

Grandes promesses et dures réalités du carcinome hépatocellulaire, jouons collectif !

Big promises and harsh realities about hepatocellular carcinoma, let's work together!

Jean-Claude Barbare

CHU Amiens – Picardie, Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation, 80054 Amiens Cedex 1, France

e-mail : <barbare.jeanclaude@chu-amiens.fr>

Qu'il soit permis, pour une foi(e)s, de commencer un éditorial sur le carcinome hépatocellulaire (CHC) sans évoquer ni la menaçante, omniprésente et souvent invisible cirrhose, ni les habituelles données épidémiologiques mondiales (800 000 nouveaux cas par an et presque autant de décès par CHC, 6^e rang en termes d'incidence, etc.) et posons simplement une question : l'évolution de la prise en charge des patients et de la recherche conduit-elle à l'optimisme ?


L'équipe-phare du BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer), dans une toute récente revue générale, annonce que depuis 2012 des progrès majeurs ont été faits en prévention, dépistage, diagnostic et traitement [1]. On le croit bien volontiers. Bien sûr, de nouvelles méthodes thérapeutiques sont apparues mais en est-on déjà à l'étape des progrès « majeurs » ? Essayons d'avoir un peu de recul.

De bonnes nouvelles, de grandes promesses ?

En matière de prévention, la vaccination des enfants contre le VHB entraîne dans les pays de forte endémie une très nette réduction de l'incidence du CHC et il est considéré comme probable qu'en cas d'infection chronique, l'arrêt de la réplication virale B sous traitement soit associé à une réduction du risque de CHC [1]. En cas d'infection chronique par le VHC, l'élimination du virus sous traitement prévient le risque de progression vers la cirrhose et vers le CHC, bien qu'il soit noté qu'en cas de cirrhose constituée, le risque de CHC persiste même après l'élimination du virus [1]. Une méta-analyse de quatre cohortes suggère que l'abstinence d'alcool réduit le risque de CHC de 6 à 7 % par an et des études préliminaires suggèrent une efficacité préventive de certains médicaments tels que les statines et la metformine.

Pour le dépistage échographique du CHC chez les malades atteints de cirrhose, c'est heureusement la fin du dialogue de sourds entre les disciplines, certains ayant considéré que, faute d'essai randomisé, l'efficacité du dépistage n'était pas prouvée, et les autres ayant argumenté de la non-faisabilité, voire du caractère non-éthique, d'un tel essai. Les résultats de la cohorte prospective française CIRVIR ont montré que le dépistage effectué selon les recommandations était associé à l'augmentation des probabilités de traitement curatif et de survie [2]. Fin de polémique donc préfigurant, on l'espère, la mise en place d'actions, notamment de communication, destinées aux médecins généralistes et aux patients afin d'améliorer le suivi des recommandations pour le dépistage.

Pour citer cet article : Barbare JC. Grandes promesses et dures réalités du carcinome hépatocellulaire, jouons collectif !. *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 563-569. doi : 10.1684/hpg.2018.1626



“ Les résultats de la cohorte prospective française CIRVIR ont montré que le dépistage effectué selon les recommandations était associé à l'augmentation des probabilités de traitement curatif et de survie ”

En matière d'imagerie diagnostique, la valeur des critères dits « non-invasifs » a été validée par des études prospectives [1]. Le Collège des radiologues nord-américains a proposé un système de standardisation pour l'interprétation des images anormales identifiées en TDM et IRM chez les malades à risque de CHC. Ce système, dénommé LI-RADS, répartit les images en cinq classes, de « certainement bénigne » à « CHC confirmé » dans le but d'aider les cliniciens dans leur décision, notamment en termes de recours à des examens invasifs. Les techniques d'imagerie en coupe ne cessent de progresser, que ce soit pour la caractérisation des images suspectes de CHC ou pour l'évaluation de l'efficacité des traitements. Ainsi l'imagerie fonctionnelle, de perfusion ou de diffusion, l'emploi de nouveaux agents de contraste en IRM ou de nouveaux traceurs radioactifs en PET-Scan, ainsi que la spectroscopie, semblent très prometteurs [3].

Les nouvelles techniques de biologie moléculaire ont permis une meilleure compréhension de la carcinogenèse et l'identification de nombreuses anomalies au cours du CHC, les chercheurs français étant particulièrement en pointe sur ce sujet [4]. Ainsi le « paysage » mutationnel du CHC a été défini avec identification d'une moyenne de 30 à 40 mutations génétiques dont 6 à 8 considérées comme des mutations drivers, cibles potentielles pour des traitements. Des signatures moléculaires ont été mises en évidence dans le foie tumoral et non tumoral, certaines ayant une valeur pronostique après résection hépatique. Une classification en six classes fondée sur l'analyse du transcriptome, des critères cliniques et des critères génétiques a été proposée par un groupe français. Cette classification a été récemment complétée par des critères anatomo-pathologiques permettant notamment l'identification du CHC de type « macrotrabéculaire massif » caractérisé par un pronostic très défavorable [5]. Ces progrès permettent d'envisager l'intégration prochaine des données de biologie moléculaire pour les soins et la recherche clinique et ainsi l'implémentation d'une véritable médecine de précision pour le CHC [6]. On peut citer également au chapitre des innovations le rôle potentiel des micro-ARNs ainsi que des premières données concernant les biopsies liquides. En France, il convient de saluer des initiatives collaboratives telles que le projet HECAM du Pôle de compétitivité MEDICEN ou le DHU HEPATINOV de l'AP-HP, véritables foyers d'incubation pour les innovations.

“ Ces progrès permettent d'envisager l'intégration prochaine des données de biologie moléculaire pour les soins et la recherche clinique et ainsi l'implémentation d'une véritable médecine de précision pour le carcinome hépatocellulaire ”

En thérapeutique, balayons à grands traits les principales « bonnes nouvelles ». Les résultats de la résection hépatique se sont améliorés en termes de survie sans récurrence du fait d'une meilleure sélection des patients, de progrès dans la technique et la stratégie pré- et per-opératoire, et sans doute d'une meilleure prise en compte de l'hépatopathie sous-jacente. D'autre part la solution alternative de la coelioscopie a les mêmes résultats en termes de survie et une moindre morbidité péri-opératoire que la chirurgie « ouverte » [1].

Pour la transplantation hépatique, les critères de Milan restent, au niveau mondial, la base de l'indication chez les malades atteints de CHC [1]. En France, la communauté « transplantation » s'est collectivement mobilisée pour définir de nouveaux critères, aboutissant à l'identification du « score alpha foëto-protéine » (AFP), implémenté en pratique et évalué depuis 2013 en lien avec l'Agence de la Biomédecine.

En matière de traitement percutané, en plus de la classique radiofréquence (RF) monopolaire, de nouvelles techniques ont été développées et sont évaluées, telles que la RF multipolaire, l'ablation par micro-ondes ou par cryothérapie et l'électroporation irréversible, qui pourraient permettre l'extension des indications de l'ablation percutanée et ainsi augmenter la part des patients relevant d'un traitement à visée curative [7].

Bien que considérées comme encore en développement, la radiothérapie stéréotaxique et la radiothérapie conformationnelle à haute dose d'une part, et la radiothérapie interne sélective (ou « radioembolisation ») d'autre part, auront sans doute un rôle, seules ou associées à d'autres traitements, dans la stratégie de prise en charge des CHC [8]. Leur place restant à définir, leur indication est aujourd'hui limitée aux essais thérapeutiques ou aux avis d'experts en RCP de recours.

Et puis bien sûr, les nouveaux médicaments ! Depuis 2008, le sorafenib était seul au monde pendant que s'accumulaient les résultats négatifs de – lourds – essais phase III. En première ligne, il a été publié en 2018 un essai de non-infériorité montrant que le lenvatinib avait une efficacité équivalente au sorafenib en termes de survie globale, alors que la survie sans progression et le taux de réponses objectives étaient supérieurs à ceux du sorafenib. En cours d'enregistrement, le lenvatinib sera une alternative au sorafenib, notamment en cas d'intolérance.

En seconde ligne, le régorafenib, proche cousin du sorafenib, s'est révélé efficace en termes de survie globale chez les malades tolérant et progressant sous sorafenib. Lors de l'ASCO-GI de janvier 2018, il a été rapporté les résultats d'un essai phase III cabozantinib vs. placebo chez des patients ayant reçu du sorafenib, et ayant progressé après une ou plusieurs lignes de traitement médicamenteux. Il a été constaté sous cabozantinib une survie globale significativement plus longue que sous placebo, faisant de cet inhibiteur de MET un candidat pour le traitement de seconde ligne [1, 8].

Enfin, et peut-être surtout, des résultats très prometteurs ont été obtenus avec les « nouvelles » immunothérapies, en particulier le nivolumab, avec un profil de tolérance remarquable et un taux de réponses objectives de 20 %. C'est dire si les résultats de la comparaison directe nivolumab vs. sorafenib dans un essai de phase III en cours sont très attendus [1] !

“ Les données de la littérature sur la prévention, le dépistage, le diagnostic et le traitement du carcinome hépatocellulaire font état d'avancées très significatives ”

Mais qu'en est-il de la situation actuelle en matière de soins et de recherche ?

Sans verser dans le pessimisme, ni jouer les « Monsieur Grognon », il semble que la réalité des pratiques reste éloignée de ces innovations. Le transfert est – un peu – en panne !

“ Il semble que la réalité des pratiques reste éloignée de ces innovations ”

Une lourde, et probablement complexe, charge de santé publique

Il y a eu en France en 2012 environ 9 000 nouveaux cas de CHC, soit près de 5 fois plus qu'en 1980 [8]. Des projections suggèrent la poursuite, à un moindre degré, de cette augmentation avec 12 000 nouveaux cas prévus en 2030 [9]. À cette « charge quantitative » plutôt inquiétante s'ajoute une étude réalisée récemment par l'INCa prévoyant, pour 2017, 8 650 cas de décès liés au CHC en France métropolitaine. Ce nombre de décès quasi-équivalent au nombre de nouveaux cas est à rapprocher du pronostic très défavorable de ce cancer juste dépassé, en matière de gravité, par les cancers de la plèvre et du pancréas. Bien qu'il ait été constaté une amélioration du taux de mortalité de 14 % entre 2002 et 2012, le taux de survie à 5 ans reste à peine supérieur à 10 %.

“ Des projections suggèrent la poursuite de l'augmentation de l'incidence avec 12 000 nouveaux cas prévus en 2030 ”

Ce mauvais pronostic est considéré comme en partie dû à une réalisation insuffisante du dépistage échographique en cas de cirrhose, 25 % seulement des patients atteints de CHC étant diagnostiqués à un stade où ils peuvent bénéficier d'un traitement à visée curative [10]. Cette proportion pourrait être radicalement améliorée puisque, pour les malades inclus dans des protocoles de recherche, le CHC est diagnostiqué à un stade curable dans plus de 60 % des cas.

À ces données de santé publique aux conséquences desquelles les médecins et surtout les autorités de santé doivent se préparer, sous peine de ne pas voir les innovations et les prises de décision complexes bénéficier au plus grand nombre, s'ajoutent des doutes quant à l'équité pour la prise en charge du CHC sur le territoire français. Une étude récente réalisée sur 30 000 cas de CHC enregistrés dans le PMSI suggère des variations importantes d'une région ou d'un département à l'autre quant à l'incidence du CHC, aux possibilités d'accès à un traitement curatif, et à la durée de survie [10], au point que l'éditorial associé à la publication a titré : « CHC, votre adresse est importante ». Une réflexion est en cours à l'INCa pour une révision des critères d'agrément concernant les cancers complexes, dont le CHC, ainsi que sur l'organisation des RCP.

Des progrès diagnostiques et thérapeutiques à confirmer

Une actualisation des référentiels a été récemment publiée en France et aux USA mais il n'existe toujours pas de recommandations, faute d'éléments de preuve suffisants dans la littérature, pour la surveillance post-thérapeutique, le traitement des récidives et les prises en charge thérapeutiques multimodales [8]. Sur le plan diagnostique et thérapeutique, point n'est besoin de reprendre un à un les éléments énoncés plus haut pour constater que beaucoup reste à faire en termes de recherche clinique pour valider les méthodes dites « en développement », déterminer leur place de la stratégie, sans oublier la nécessité d'assurer leur disponibilité pour l'ensemble des malades qui en relèveraient. À

ce jour, dans les référentiels, seuls les traitements classiques, résection, transplantation, radiofréquence, chimioembolisation et sorafenib +/- régorafenib, ont une place bien définie dans la stratégie de prise en charge et aucun traitement adjuvant ou néo-adjuvant n'est recommandé en association avec un traitement curatif.

À ce constat s'ajoutent l'absence de validation d'un traitement préventif, la complexité prévisible de la mise en œuvre de mesures préventives réellement efficaces pour l'excès d'alcool et de calories, et la nécessité, pour le dépistage, de mieux sélectionner les patients, de bénéficier de moyens diagnostiques à la fois plus efficaces et aussi simples que l'échographie, ainsi que d'études médico-économiques pour rationaliser le choix des pratiques.

Des « données » manquantes, et un (très) vieux biomarqueur

Il manque clairement dans la littérature des données de type descriptif au niveau national. Les registres du cancer, organisés en un réseau national FRANCIM, en étroite collaboration avec l'INCa et l'InVS, fournissent régulièrement des données épidémiologiques exhaustives et de qualité concernant l'incidence, la survie et la mortalité du CHC.

Toutefois, les registres ne peuvent fournir des renseignements détaillés sur l'hépatopathie associée au CHC, sur le parcours de soins, sur les circonstances du diagnostic, sur la gravité du CHC ou sur le type de prise en charge. D'autre part, couvrant en France une vingtaine de départements et 23 % de la population, ils ne peuvent pas prendre en compte les variations régionales concernant les caractéristiques des patients, leur prise en charge ou leur durée de survie et ne peuvent donc confirmer ou infirmer, et éventuellement expliquer, les données issues du PMSI. Ces données manquantes sont évidemment nécessaires, en particulier pour déterminer ou anticiper, d'éventuelles modifications du système de soins et des modalités de prise en charge.

Une autre lacune est l'absence des biomarqueurs qui devraient permettre chez les patients : a) de mieux prédire le risque de CHC ce qui permettrait un meilleur ciblage du dépistage b) de mieux préciser le pronostic en cas de CHC afin, par exemple, de guider les indications d'un éventuel traitement adjuvant, c) de cibler les indications de traitements médicamenteux et d) de suivre l'évolution sous ou après traitement afin de mieux évaluer l'efficacité et d'éviter des traitements futiles. Les plateformes de génétique somatique soutenues par l'INCa ont au catalogue 60 tests réalisables dans 20 cancers, dont 11 marqueurs prédictifs de l'effet d'une thérapie ciblée. Le CHC en est malheureusement absent. En effet, le seul « biomarqueur » utilisable en pratique reste la bonne vieille AFP, âgée de seulement 50 ans depuis la première publication de son intérêt diagnostique.

Des explications peuvent être avancées : En premier lieu, les anomalies biologiques impliquées dans la carcinogenèse sont extrêmement complexes et évolutives au long du continuum maladie chronique du foie-cancer ; le CHC est caractérisé par son hétérogénéité, y compris en termes d'anomalies biologiques. En second lieu, la plupart des études sont rétrospectives et réalisées à partir de banques de ressources biologiques ne pouvant comporter toutes les variables potentiellement utiles pour apprécier le risque de CHC ou le pronostic. La mise en évidence de l'intérêt clinique des nouveaux marqueurs nécessite la réalisation d'études translationnelles prospectives. Enfin, parce qu'il est, selon les référentiels de pratique, possible de faire le diagnostic de cancer sur la seule imagerie, 30 % seulement des CHC font l'objet d'une confirmation histologique ;

de ce fait la grande majorité des études ont été réalisées sur des pièces de résection hépatique, échantillons peu représentatifs de l'ensemble des CHC.

En conséquence, et à quelques exceptions près, les essais thérapeutiques des thérapies ciblées ont été menés chez des patients tout-venant, sans sélection a priori selon des biomarqueurs, ce qui peut expliquer, au moins en partie, les échecs constatés. On ne peut donc que souscrire à la recommandation de modifier radicalement l'approche de la recherche clinique en incluant systématiquement, sinon une sélection des patients à l'aide de biomarqueurs en cours de validation, du moins le recueil systématique d'échantillons biologiques de qualité y compris au moyen de biopsies itératives, d'une part, et en utilisant de nouvelles méthodologies pour les essais avec une stratification des patients tenant compte des anomalies moléculaires, d'autre part (essais « basket » avec un seul traitement visant une cible dans différentes tumeurs, ou essai « umbrella », avec plusieurs traitements visant différentes cibles dans une même localisation) [6].

“ Le CHC au quotidien : absence de biomarqueur validé et innovations thérapeutiques encore en évaluation ”

Et si on faisait une cohorte ?

Résumons : un cancer relativement fréquent dont l'incidence augmente encore et qui figure dans le Top 3 des cancers les plus graves, des lacunes majeures dans les connaissances sur la maladie et les patients, de nouveaux moyens diagnostiques et thérapeutiques dont la validation nécessite un transfert à la clinique et enfin des arguments suggérant une hétérogénéité des pratiques avec une éventuelle perte de chance pour certains patients. Que faire ?

Pour répondre, les groupes coopérateurs, sociétés savantes et associations professionnelles concernées directement par ce cancer (AFEF, FFCG, Unicancer GI, GERCOR, ACHBT, ANGH, CREGG, SFR et SFP) ont pris en 2015 l'initiative consensuelle de lancer une cohorte prospective nationale de patients atteints de CHC, le projet CHIEF (Carcinome Hépatocellulaire en France). En 2015-2016, le Conseil scientifique et ses groupes de travail ont défini les contours, les objectifs et le contenu du projet, notamment en termes de données nécessaires. En 2017, une étape essentielle dans la préparation de l'étude a été franchie avec constitution d'un groupe projet au CHU d'Amiens qui soutient le CHIEF en tant que promoteur, de multiples actions d'échanges et de communication afin d'insérer le projet dans le paysage de la recherche et des soins en France, le lancement des démarches réglementaires, la préparation de la gestion au niveau national des données et des ressources biologiques, et la création d'une cellule de réflexion sur l'innovation.

Le projet CHIEF a pour socle une étude longitudinale multicentrique de malades présentant un CHC documenté en RCP, avec recueil prospectif de données et constitution de collections biologiques lors de l'inclusion et du suivi des patients. Cinq mille patients atteints de CHC, quelle qu'en soit le stade, la cause et le type de prise en charge thérapeutique, seront recrutés dans une centaine de centres en France représentant tous les types de structures prenant en charge des patients atteints de CHC (CHU, CLCC, CH, cliniques...). La finalité du projet n'est pas de constituer une nouvelle cohorte centrée sur un objectif scientifique avec une thématique restreinte. CHIEF porte au contraire l'ambition de créer un « outil » national disponible pour la communauté de recherche CHC, source de

fédération et de facilitation des efforts de recherche institutionnels et industriels, mais aussi capable d'évaluer et d'améliorer les pratiques en luttant contre l'hétérogénéité de prise en charge. Ainsi, les objectifs de CHIEF se situent à deux niveaux : d'une part l'amélioration de la qualité et de la disponibilité des données et l'optimisation des ressources nécessaires aux recherches, et d'autre part l'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins, notamment dans le contexte de l'amélioration des parcours voulue dans la Stratégie Nationale de Santé 2018-2022. Des projets innovants concernant le numérique, l'imagerie et la pathologie seront « embarqués » dans l'étude dès le début des inclusions. Une enquête de faisabilité a été réalisée fin 2017 auprès des centres recruteurs potentiels. Elle a montré la grande mobilisation des investigateurs, 76 centres ayant d'emblée exprimé leur intention de participer, et a permis de valider le potentiel de recrutement de CHIEF avec environ 5000 nouveaux CHC pris en charge chaque année dans ces centres. Le début des inclusions est prévu, sous la forme d'une phase pilote, avant la fin de 2018, avec l'organisation d'une journée nationale CHIEF matérialisant l'engagement commun des groupes coopérateurs, des institutions et des industriels dans la lutte contre ce cancer. De telles initiatives existent déjà en hépatologie pour les hépatites virales et les cirrhoses, ou dans d'autres pathologies, par exemple pour le cancer de l'œsophage et l'insuffisance rénale chronique. L'expérience montre clairement tout le bénéfice de ces initiatives en termes d'accélération des connaissances et donc d'intérêt pour les patients. Puisse la communauté CHC suivre ces bons exemples, l'état des lieux de ce cancer le justifie amplement. S'il vous plaît, jouons collectifs !

“ La cohorte prospective CHIEF, une initiative nationale pour fédérer et accélérer la recherche et pour améliorer les pratiques ”

Liens d'intérêts : l'auteur déclare les liens d'intérêts suivants : participation à un board et interventions pour Bayer Healthcare. ■

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018 ; 391 : 1301-14.**
2. Costentin C, Layese R, Bourcier V, et al. Prospective evidence that hepatocellular carcinoma surveillance in patients with compensated viral cirrhosis increases the probability of curative treatment and survival taking into account lead-time bias (ANRS CO12 Cirvir Cohort). *J Hepatol* 2016 ; 64 Suppl. : S183-S212.
3. Jiang T, Zhu AX, Sahani DV. Established and novel imaging biomarkers for assessing response to therapy in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013 ; 58 : 168-77.
- 4. Schulze K, Nault JC, Villanueva A. Genetic profiling of hepatocellular carcinoma using next-generation sequencing. *J Hepatol* 2016 ; 65 : 1031-42.**
5. Calderaro J, Couchy G, Imbeaud S, et al. Histological subtypes of hepatocellular carcinoma are related to gene mutations and molecular tumour classification. *J Hepatol* 2017 ; 67 : 727-38.
- 6. Nault JC, Galle PR, Marquardt JU. The role of molecular enrichment on future therapies in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018 Mar 2. PubMed PMID : 29505843.**
7. Nault JC, Sutter O, Nahon P, et al. Percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma : State of the art and innovations. *J Hepatol* 2017 Oct 13. PubMed PMID : 29031662.
- 8. Blanc JF, Barbare JC, Baumann AS et al. «Carcinome hépatocellulaire». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Décembre 2017, [En ligne].*[<http://www.tncd.org>].**
9. Valery P, Laversanne M, Clark PJ, et al. Projections of primary liver cancer to 2030 in 30 countries worldwide. *Hepatology* 2018 ; 67 : 600-11.
- 10. Goutté N, Sogni P, Bendersky N, et al. Geographical variations in incidence, management and survival of hepatocellular carcinoma in a Western country. *J Hepatol* 2017 ; 66 : 537-4.**