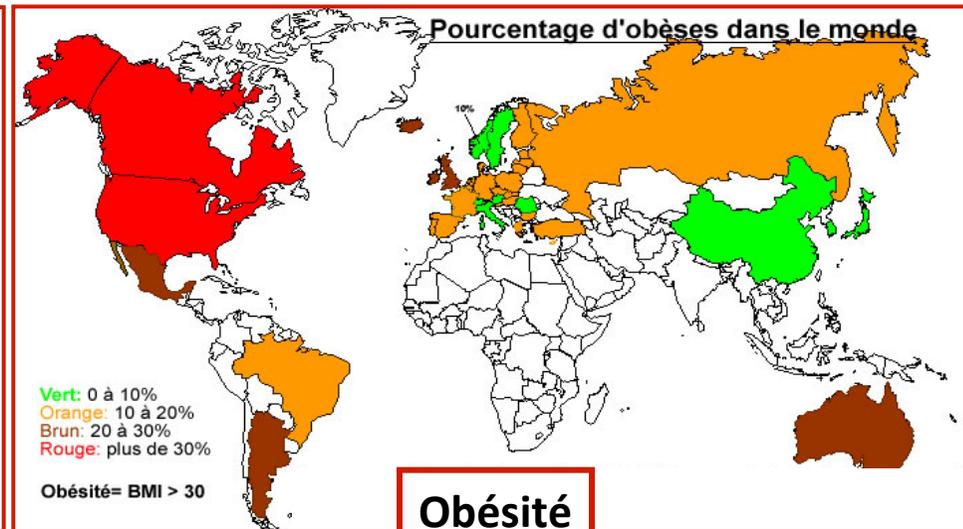
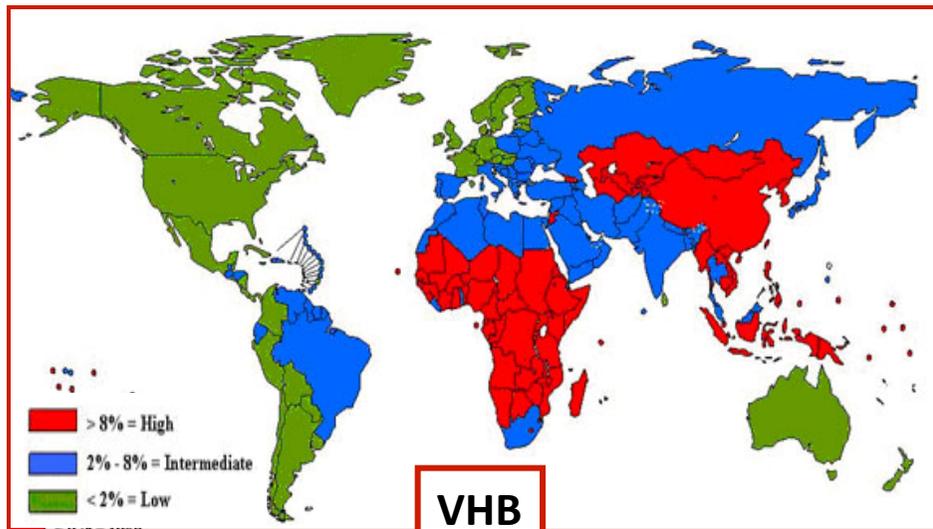
- **CHC, VHC et DAAs**
- **Vers une promotion du dépistage enfin efficace?**

3- Disparités françaises: les parcours de soin au centre des grandes avancées

Histoire naturelle



Répartition géographique des étiologies (OMS)

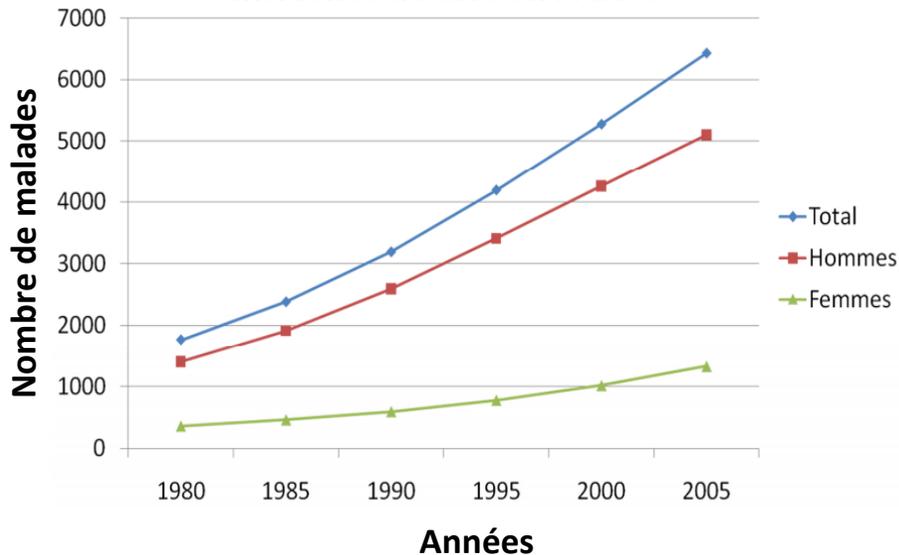


Incidence et causes du CHC en France

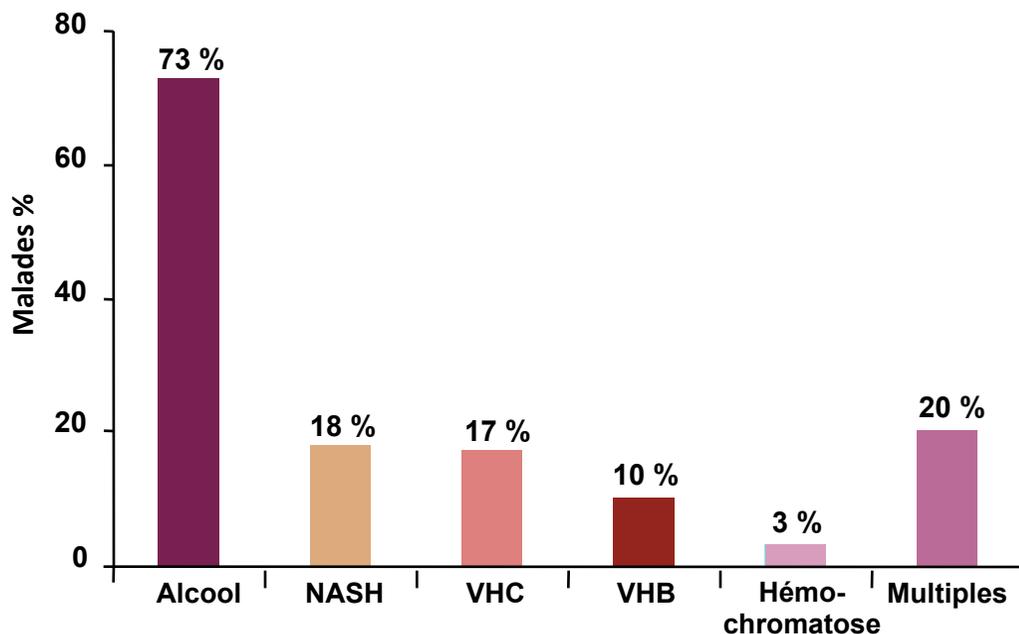
Méthodologie : Étude menée en France, entre 1975 et 2003, dans 17 centres départementaux. 25 localisations cancéreuses ont été analysées

Méthodologie ² : Étude observationnelle prospective, menée en France dans 103 hôpitaux, entre le 1^{er} mai 2008 et le 31 Octobre 2009. 1287 cas de CHC ont été inclus

Incidence du CHC en France

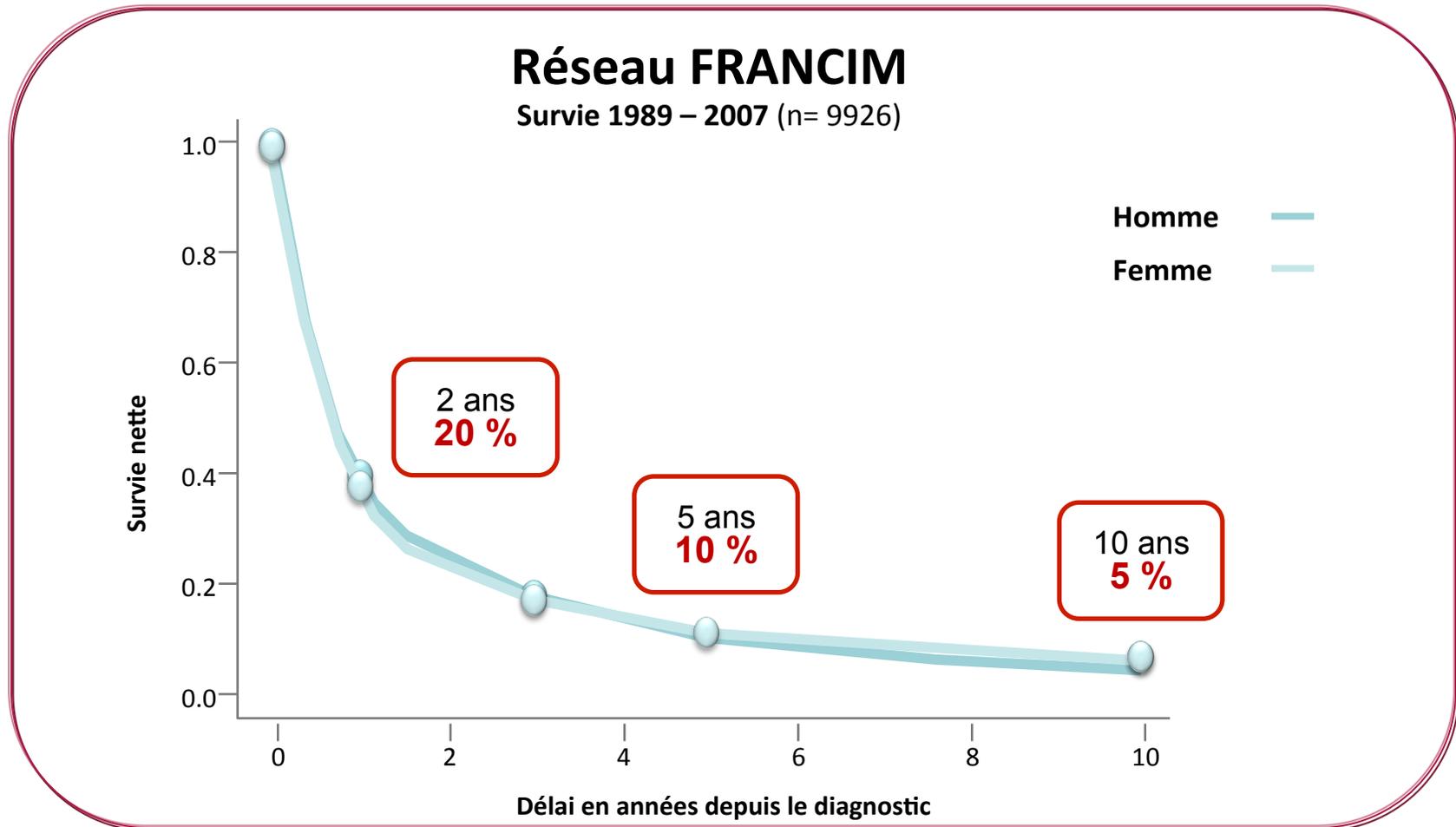


Principales étiologies du CHC en France

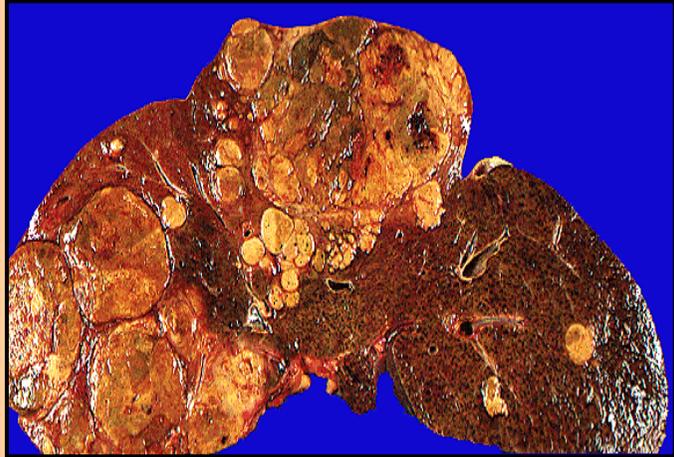


L'incidence du CHC en France est en augmentation

Un pronostic globalement effroyable...



...lié à un diagnostic trop tardif



CHC évolué

75%

Traitement palliatif
=> **survie < 12 mois**

- Embolisation
- Biothérapies



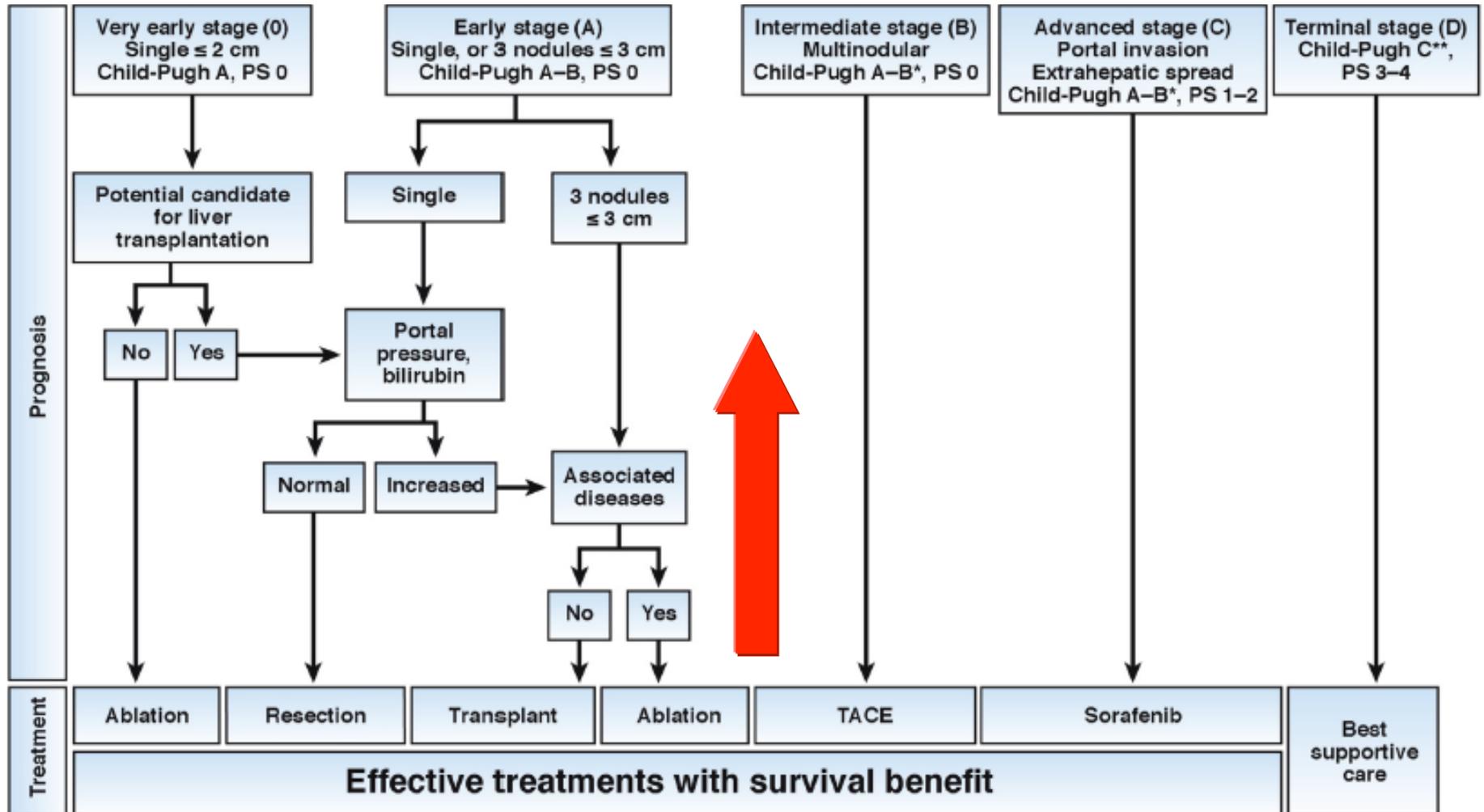
« Petit » CHC
asymptomatique

- Ablation
- Résection
- Transplantation

Traitement curatif
=> **survie > 5 ans**

25%

Classification BCLC



CURATIF

30%

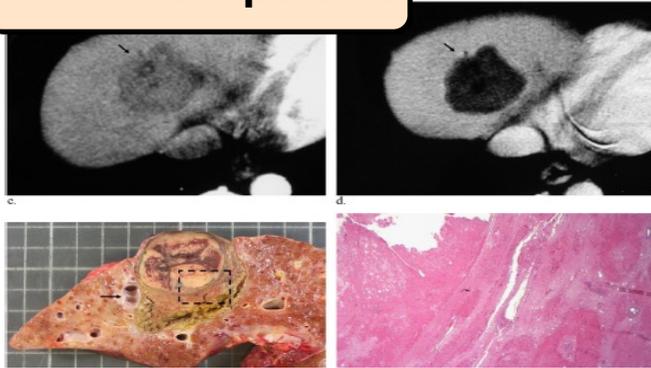
PALLIATIF

50%

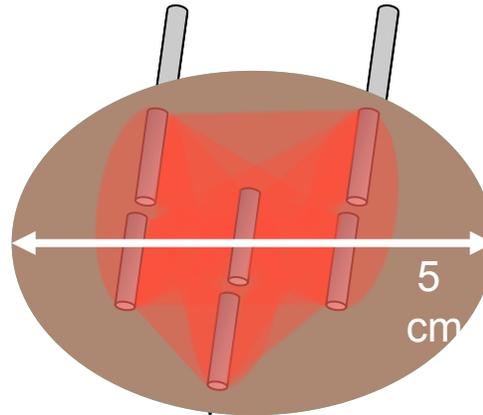
20%

Traitements percutanés: plus de limite de taille ou de localisation

RFA multipolaire



Seror et al, J Vasc Interv Radiol 2014



Large (≥ 5.0 -cm) HCCs: Multipolar RF Ablation with Three Internally Cooled Bipolar Electrodes—Initial Experience in 26 Patients¹

Seror et al, Radiology 2012 et 2016

Hepatocellular Carcinoma within Milan Criteria: No-Touch Multibipolar Radiofrequency Ablation for Treatment—Long-term Results¹

Electroporation

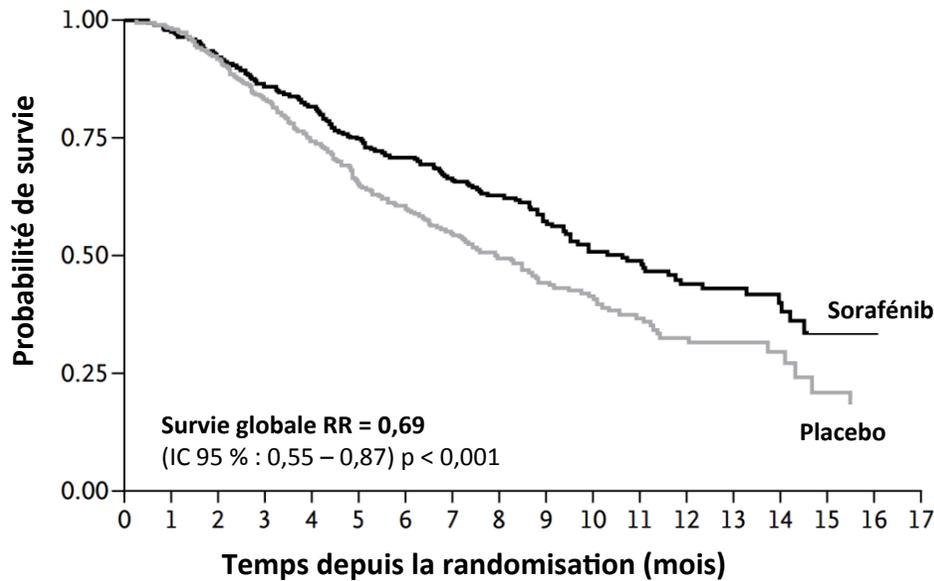


Ascite artificielle

Efficacité du sorafénib (essai SHARP)

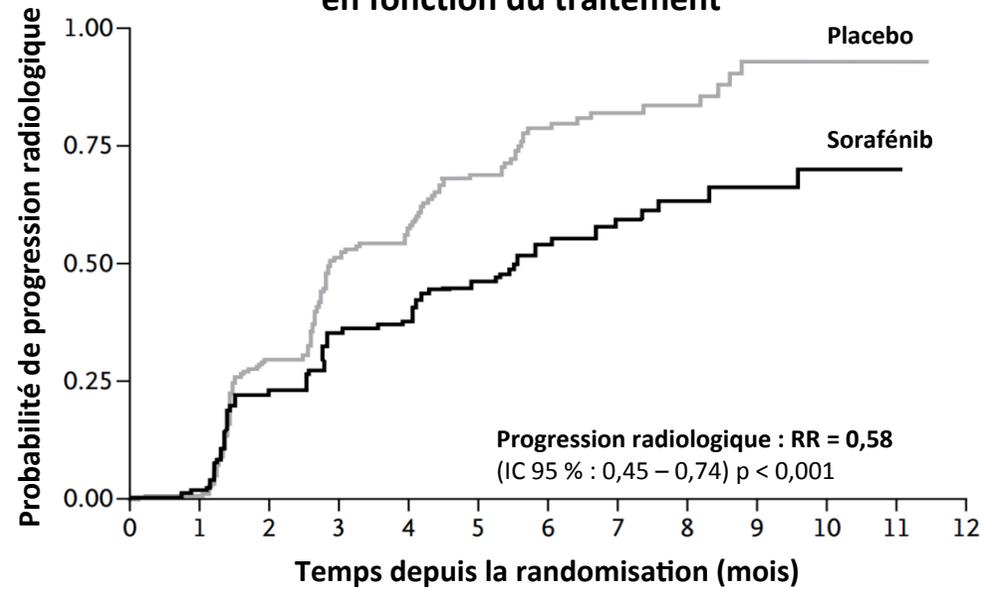
Méthodologie : Étude de phase III, multicentrique, randomisée et contrôlée, menée en Europe, Amérique du Nord, Amérique du Sud, Asie et Australie, entre le 10 Mars 2005 et le 11 Avril 2006, chez 602 patients avec un CHC avancé naïfs de traitement (209 patients dans le groupe sorafénib vs 303 patients dans le groupe placebo contrôlé)

Survie globale en fonction du traitement



Sorafénib : survie médiane : 10,7 mois (IC 95 % : 9,4 – 13,3)
Placebo : survie médiane : 7,9 mois (IC 95 % : 6,8 – 9,1)

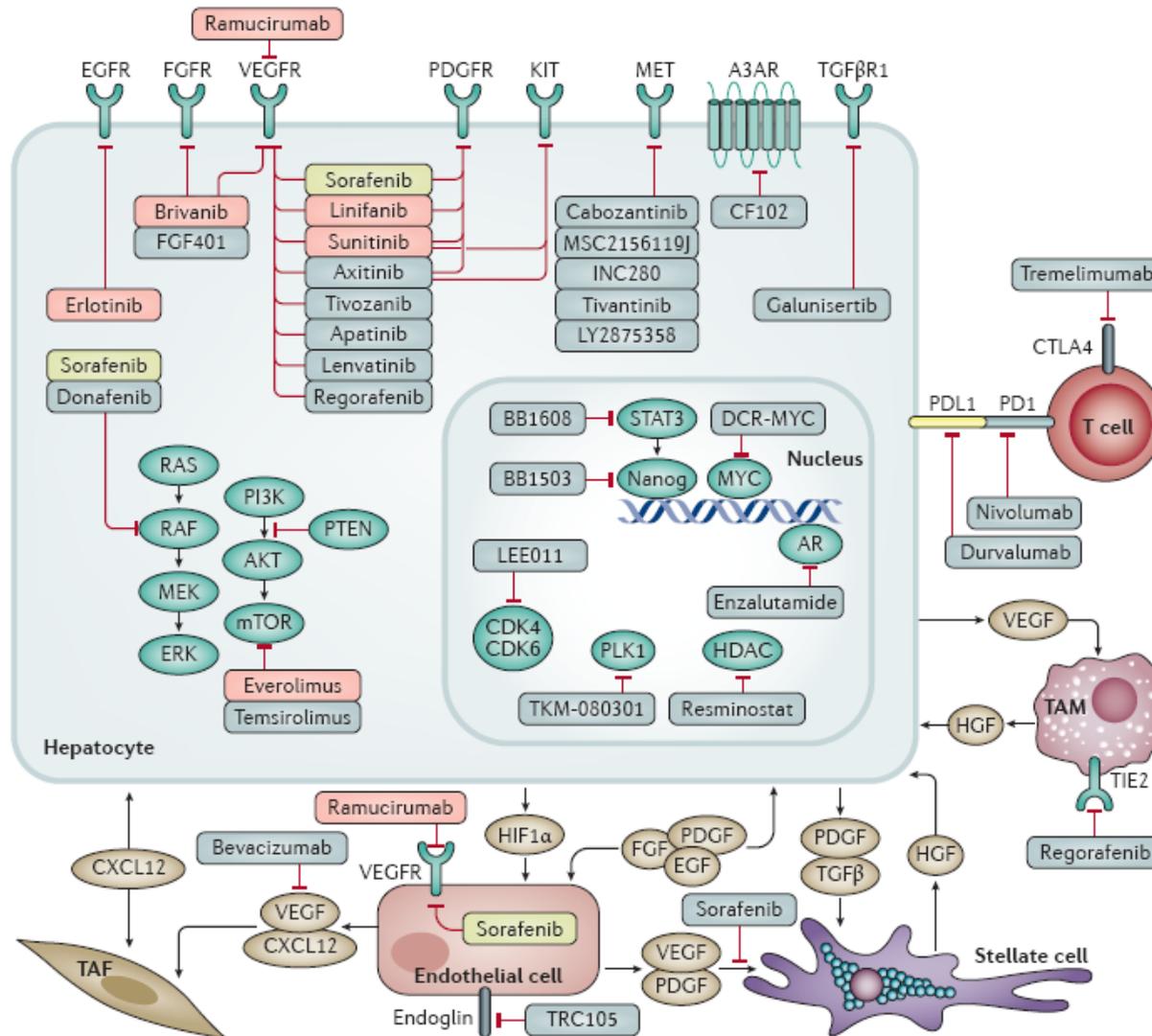
Progression radiologique de la maladie en fonction du traitement



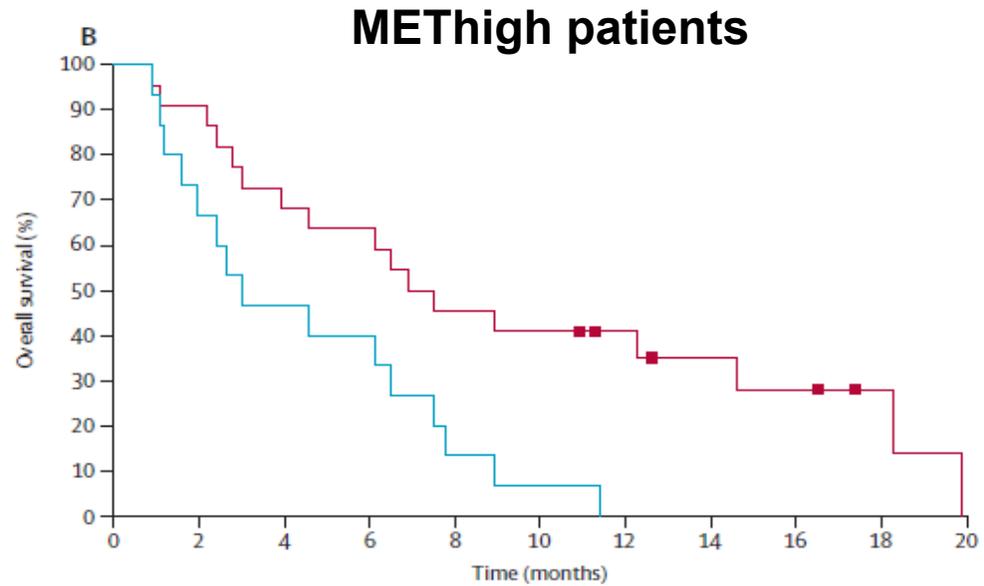
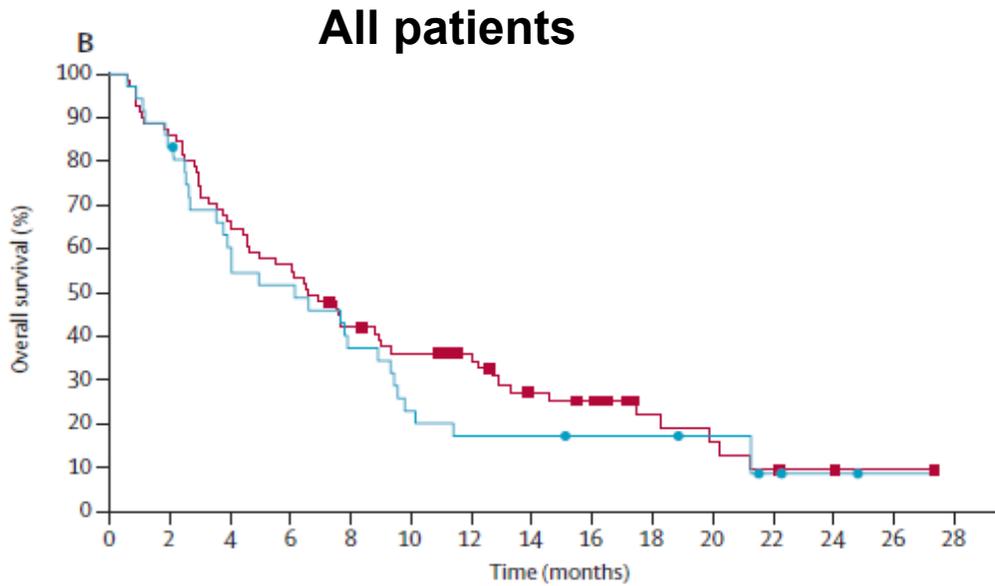
Sorafénib : progression médiane : 5,5 mois (IC 95 % : 4,1 – 6,9)
Placebo : progression médiane : 2,8 mois (IC 95 % : 2,7 – 3,9)

Etat des lieux des nouvelles molécules

Llovet et al, Nature Reviews 2016



Tivantinib en seconde ligne (phase II)

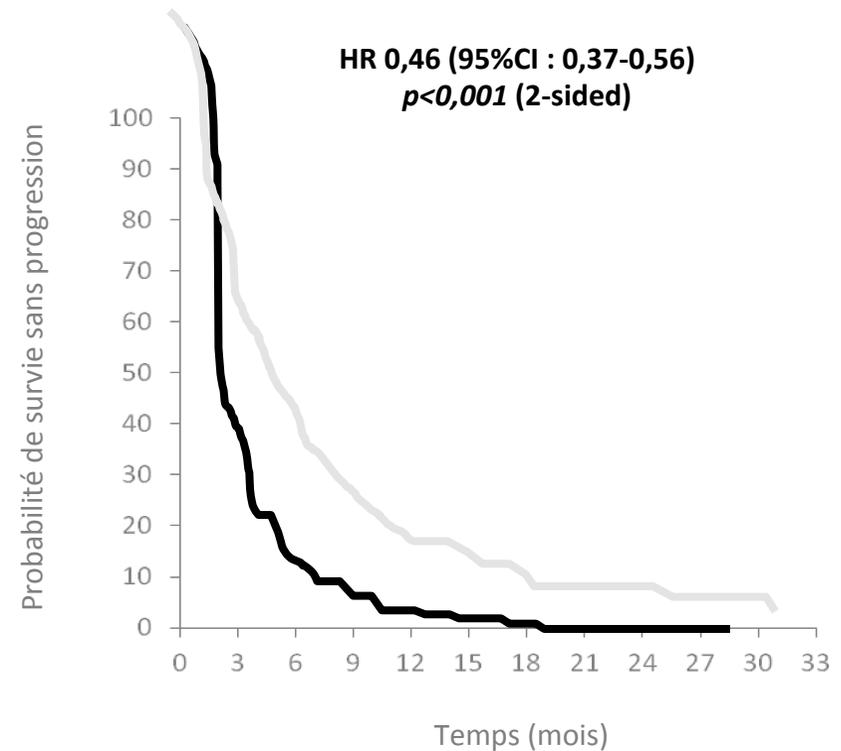
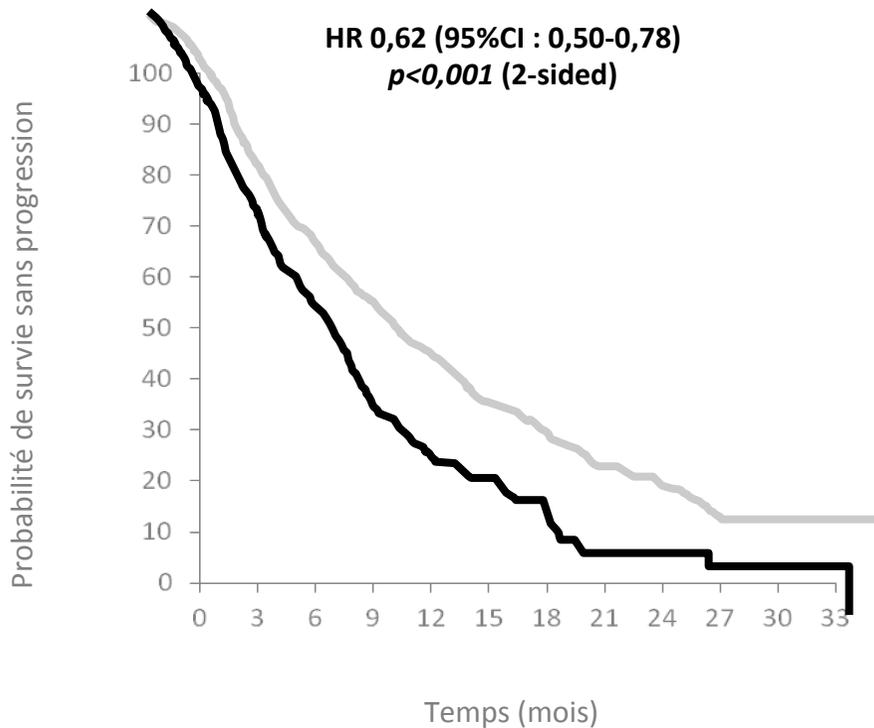


Une efficacité restreinte aux tumeurs exprimant MET

Essai RESORCE : Regorafenib en 2nde ligne

SG	Regorafenib (n=379)	Placebo (n=194)
Événements	232 (61%)	140 (72%)
Censurés	147 (39%)	54 (28%)
SG médiane (95%CI)	10,6 mois (9,1-12,1)	7,8 mois (6,3-8,8)

SSP	Regorafenib (n=379)	Placebo (n=194)
Événements	291 (77%)	181 (93%)
Censurés	88 (23%)	13 (7%)
SG médiane (95%CI)	3,1 mois (2,8-4,2)	1,5 mois (1,4-1,6)



Vers de nouvelles recommandations ?

Première ligne

Sorafenib

Echec/progression

Seconde ligne

• Expression tumorale MET
• Taux sérique AFP

MET+

Tivantinib

AFP > 400 ng/ml

Ramucirumab

• MET-
• AFP < 400 n/ml

Regorafenib

Immunothérapie et cancers

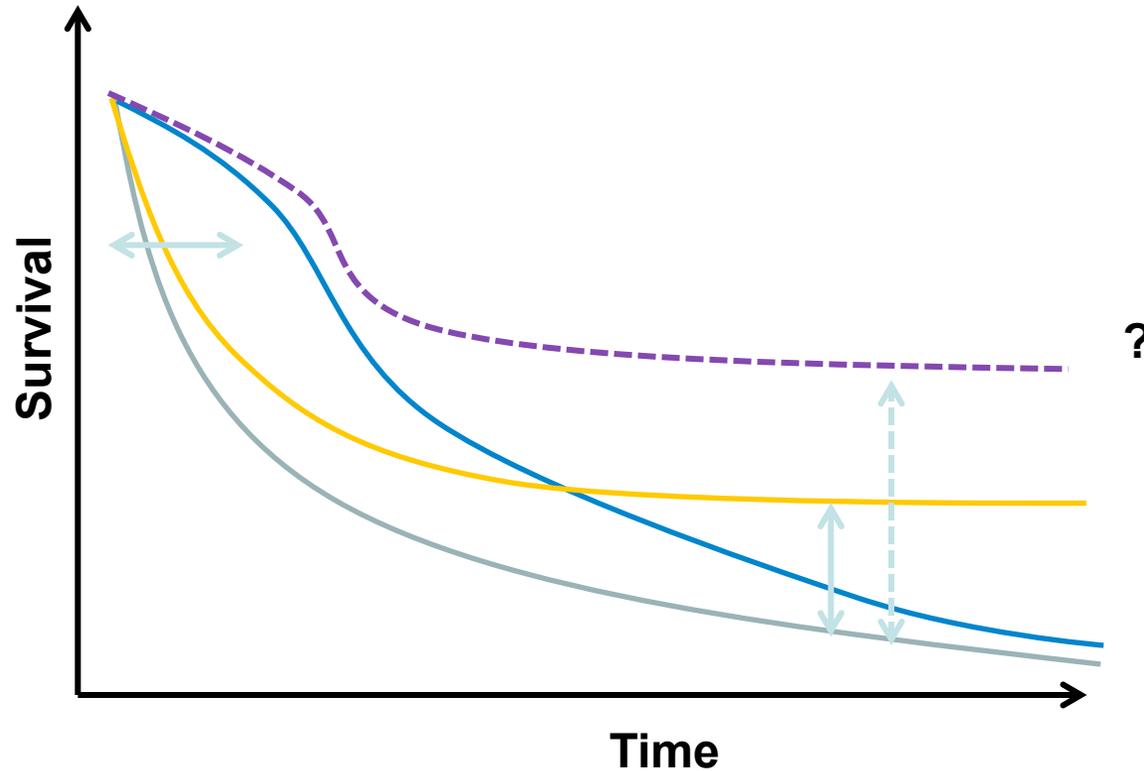


Inhibiteurs de PD-(L)1

- Poumon
- Mélanome
- Vessie
- ...
- **CHC?**



Bénéfices de l'immunothérapie



Chemotherapy



Immunotherapy



Targeted therapy



Combo or sequential with immuno

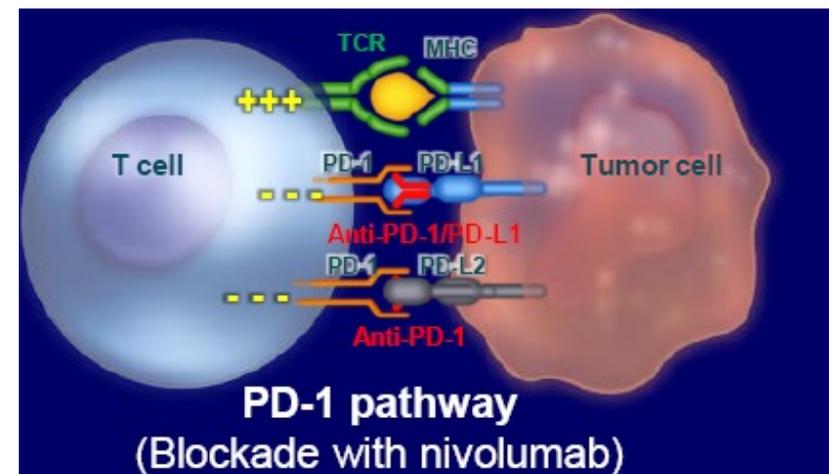
Inhibition des check-point immunitaires

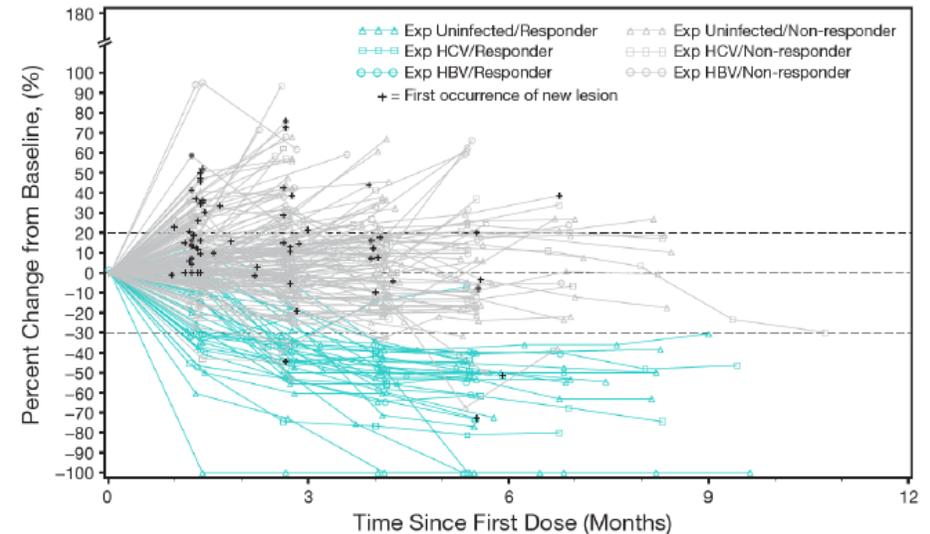
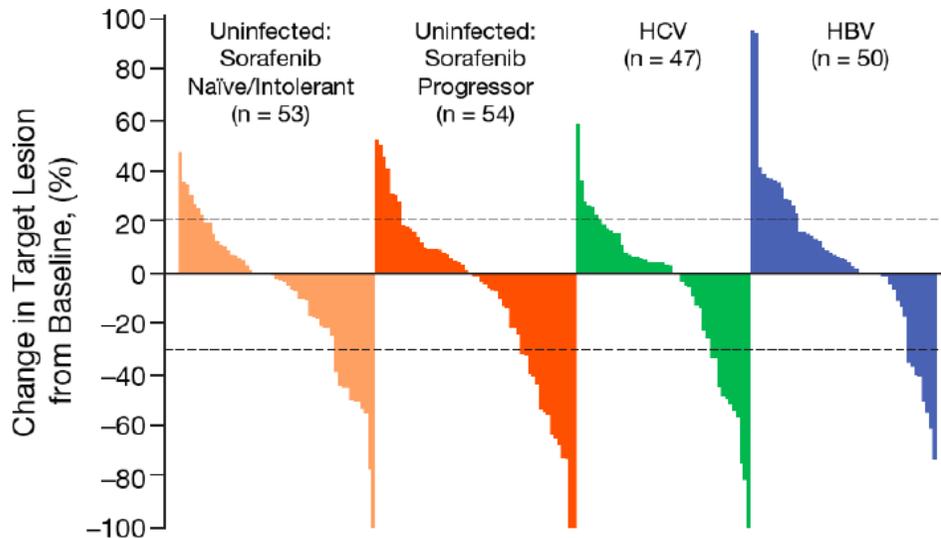
NIVOLUMAB

Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538)

- Fully human, IgG4 PD-1 receptor-blocking monoclonal antibody^[1-3]
- Inhibits a major immunosuppressive mechanism directly at the tumor site
 - **Prevents inactivation or reactivates** ability of T cells to attack the tumor^[2]
- Binds to PD-1 receptors on T cells with high affinity
 - **Selectively disrupts** inhibitory signalling triggered by PD-L1 and PD-L2
 - **Restores normal T-cell antitumor function**^[1,3]

La voie PD1-PDL1





- Réduction tumorale: **45%** des patients
- Réduction au moins **30%**: **22%** des patients

- TRAEs 3-4: 18% des patients

Survival rate, % (95% CI) ^a	Uninfected: Sorafenib Naïve/Intolerant (n = 54)	Uninfected: Sorafenib Progressors (n = 58)	HCV (n = 51)	HBV (n = 51)	Total (N = 214)
6-Month	89.8 (77.1, 95.6)	75.6 (61.5, 85.2)	82.1 (61.3, 92.4)	83.3 (67.6, 91.8)	82.5 (75.8, 87.5)
9-Month	79.8 (50.6, 92.8)	NC	NC	NC	70.8 (56.6, 81.1)

Plan

1- Etat des lieux et nouvelles molécules

2- Les enseignements de la cohorte ANRS Cirvir

- **CHC, VHC et DAAs**
- **Vers une promotion du dépistage enfin efficace?**

3- Disparités françaises: les parcours de soin au centre des grandes avancées

Groupe ANRS CO12 CirVir

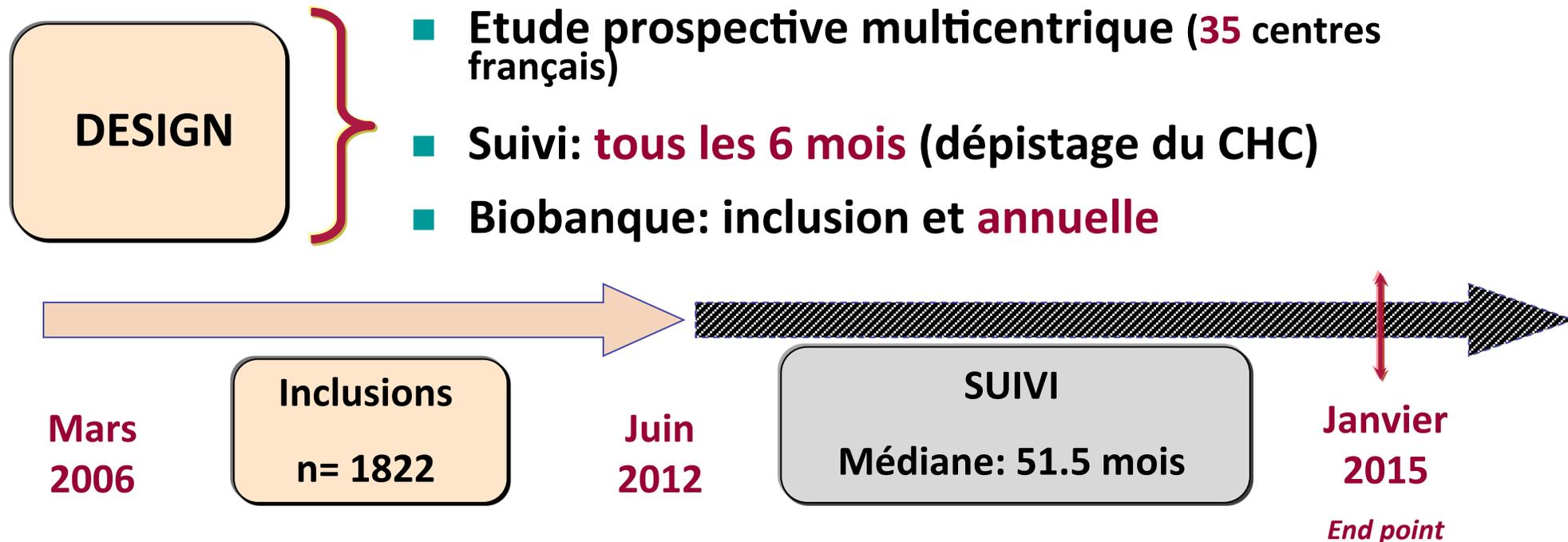
35 centres



- **Centres** : Aix en Provence, Amiens, Angers, Besançon, Bicêtre, Bobigny, Bondy, Bordeaux, Caen, Clermont-Ferrand, Clichy, Créteil, Grenoble, Le Mans, Lille, Lyon, Marseille, Nancy, Nice, Paris-Cochin, Paris-Institut Montsouris, Paris-Pitié Salpêtrière, Paris-St Antoine, Paris-Tenon, Pessac, Reims, Rouen, Rennes, St Laurent du Var, Suresnes, Toulouse, Tours.
- **Centre de gestion des données**: Santé Publique – Créteil – Henri Mondor
- **Financement**: ANRS

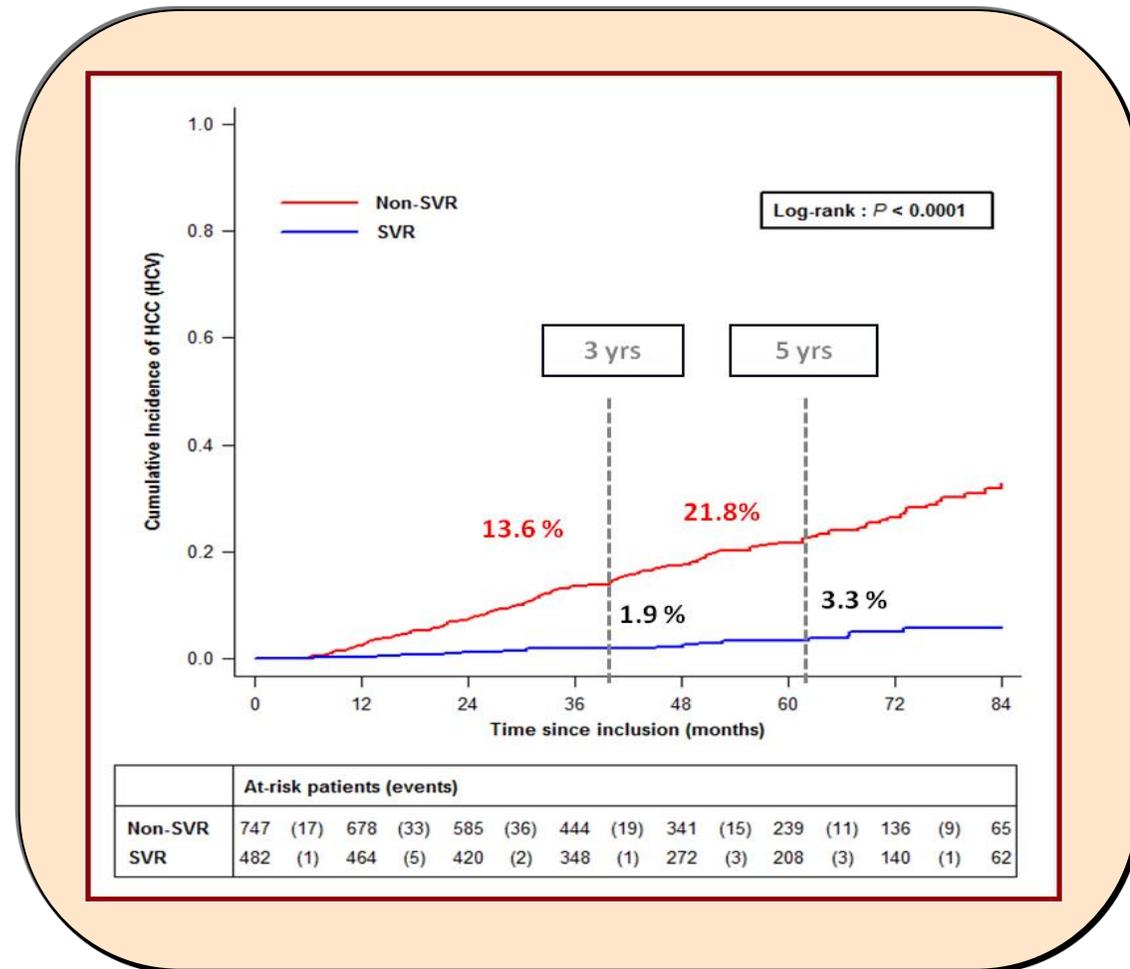
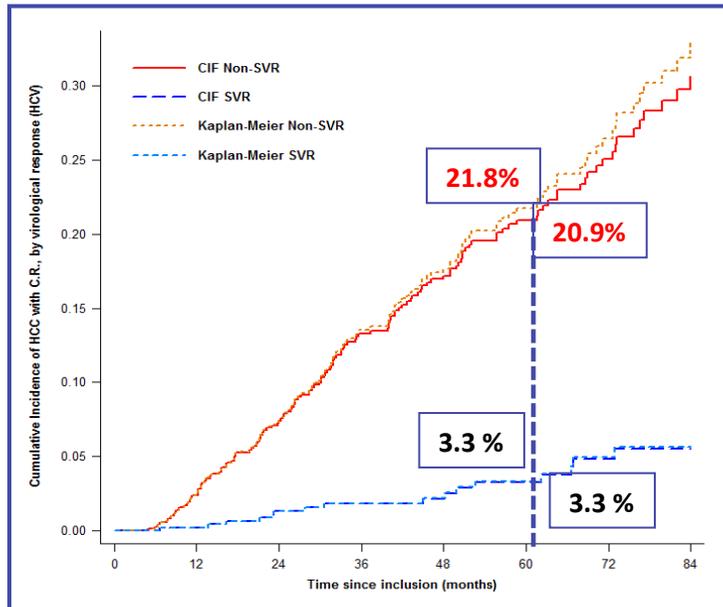
Cohorte ANRS CO12 CirVir : Critères d'inclusion - Design

- Cirrhose Child-Pugh A prouvée histologiquement
- Liée aux infections par le VHB ou le VHC
- Absence de décompensation ou CHC antérieurs



Diminution de l'incidence du CHC en cas de SVR

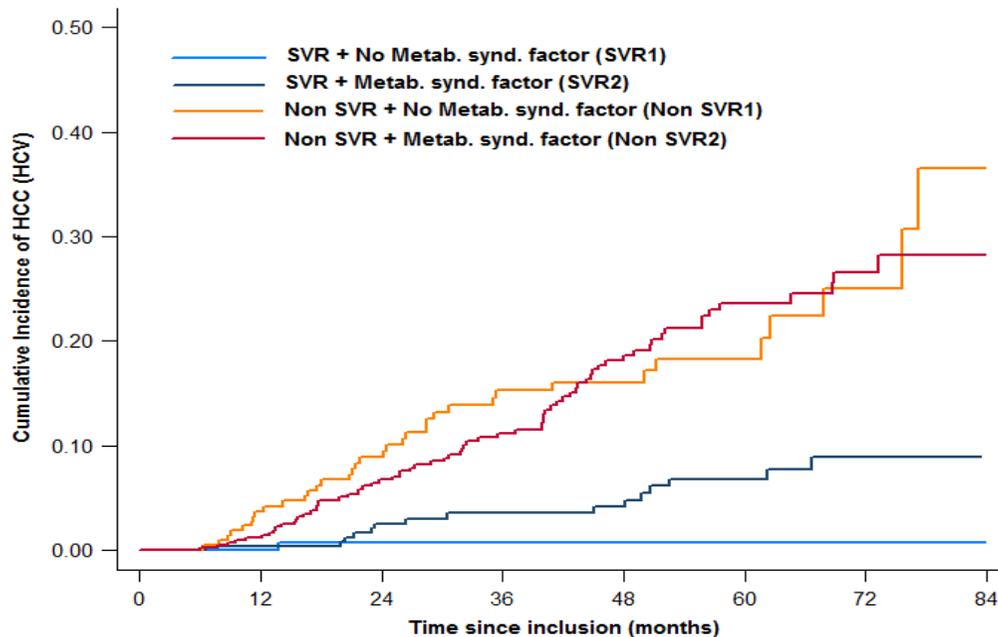
Risques compétitifs (Test de Fine and Gray)



	Pas de RVS	RVS	Total
CHC	143 (19.1)	17 (3.5)	162 (MD: 2)
Décès sans CHC	55 (7.3)	15 (3.1)	87 (MD: 17)

La cirrhose virale C guérie: une nouvelle maladie?

Risque de CHC en fonction RVS et Sd Métabolique



	At-risk patients (events)														
SVR1	144	(0)	135	(1)	119	(0)	84	(0)	57	(0)	43	(0)	22	(0)	1
SVR2	281	(1)	257	(5)	215	(2)	187	(1)	152	(4)	110	(2)	51	(0)	5
Non SVR1	232	(8)	203	(10)	159	(10)	118	(1)	84	(2)	49	(3)	23	(2)	3
Non SVR2	447	(5)	398	(21)	330	(14)	249	(18)	172	(9)	115	(3)	52	(1)	7

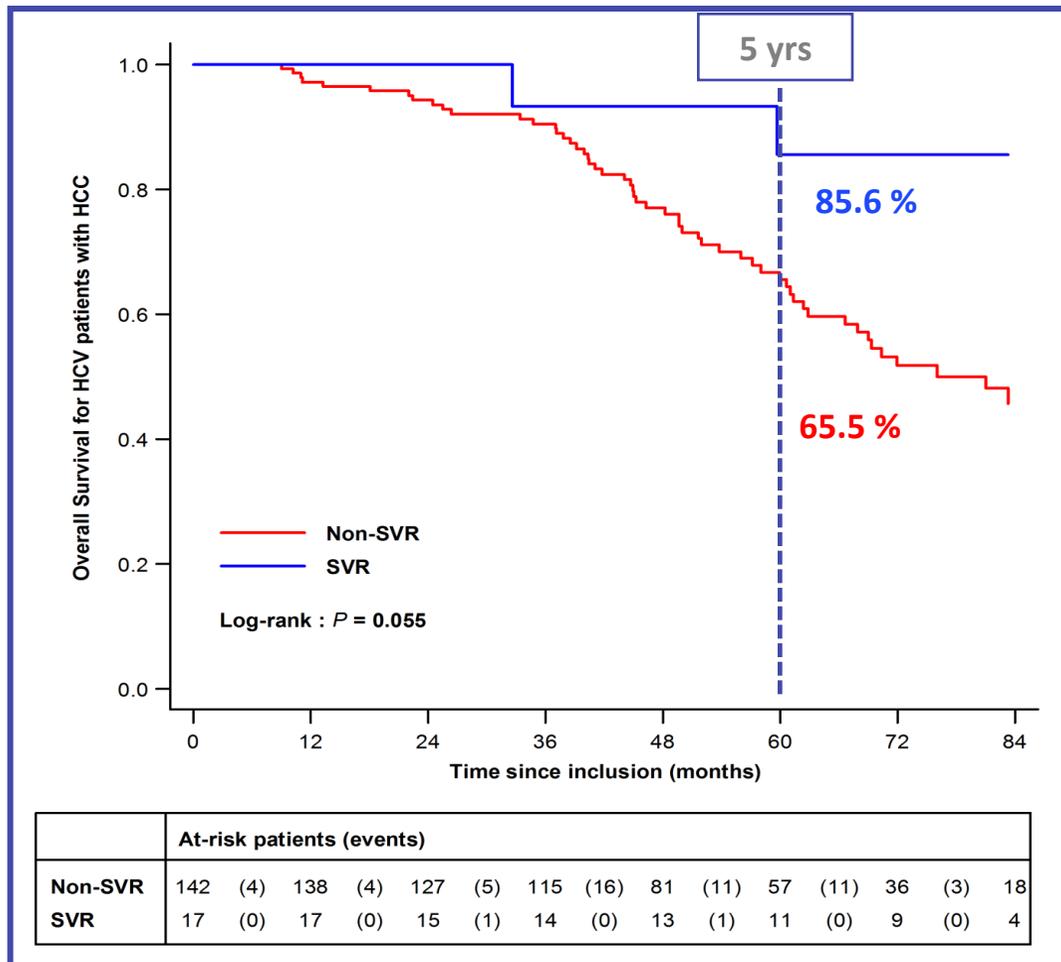


2 Messages

1- Continuer le dépistage du CHC

2- Identifier de nouveaux facteurs de risques

Survie des patients avec CHC selon statut virologique



	No SVR (n=55)	SVR (n=3)
HCC progression	28 (51)	3 (100)
Liver failure	13 (24)	0
Extra-hepatic	14 (25)	0

Unexpected Early HCC Recurrence in Patients with HCV Related HCC Undergoing IFN-free Therapy

- Retrospective study in Bologna

59 patients with HCV cirrhosis treated with DAA + previous history of successfully treated HCC: rate of HCC recurrence: 29%

Buonfiglioli et al, ILC2016 EASL Barcelona

- Retrospective, multicenter study in Barcelona

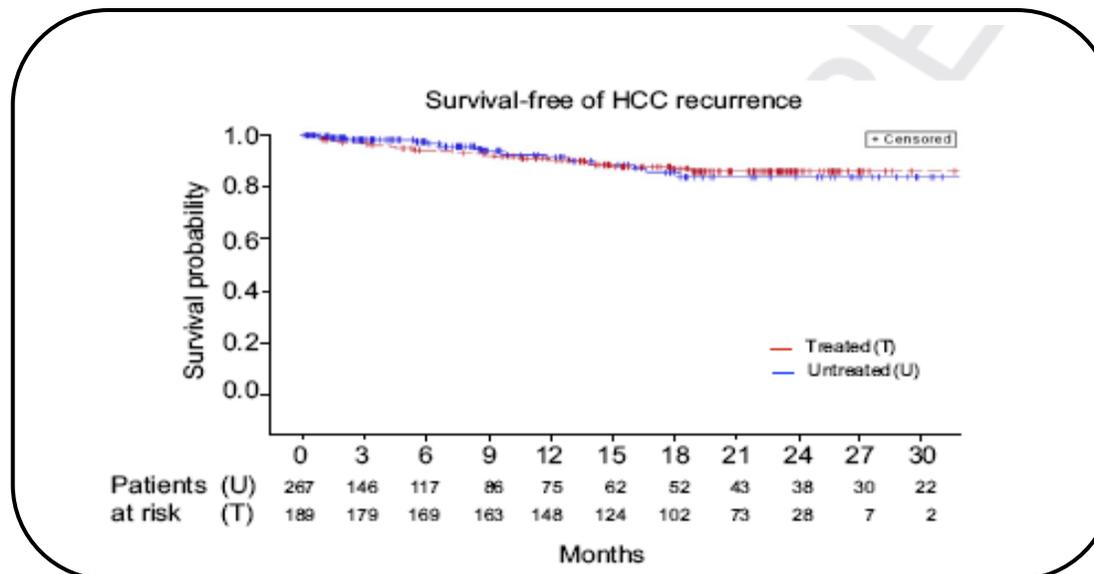
58 patients with prior HCC treated with DAA
After a median follow up of 5.7 months, 3 patients died and 16 developed radiologic tumor recurrence (27.6%)

Reig et al, J Hepatol in press

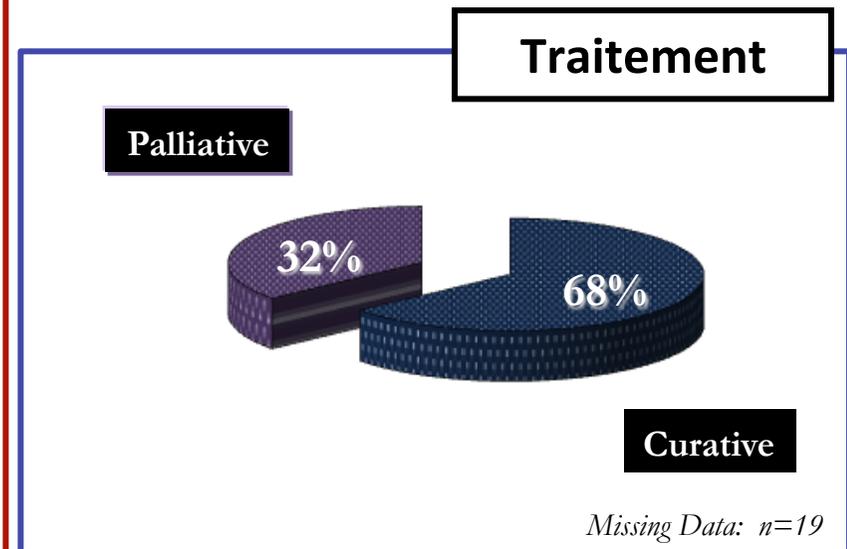
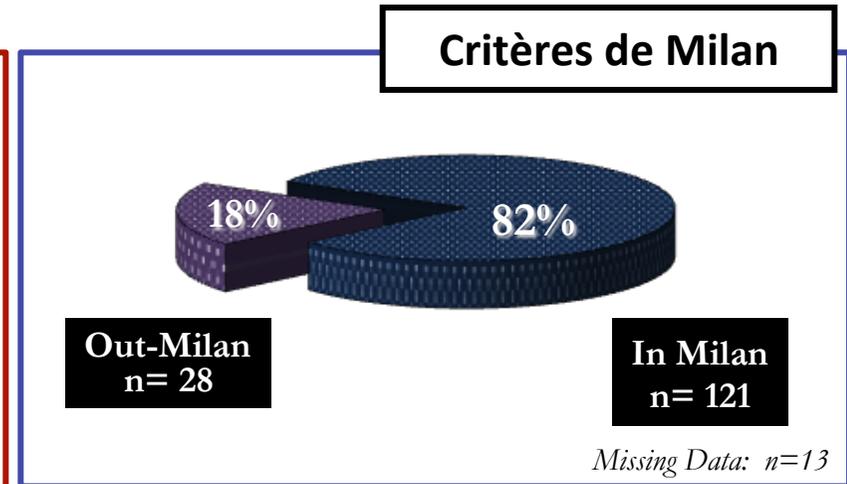
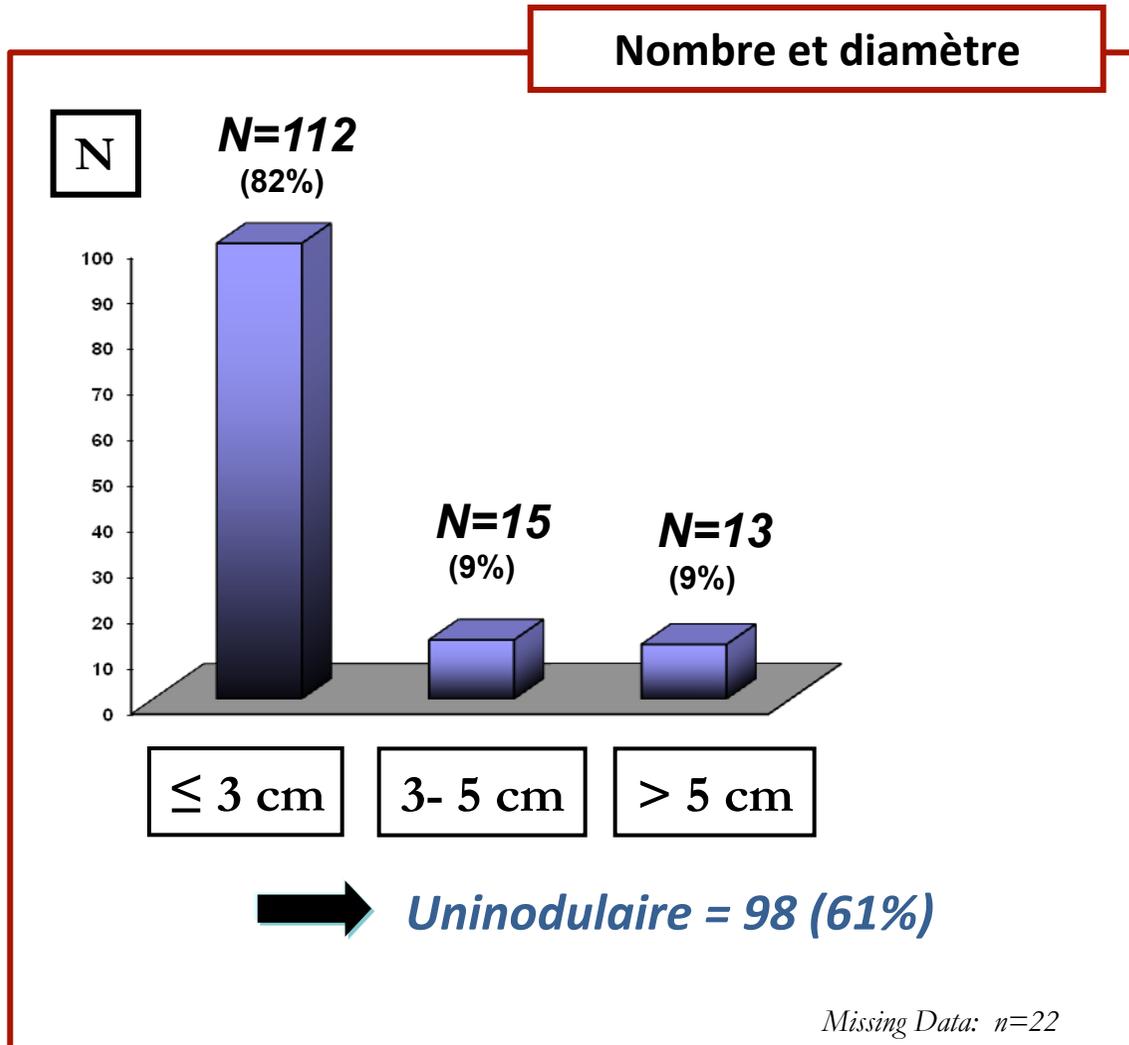
Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts

The ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma (ANRS CO22 HEPATHER, CO12 CirVir and CO23 CUPILT cohorts)*

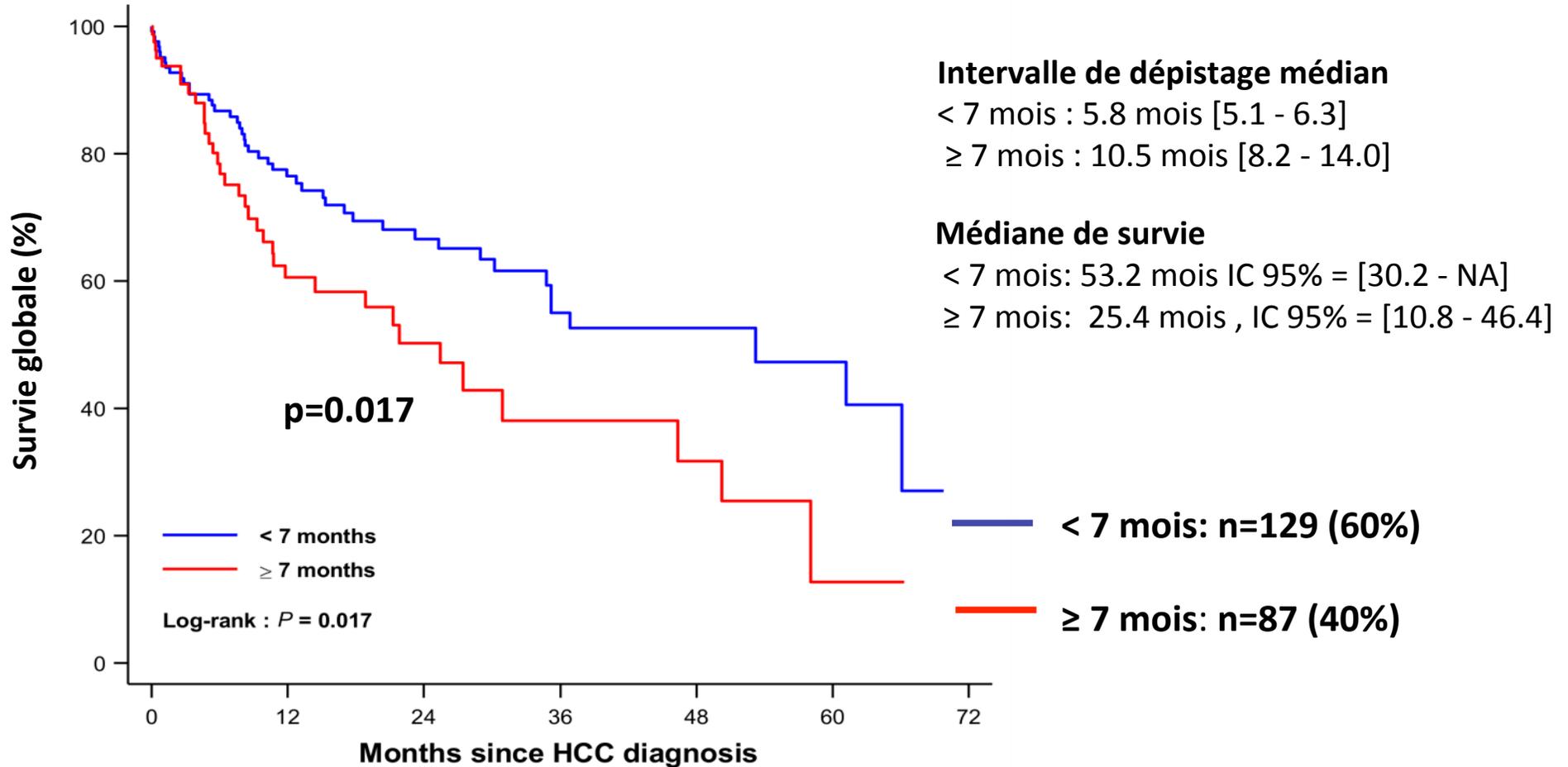
l'Agence de recherche ANRS (France REcherche Nord&Sud Sida-HIV Hépatites), Paris, France



Caractéristiques des CHC dépistés dans CirVir



Respect des recommandations de dépistage: impact sur la survie corrigée pour le biais d'avance au diagnostic



	Number at risk (events)												
< 7 months	128	(27)	75	(8)	46	(6)	24	(1)	12	(1)	7	(2)	1
≥ 7 months	86	(25)	32	(4)	17	(3)	6	(1)	5	(2)	1	(0)	0

Plan

1- Etat des lieux et nouvelles molécules

2- Les enseignements de la cohorte ANRS Cirvir

- **CHC, VHC et DAAs**
- **Vers une promotion du dépistage enfin efficace?**

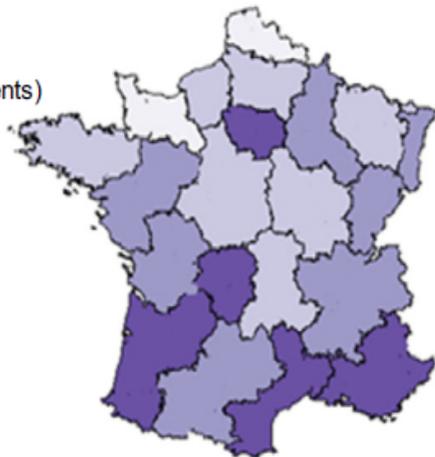
3- Disparités françaises: les parcours de soin au centre des grandes avancées

Des disparités françaises inacceptables!

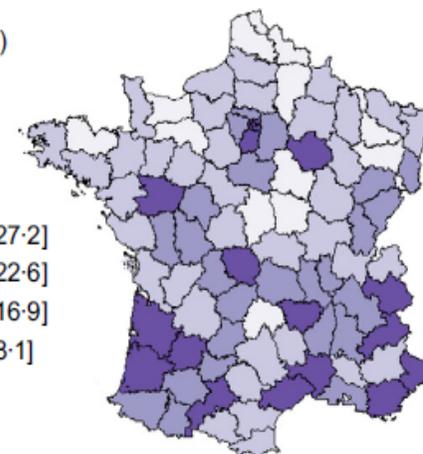
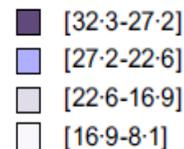
Goutte et al, J Hepatol 2016

Accès aux traitements curatifs

C Treatment
(curative, % patients)

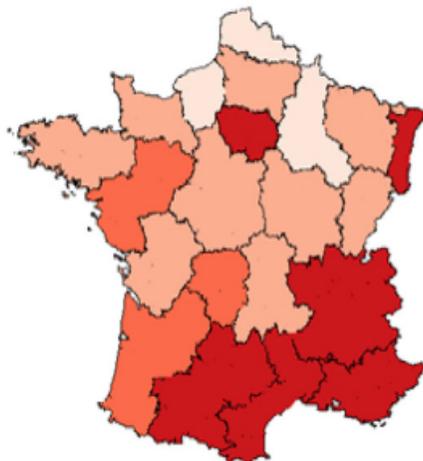
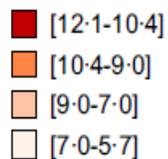


C Treatment
(curative, % patients)

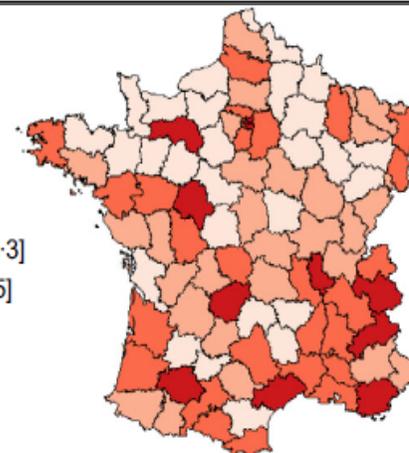
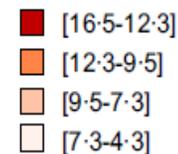


Survie

D Survival
(median, months)



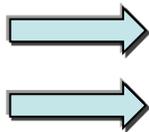
Survival
(median, months)



Favoriser l'accès aux centres spécialisés

Facteurs indépendamment associés à la survie

	HR ou <i>P</i> value
Age élevé	1.01
Cirrhose	1.03
Comorbidités	0.71
Extension tumorale	1.87
Traitement Curatif	0.21
Région	$P < 0.0001$
Spécialisation du centre	
<25/an	1
25-75/an	0.92
>75/an	0.80



UN PARCOURS DE SANTE BALISE POUR OPTIMISER LE DEPISTAGE DU CHC



LA CONSULTATION D'ANNONCE

Lors de sa consultation avec son hépatologue, le patient atteint d'une cirrhose se voit expliquer les étapes de son parcours de santé et notamment la nécessité de l'évaluation biannuelle de l'évolution de son foie par une échographie de contrôle.

« L'idée vise à augmenter la possibilité de détecter une tumeur à un stade précoce et d'offrir ainsi aux patients un traitement qui augmentera les chances de rémission. »

UNE INFIRMIERE AU CŒUR DU PARCOURS PATIENT

Une infirmière de coordination est au côté du patient et de ses proches tout au long de son parcours de soins.

- Lors d'entretiens individuels, elle fournit au patient l'ensemble des informations nécessaires sur son traitement et lui propose des soins de supports adaptés à son profil social et psychologique.
- Elle assure également la coordination par téléphone entre le médecin hospitalier, les réseaux de soins de support, et les acteurs de la médecine de ville : médecin traitant et pharmacien.

« Mon rôle est d'être présente dès le premier jour de la prise en charge du patient et de coordonner son parcours de soins, lors de l'hospitalisation mais également à la sortie de l'hôpital. »



Vidéo disponible sur
www.detectioncancerdufoie.fr

Take-home message (1)

- Encore trop peu de patients éligibles à un traitement curatif: nécessité de promouvoir le **dépistage**
- L'**innovation** notamment dans le domaine des **ablations percutanées** permet d'augmenter le nombre de patients en intention de traitement curateur
- De **nouvelles molécules** semblent émerger (anti-tumoraux/angiogéniques ou inhibiteurs de check-points immunitaires)
- Les **disparités** d'accès aux meilleurs soins sur le territoire français restent trop importantes. La promotion des **parcours de soin** est un élément majeur qui permettra dans un futur proche d'améliorer le pronostic du CHC

Take-home message (2)

- Les **DAAs** dans le traitement du VHC:
 - Permettent de **diviser par 4 l'incidence du CHC** chez les patients cirrhotiques
 - Ne dispensent néanmoins pas de **poursuivre le dépistage** chez les patients cirrhotiques guéris, surtout encas de SM associé
 - Restent **fondamentaux chez les patients en rémission d'un CHC** pour prévenir les récurrences mais doivent être monitorées avec précaution:
 - Imagerie en coupe systématique avant tout début de traitement
 - A distance (plusieurs mois d'évaluations séquentielles) après traitement du CHC