



Carcinome hépatocellulaire

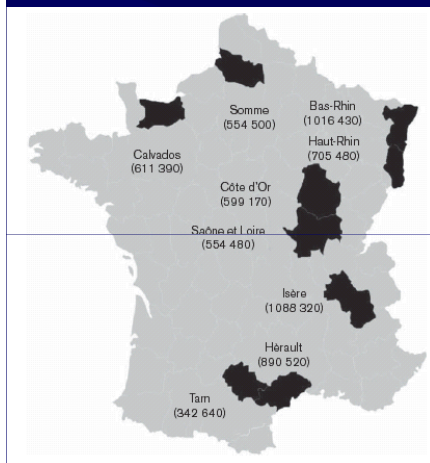
Actualités 2009/2010

Frédéric Oberti
Service d'Hépto-Gastroentérologie,
CHU, & laboratoire HIFIH, IFR 132,
Université Angers

Primitive liver cancers: epidemiology and geographical study in France

Frédéric Borie^{a,b}, Brigitte Trétarre^a, Anne-Marie Bouvier^c, Jean Faivre^c, Florence Binder^d, Guy Launoy^e, Patricia Delafosse^f, Jacques Tissot^g, Jun Peng^h, Pascale Grosclaudeⁱ, Anne-Valérie Guizard^j and Claudine Gras-Aygon^a

European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2009, 21:984–989



Incidence

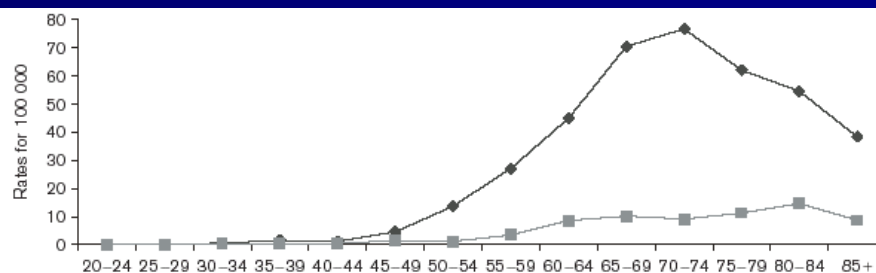
Hommes : 9,5 % /100 000

Femmes : 3.1 % / 100 000

**Foie non cirrhotique = 20 %
69 % cirrhose alcoolique**

Gradient Nord-Sud

10,1 vs 6.5 / 100 000

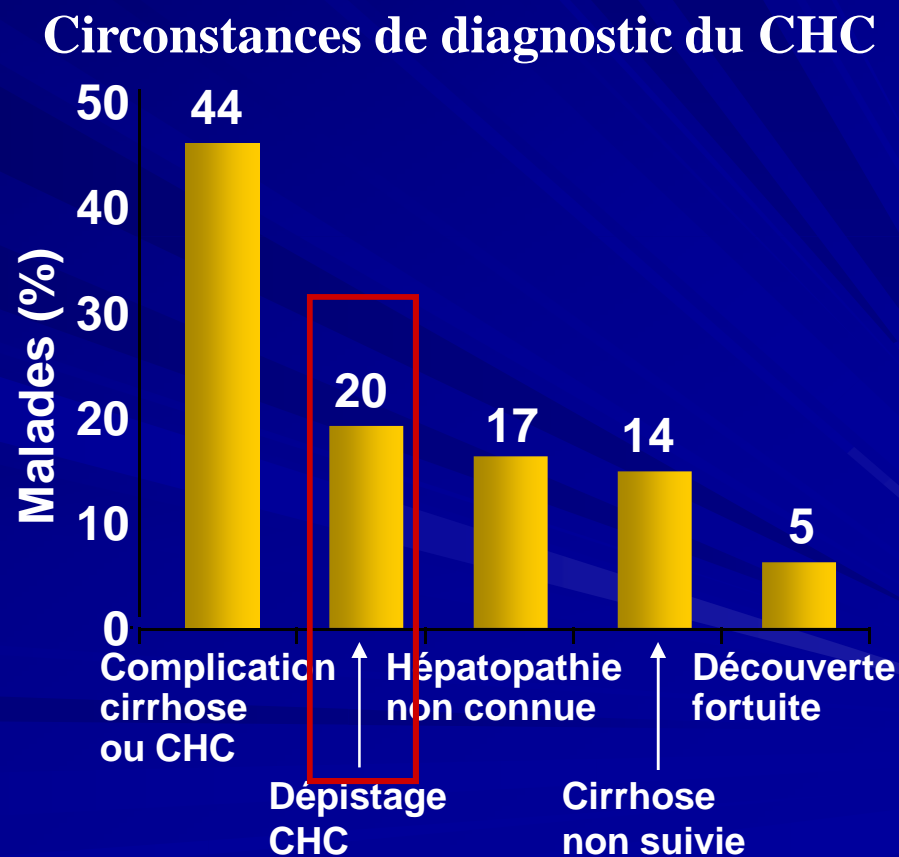
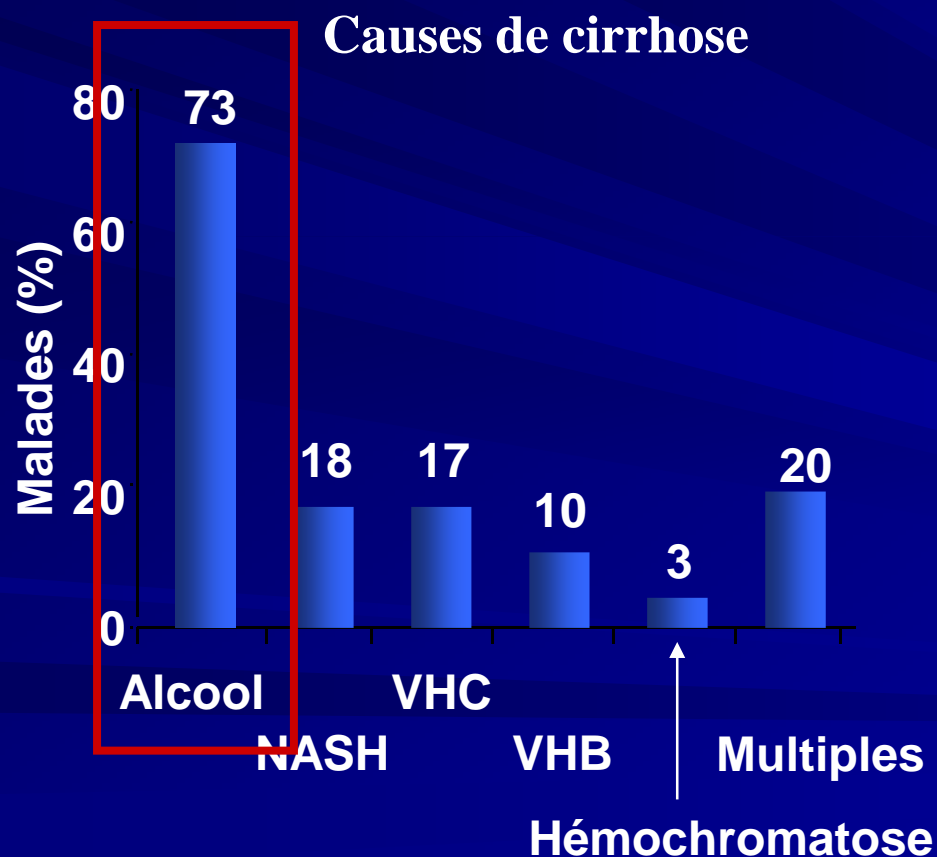


CHC en France : CHANGH (1)

Observatoire prospectif national (103 hôpitaux) :

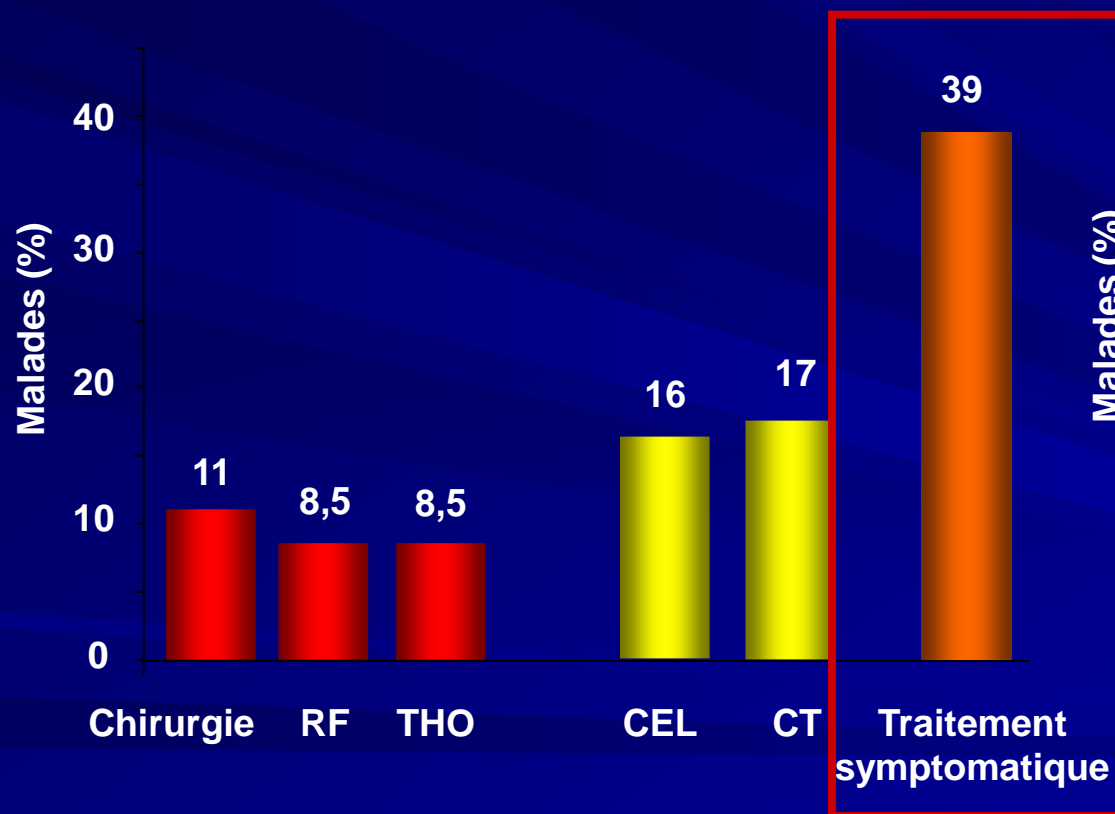
1 287 malades avec CHC (1 026 patients analysés) ; 85 % hommes

Cirrhose : 89 %

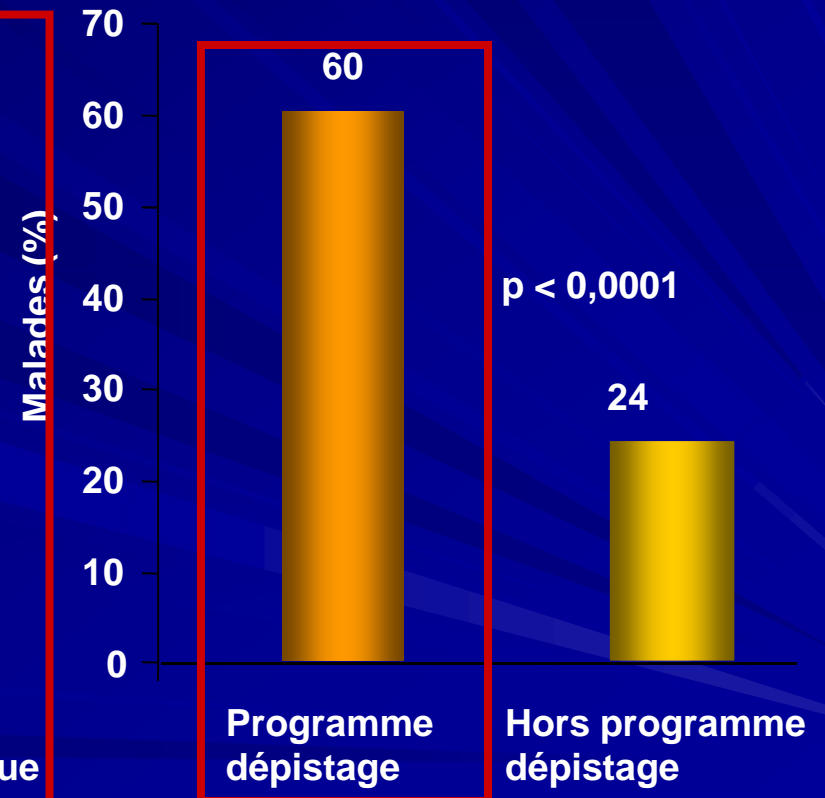


CHC en France : CHANGH (2)

Traitement du CHC



Survie à 1 an*

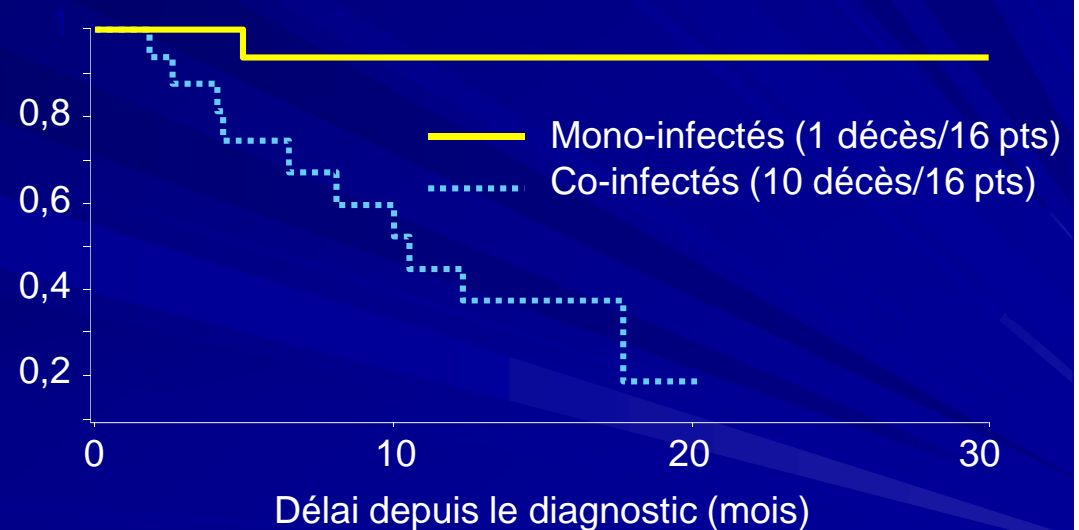


* 481 malades

Le carcinome hépato-cellulaire est plus grave chez le patient co-infecté VIH-VHC (1)

- ANRS CO12 CirVir (cirrhose VHB ou C \pm co-infection VIH ; n = 1 081 ; cirrhose VHC 70 %)
- ANRS C0 13 HepaVIH (co-infection VIH-VHC \pm cirrhose ; n = 1 175 ; cirrhose 25 %)
- Suivi par échographie tous les 6 mois des patients atteints de cirrhose

Survie des patients avec CHC

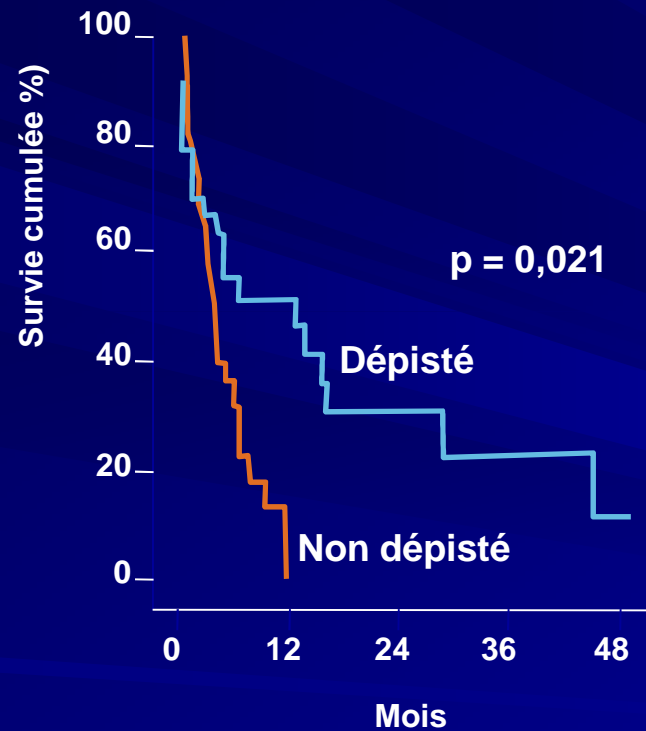


Le CHC chez les patients VIH + :

- survient à un âge plus jeune et est plus grave au diagnostic
- moins accessible au traitement curatif et associé à une moins bonne survie

CHC et VIH : intérêt du dépistage

Étude rétrospective des CHC observés entre 1992 et 2009 (n = 70)



CHC dépisté :

Fonction hépatique meilleure et CHC plus précoce.

Plus souvent accessible à une transplantation

Prospective Risk Assessment for Hepatocellular Carcinoma Development in Patients with Chronic Hepatitis C by Transient Elastography

Ryota Masuzaki,¹ Ryosuke Tateishi,¹ Haruhiko Yoshida,¹ Eriko Goto,¹ Takahisa Sato,¹ Takamasa Ohki,¹ Jun Imamura,¹ Tadashi Goto,¹ Fumihiko Kanai,¹ Naoya Kato,¹ Hitoshi Ikeda,² Shuichiro Shiina,¹ Takao Kawabe,¹ and Masao Omata¹

(HEPATOLOGY 2009;49:1954-1961.)

866 patients japonais HCV

Suivi prospectif pdt 3 ans

Incidence de CHC 9 % (77 CHC en 3 ans)

0.4 % si FS < 10

38 % si FS > 25

Analyse multivariée : Fibroscan, âge, masculin, cirrhose

CHC et Fibroscan

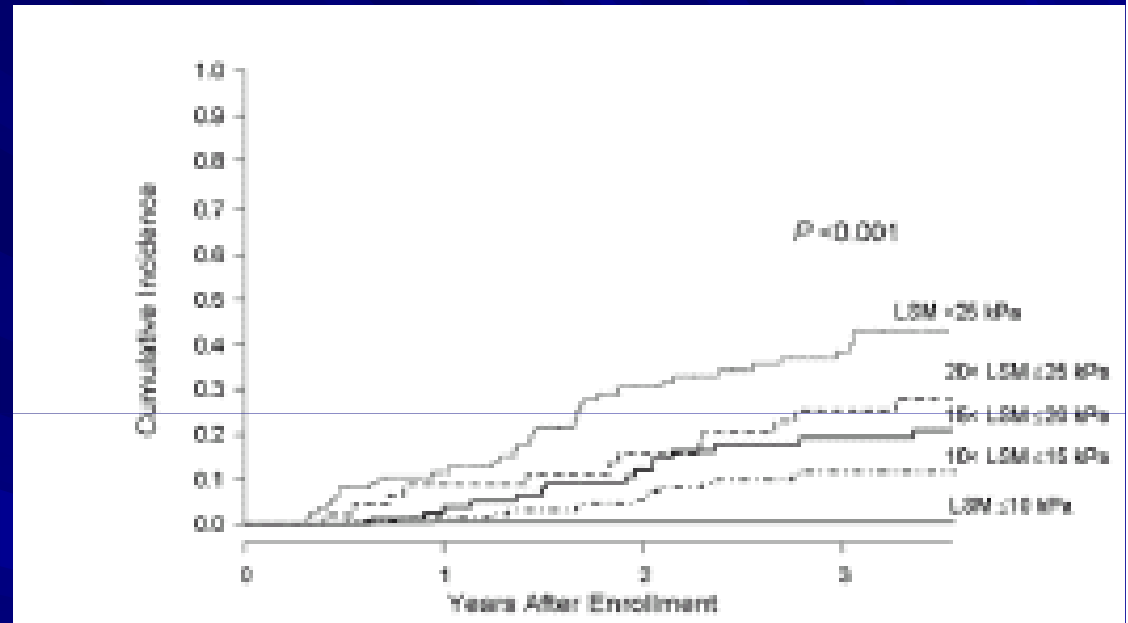
**Relation entre FS et
incidence CHC**

10-15 kPa : RR = 16.7

15-20 kPa : RR = 20

20-25 kPa : RR = 25.6

> 25 kPa : RR = 45.5



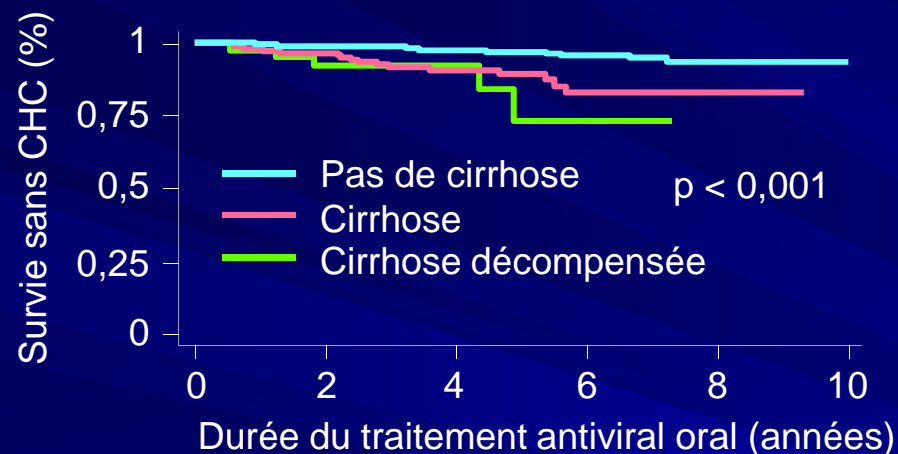
Limites :

- une seule mesure basale
- pas d'histologie
- patients traités par IFN (20 %)

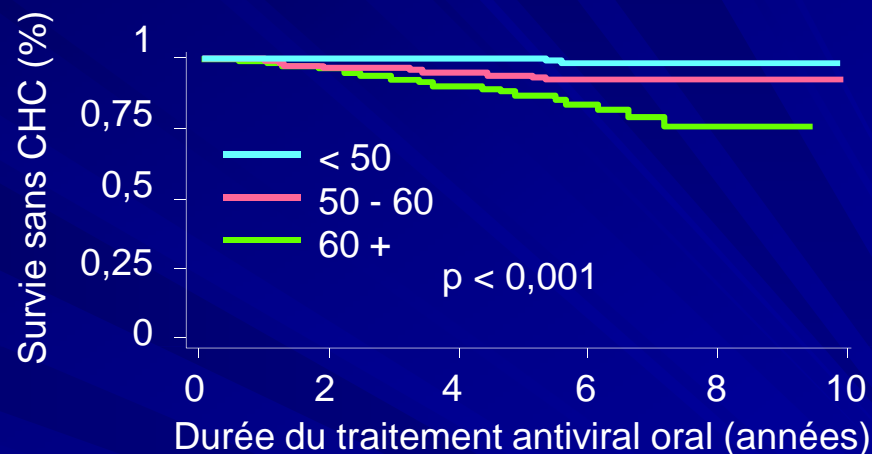
Risque de CHC au cours de l'hépatite chronique B

traités *per os* depuis au moins 1 an (lamivudine)

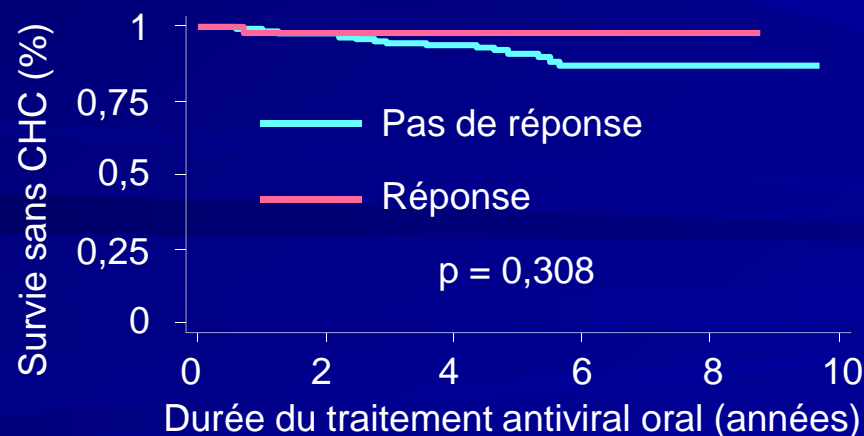
Risque cumulé de CHC en fonction de la sévérité de la maladie



Risque cumulé de CHC en fonction de l'âge



Risque cumulé de CHC en fonction de la réponse virologique chez les cirrhotiques



n = 956

Clearance of Hepatitis B Surface Antigen and Risk of Hepatocellular Carcinoma in a Cohort Chronically Infected with Hepatitis B Virus

Josephine Simonetti,¹ Lisa Bulkow,² Brian J. McMahon,^{1,2} Chriss Homan,¹ Mary Snowball,¹ Susan Negus,¹ James Williams,¹ and Stephen E. Livingston¹

(HEPATOLOGY 2010;51:1531-1537.)

Etude de cohorte (n = 1271), Alaska

Suivi moyen 19 ans

Négativation annuelle Ag Hbs : 0,7 %

Facteur prédictif : âge

Suivi post-négativation Ag Hbs : 9 mois

incidence annuelle CHC 36,8 /100 000 (vs 195 si Ag Hbs +)

n = 6 (4 foie non cirrhotique), en moyenne après 7 ans (2-15 ans)

Nécessité de poursuivre le suivi échographique + AFP

Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma: A Weighty Connection

Brad Q. Starley,¹ Christopher J. Calcagno,² and Stephen A. Harrison¹

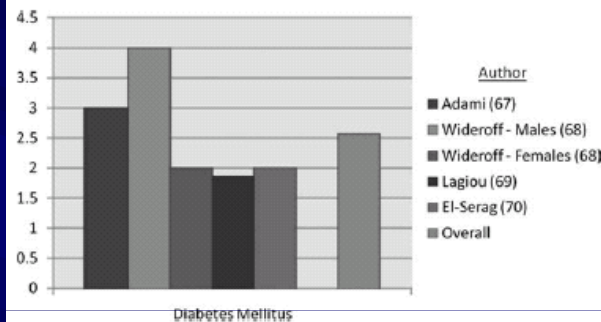


Fig. 3. Relative risk of HCC in diabetes mellitus.

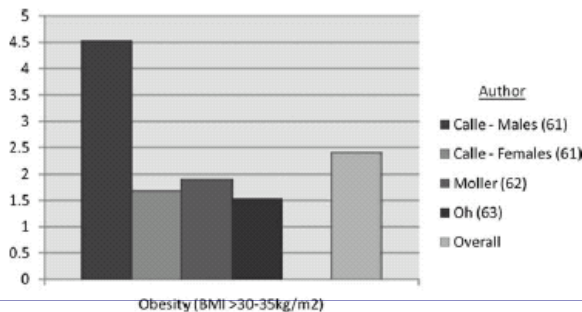


Fig. 2. Relative risk of HCC in obesity.

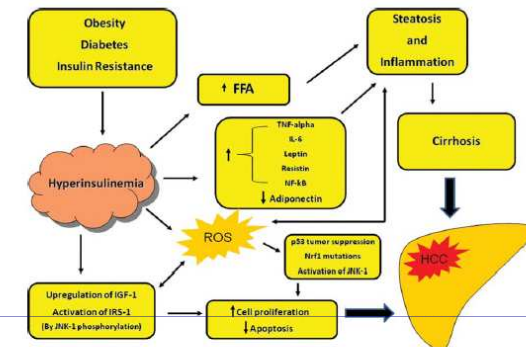


Fig. 4. Proposed pathogenesis of HCC in NASH.

Alimentary Pharmacology & Therapeutics

Systematic review: the association between obesity and hepatocellular carcinoma – epidemiological evidence

D. SAUNDERS*, D. SEIDEL†, M. ALLISON‡ & G. LYRATZOPOULOS†

The Incidence and Risk Factors of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis

Mustafa S. Ascha,¹ Ibrahim A. Hanouneh,² Rocio Lopez,³ Tarek Abu-Rajab Tamimi,¹
Ariel F. Feldstein,¹ and Nizar N. Zein¹

(HEPATOLOGY 2010;51:1972-1978)

Comparaison cirrhose décompensée

VHC (n = 315)

NASH (n = 195)

Suivi semestriel ; suivi médian 3,2 mois

Incidence CHC :

NASH : 12.8 % (2,6 % / an)

VHC : 20,3 % (4 % / an)

Rôle de l'alcool pour CHC / NASH : OR =
3,6

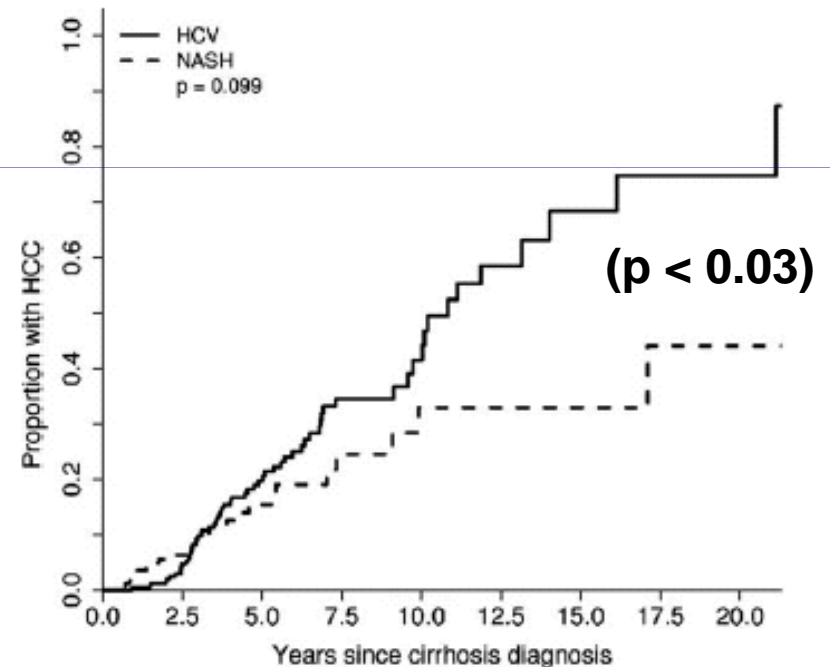


Fig. 1. Annual cumulative incidence of HCC.

Hepatocellular Carcinomas in Patients With Metabolic Syndrome Often Develop Without Significant Liver Fibrosis: A Pathological Analysis

Valérie Paradis,^{1,2} Stéphane Zalinski,³ Emna Chelbi,¹ Nathalie Guedj,^{1,2} Françoise Degos,⁴ Valérie Vilgrain,⁵ Pierre Bedossa,^{1,2} and Jacques Belghiti³

(HEPATOLOGY 2009;49:851-859.)

	NAFLD	Autres causes	Control	p
Effectif	31	81	16	
Taille	8,8±6,0	7,8±6,3	12,8±5,8	0,06
Bilobaire (%)	23	6	12,5	0,03
Différenciation%				
bonne	64,5	28	50	
moyenne	35,5	58	44	0,001
faible	0	14	6	
Fibrose F0-F2	65,5	26	75	0,001
F3-F4	35,5	74	25	

CLINICAL STUDIES

Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease

Valter Donadon¹, Massimiliano Balbi¹, Maria Dal Mas¹, Pietro Casarin¹ and Giorgio Zanette²

Liver International ISSN 1478-3223

Etude retrospective cas-contrôles caucasiens :

CHC n = 610, cirrhoses n = 618, témoins n = 1696

Prévalence diabète type II

cirrhose 23 %, CHC 31 %, témoins 13 % ($p < 0.0001$)

Diabète associé à une augmentation du risque de CHC

CHC vs cirrhose : OR = 1,5 (CI 1,07-1,98, $p = 0,02$)

CHC vs témoins : OR = 2,5 (CI 1,70-3,69, $p = <0,0001$)

Metformine associée avec moindre incidence de CHC

Metformine vs sulphonylurés : OR = 0,15 (CI 0,04-0,5, $p = 0,005$)

Metformine vs insuline : OR = 0,16 (CI 0,06-0,46, $p = 0,0006$)

Statines et CHC

Relation obésité et CHC : $RR = 4$ (Calle NEJM 2003)

Action statines

inhibition cycle cellulaire (Steiffer Eur J Cancer 2005)

Action voies signalisation (raf kinase, P53, mTOR)

Efficacité clinique

- Kawata Br J Cancer 2001
- El Serhag GY 2009 : **OR = 0.63**

Résistance aux chimiothérapies : rôle cholestérol mitochondrial

Statins Are Associated With a Reduced Risk of Hepatocellular Carcinoma in a Large Cohort of Patients With Diabetes

HASHEM B. EL-SERAG,* MICHAEL L. JOHNSON,[‡] CHRISTINE HACHEM,* and ROBERT O. MORGANA*

GASTROENTEROLOGY 2009;136:1601-1608

Etude cas-contrôles,
population masculine diabétique
CHC : n = 1203
sans CHC : n = 5212
OR = 0.63 en faveur de la prise de statines

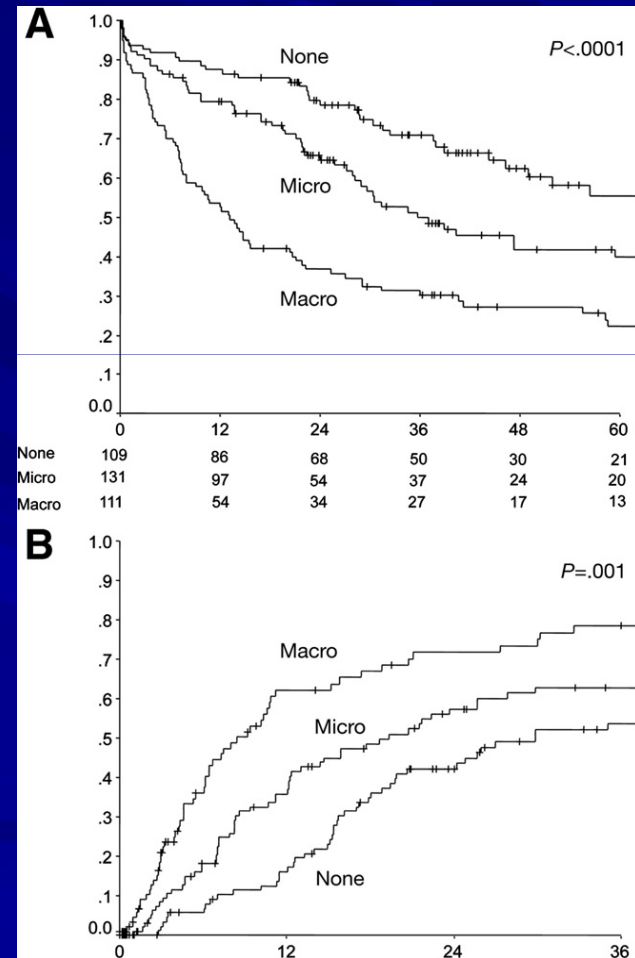
Table 2. Relative Risk for HCC Associated With Use of Any Statin in Cases With HCC and Controls Without HCC: Results of Conditional Logistic Regression Models

Duration of statin prescription filling	OR (95% confidence interval)			
	All patients, unadjusted (1303 cases, 5212 controls)	All patients, adjusted ^a (1303 cases, 5212 controls)	Patients with liver disease, unadjusted (879 cases, 455 controls)	Patients without liver disease, unadjusted (424 cases, 4757 controls)
Any duration	0.46 (0.40–0.52)	0.74 (0.64–0.87)	0.52 (0.37–0.75)	0.63 (0.50–0.78)
Excluding 1 year before index date	0.48 (0.42–0.55)	0.79 (0.67–0.92)	0.48 (0.32–0.71)	0.68 (0.54–0.85)
1–3 prescriptions	0.52 (0.41–0.66)	0.73 (0.56–0.95)	0.62 (0.35–1.1)	0.68 (0.44–1.04)
More than 3 prescriptions	0.44 (0.38–0.51)	0.75 (0.63–0.88)	0.49 (0.33–0.74)	0.62 (0.49–0.78)

Facteurs pronostiques histologiques

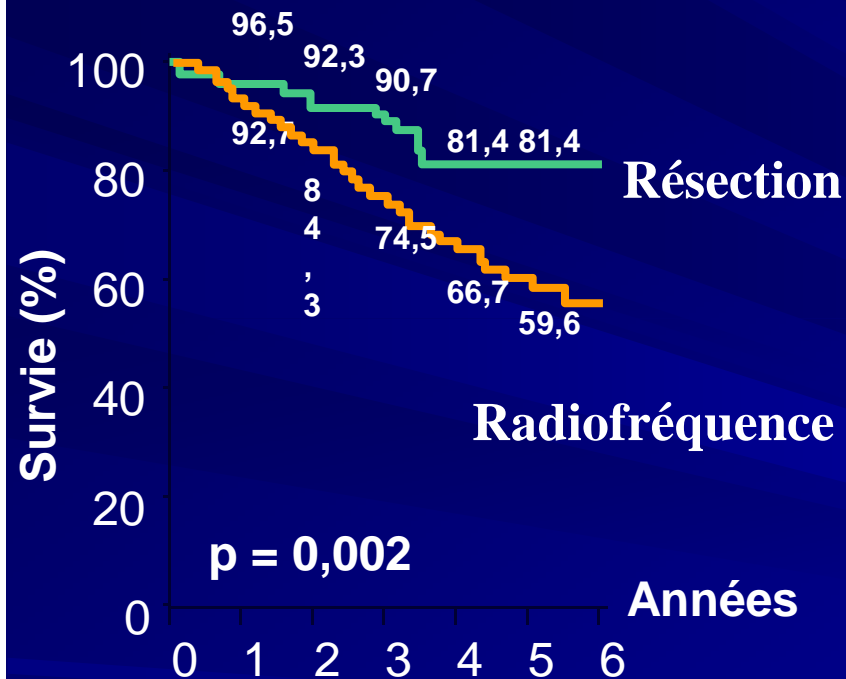
Survie

Récidive

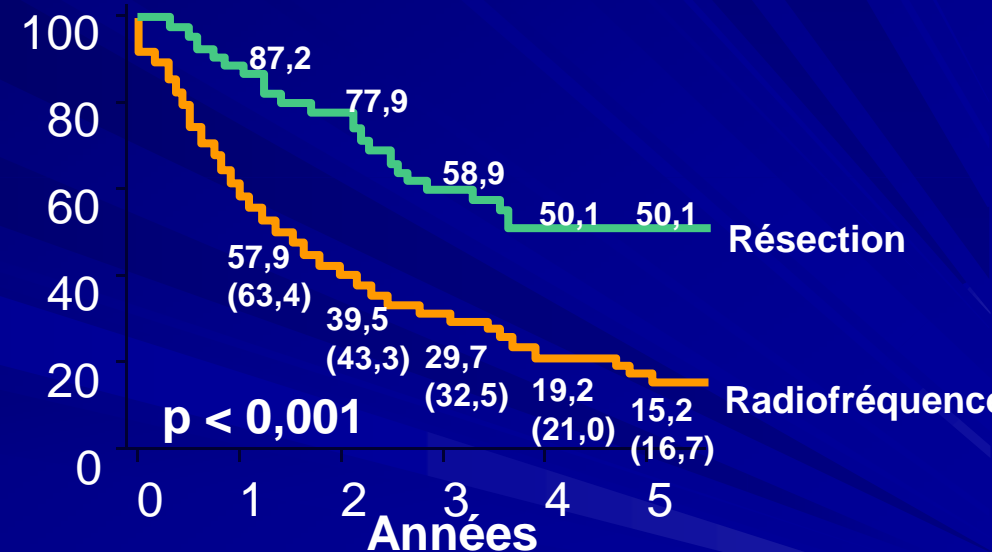


Chirurgie ou radiofréquence pour les petits CHC ? (1)

541 patients CHC unique < 2 cm
chirurgie (n = 217) ou radiofréquence (n = 324)



Survie globale



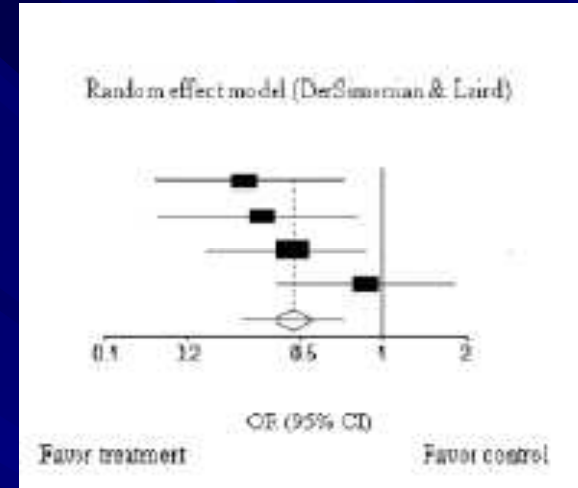
Survie sans récurrence

→ Cette étude prospective favorise la résection plutôt que le radiofréquence dans le traitement des petits CHC

Radiofréquence

RF vs Alcoolisation (Cho HY 2009)

- 4 RCT, n = 652
 - Amélioration survie à 3 ans
- OR = 0,47 (0,34-0,67, p<0,001)**



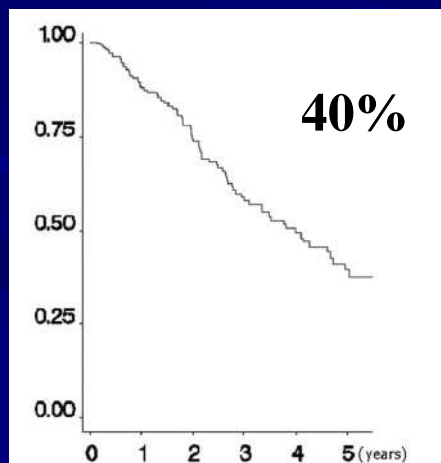
Survie à 5 ans et facteurs pronostiques (N'Kontchou, HY 2009)

235 patients ; 3 nodules max. ≤ 5 cm ; diam. moyen = 29 ± 10 mm

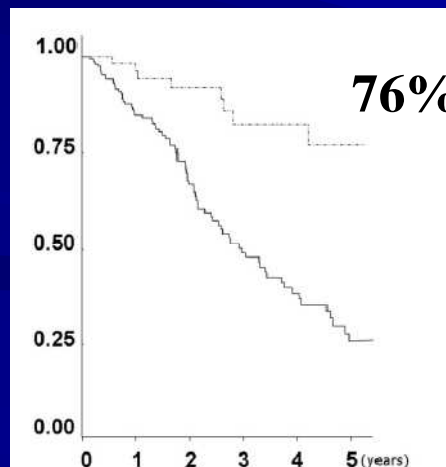
Réponse complète 94%

Facteurs prédictifs survie : TP, AFP

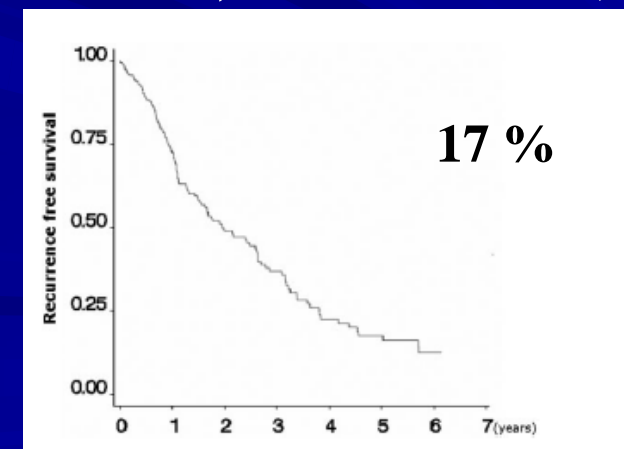
Complications majeures : 0,9 % (3 dont 1 décès, 1 dissémination)



Survie globale à 5 ans



Survie en fonction BCLC



Absence de récidence

Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma: Long-term Results and Prognostic Factors in 235 Western Patients with Cirrhosis

Gisèle N'Kontchou,¹ Amel Mahamoudi,¹ Mounir Aout,² Nathalie Ganne-Carrié,¹ Véronique Grando,¹
Emmanuelle Coderc,³ Eric Vicaud,² Jean Claude Trinchet,¹ Nicolas Sellier,³ Michel Beaugrand,¹ and Olivier Seror³

(HEPATOLOGY 2009;50:1475-1483.)

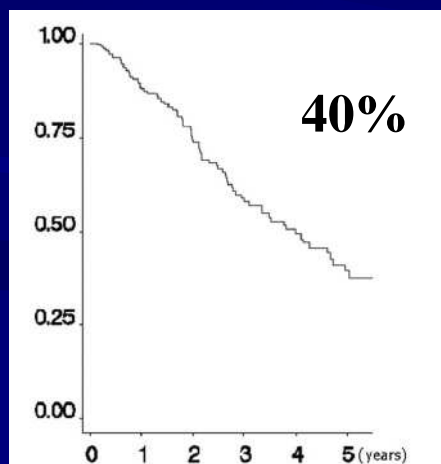
Survie à 5 ans et facteurs pronostiques

235 patients ; 3 nodules max. ≤ 5 cm ; diam. moyen = 29 ± 10 mm

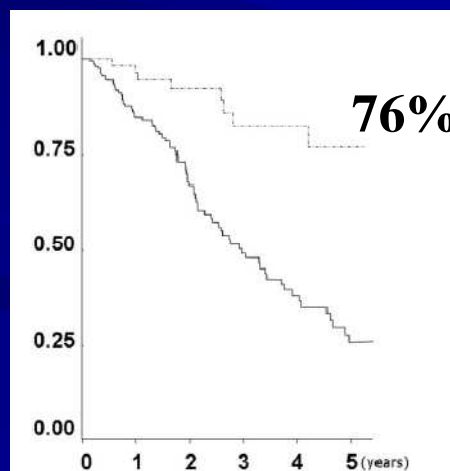
Réponse complète 94%

Facteurs prédictifs survie : TP, AFP

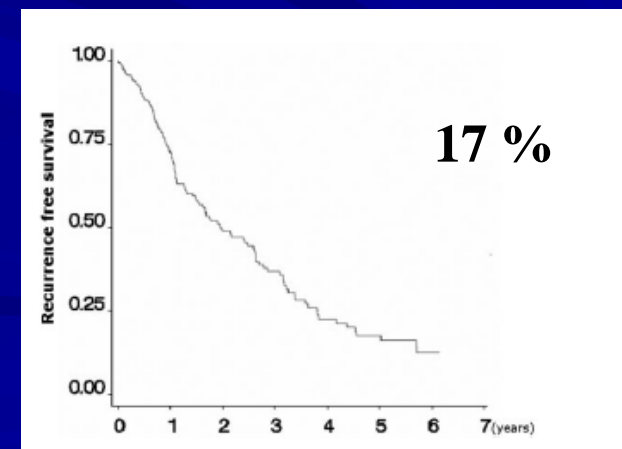
Complications majeures : 0,9 % (3 dont 1 décès, 1 dissémination)



Survie globale à 5 ans



Survie en fonction BCLC



Absence de récidence

Alcoolisation vs radiofréquence du petit CHC : (1)

**Étude italienne, monocentrique, prospective, randomisée
Cirrhose (n = 285 : 145 Child A ; 140 Child B) avec CHC unique
≤ 3cm traités par radiofréquence (RF) ou alcoolisation
(Alc)**

taux de survie et de récurrence à 4 ans

CHC unique (1,1 à 3,0 cm de diamètre ; moyenne : 2,2 cm)

RF : n = 142 vs Alc : n = 143

**14 patients n'ont pas pu avoir de RF et ont eu une
alcoolisation**

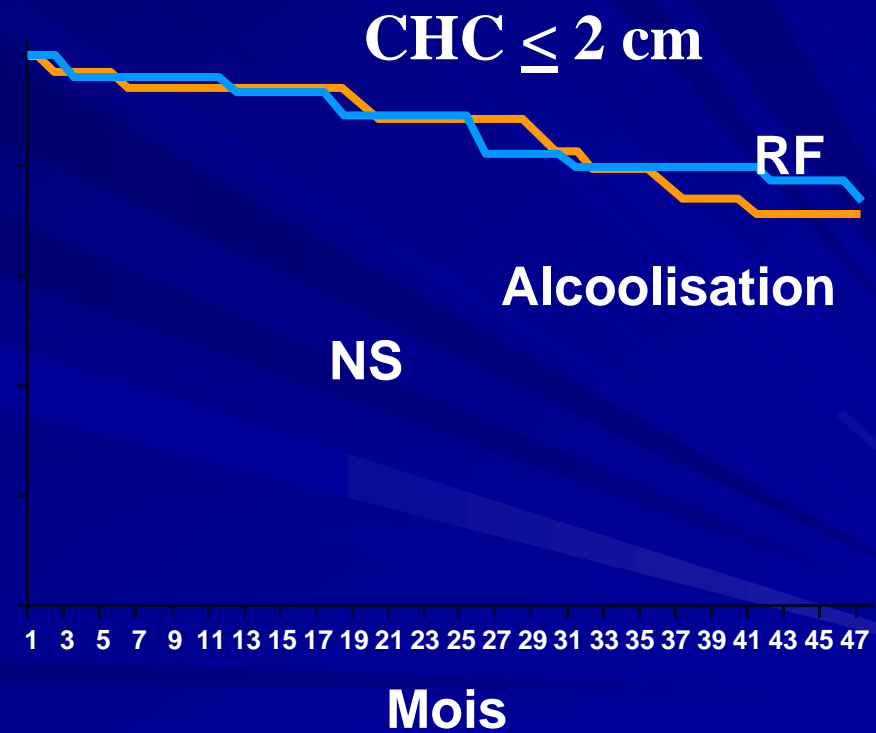
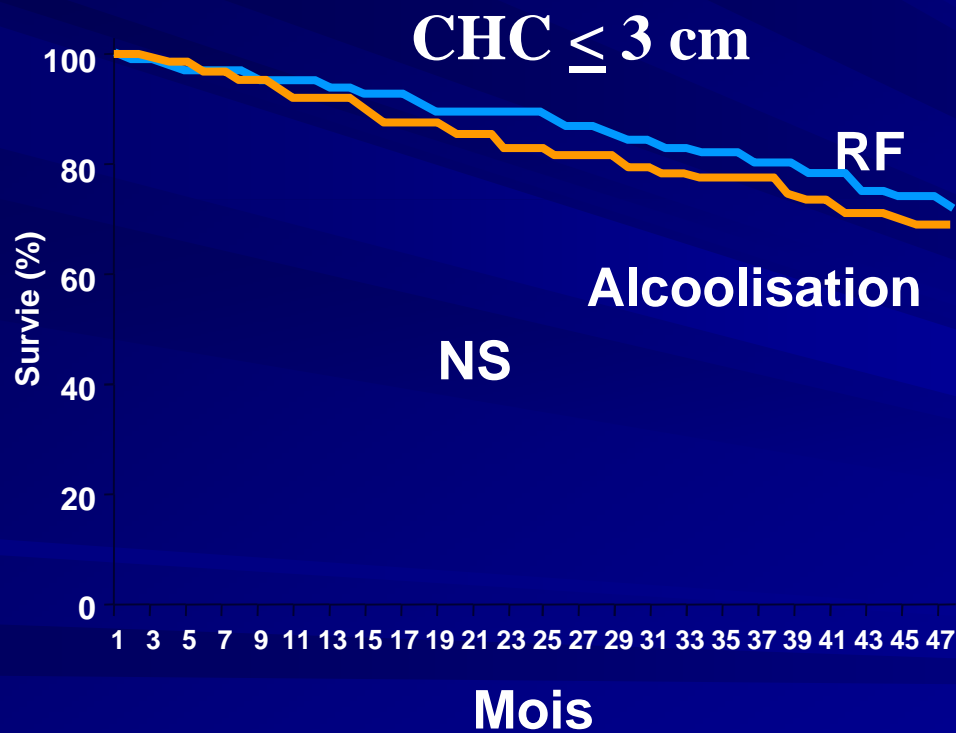
Complications sévères :

RF = 0,9 % versus Alc = 1,9 % (NS)

Taux de récurrence similaire

Alcoolisation ou radiofréquence du petit CHC : (2)

Probabilité de survie à 4 ans



CEL ou CL ?

Okuzaka et al JH 2009

**Etude randomisée, multicentrique
phase III CEL vs CL**

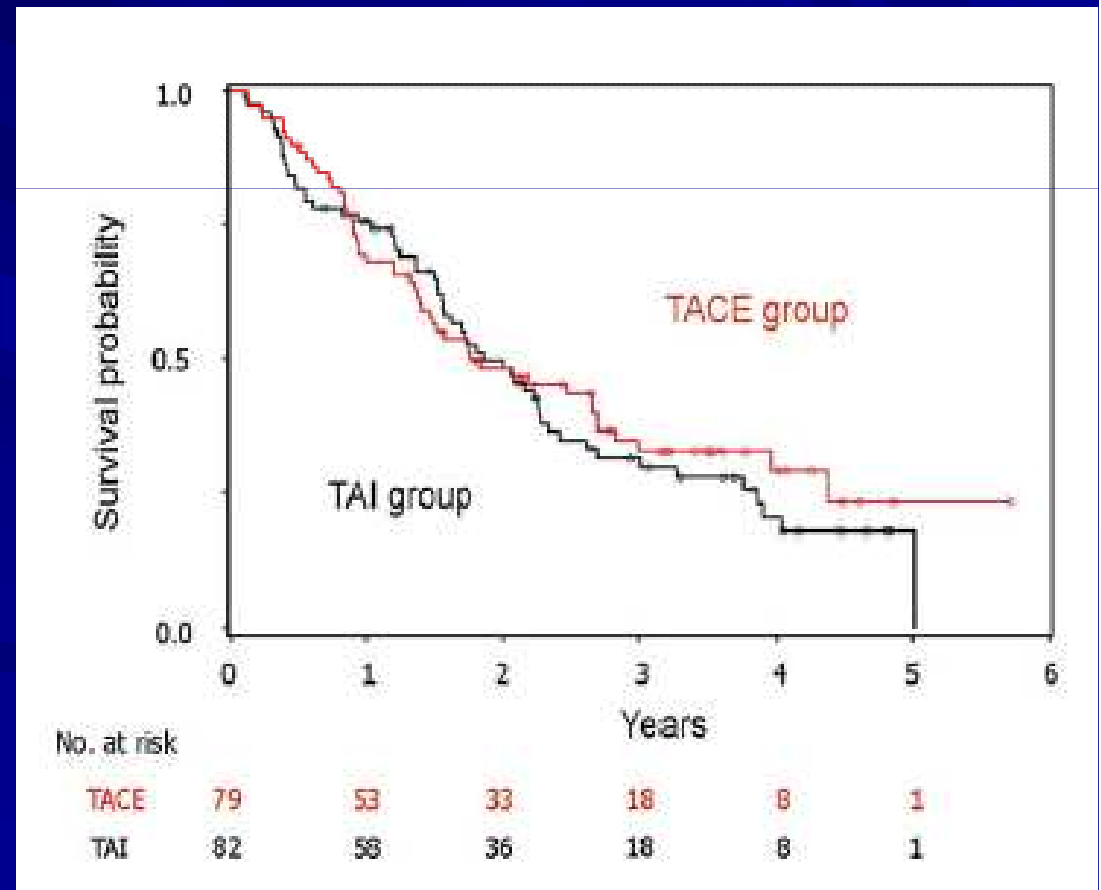
Zinostatine + lipiodol

CEL : n = 79

survie médiane : 646 j

CL : n = 82

survie médiane : 679 j



Chimioembolisation pour CHC chez les sujets âgés

Cohorte monocentrique (2001-2008)

n = 106 patients, VHC (59-78 %)

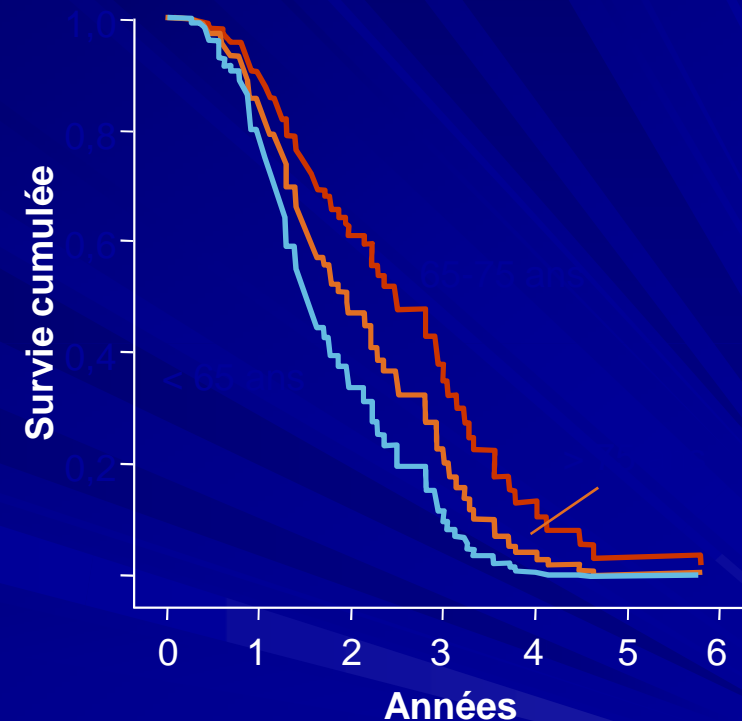
< 65 ans (n = 34), 65-75 ans (n = 45),

> 75 ans (n = 23)

Comparaison entre les groupes d'âge :

- pas de différence pour la survie, même après ajustement sur le stade du CHC
- pas de différence pour les taux de complications

Survie ajustée sur le stade BCLC



Chez les patients de plus de 75 ans, la chimioembolisation a la même efficacité et le même taux de complications que chez les patients plus jeunes à stade BCLC égal

CHC : facteurs prédictifs de survie après CEL (1)

Cohorte prospective de 72 malades avec CHC traités par chimioembolisation lipiodolée (CEL)

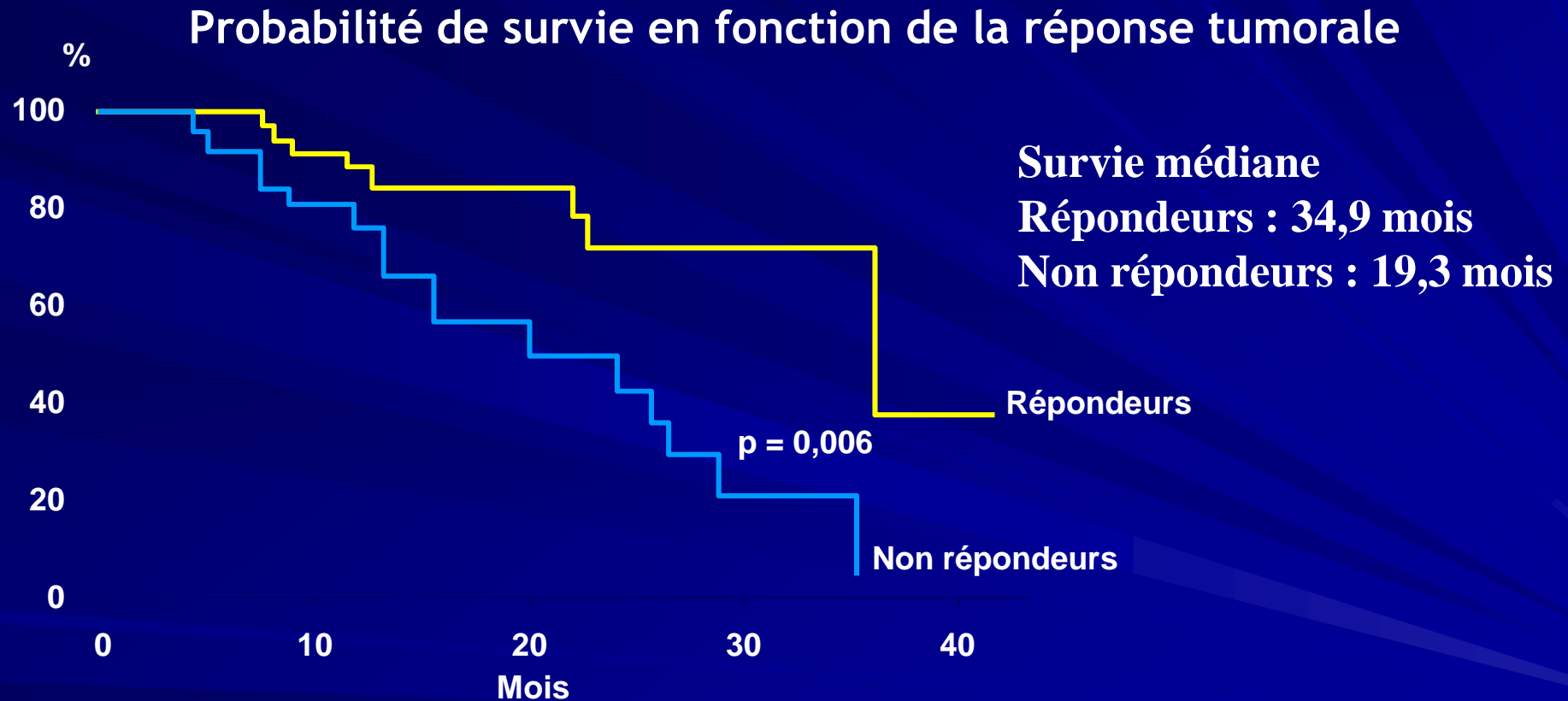
- 49 patients ont reçu un traitement palliatif ; 23 patients un traitement néo-adjuvant (avant RF, TH ou résection)
- Classification BCLC : A = 25 %, B = 38 %, C = 33 %, D = 4 %
- Nombre médian de cures : 1,7 par patient

Survie médiane : 24,8 mois

Facteurs prédictifs indépendants de mortalité en analyse multivariée

Variables	Modèle avec Child-Pugh	p	Classification BCLC	p
Réponse tumorale				
Réponse objective	1		1	
Pas de réponse objective	4,67	0,027	9,94	0,009
AFP ng/ml				
< 20	1		1	
20 à 200	5,46	0,021	4,80	0,027
> 200	5,68	0,015	2,96	0,117

CHC : facteurs prédictifs de survie après CEL (2)



→ L'absence de réponse tumorale après 2 cures de CEL justifie un changement de stratégie thérapeutique

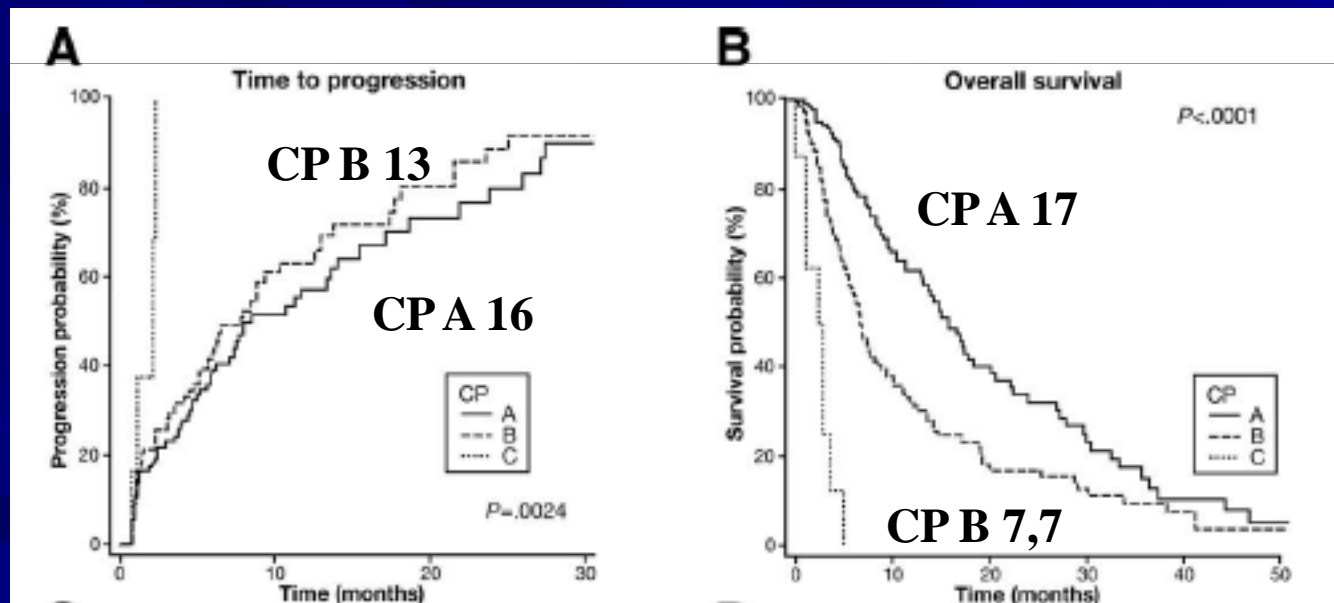
Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma Using Yttrium-90 Microspheres: A Comprehensive Report of Long-term Outcomes

RIAD SALEM,^{*,‡,§} ROBERT J. LEWANDOWSKI,^{*} MARY F. MULCAHY,[‡] AHSUN RIAZ,^{*} ROBERT K. RYU,^{*} SAAD IBRAHIM,^{*} BASSEL ATASSI,^{*} TALIA BAKER,[§] VANESSA GATES,^{*} FRANK H. MILLER,^{*} KENT T. SATO,^{*} ED WANG,[§] RAMONA GUPTA,^{*} AL B. BENSON,[‡] STEVEN B. NEWMAN,[‡] REED A. OMARY,^{*} MICHAEL ABECASSIS,[‡] and LAURA KULIK^{||}

Gastroenterology 2010

291 patients, CP A 45%, CP B 52%, CP C 3%

Taux de réponse : 57 % (complète 23%, partielle 34%)



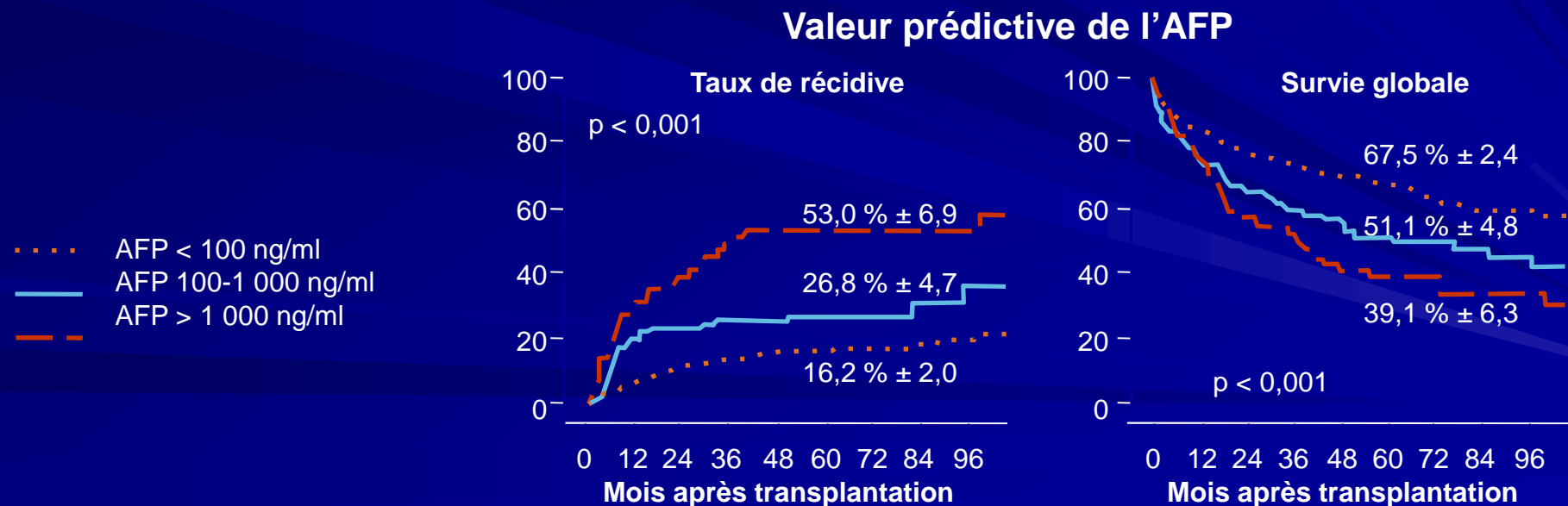
Toxicité : asthénie, douleur, nausées et ictère (19 %)

Transplantation pour CHC : l'AFP aide à mieux sélectionner les patients (1)

Objectif : identifier les patients à faible risque de récurrence parmi les candidats à une transplantation hépatique (TH) pour CHC au-delà des critères de Milan

3 facteurs prédictifs indépendants de récurrence du CHC :

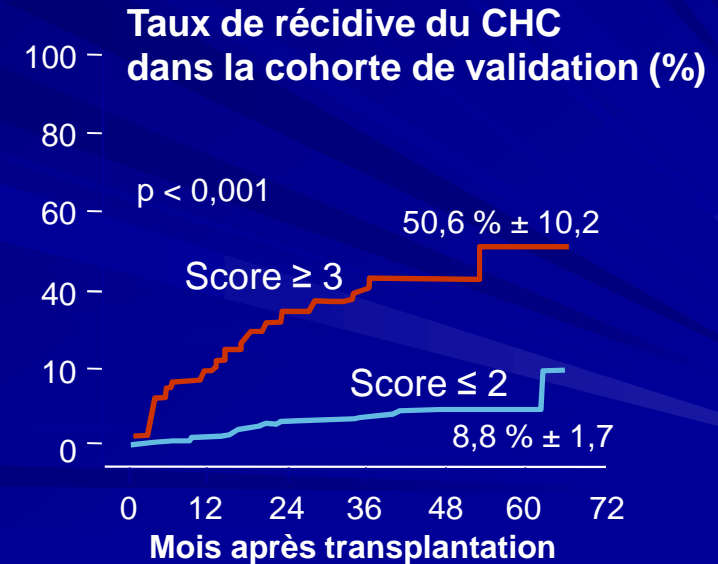
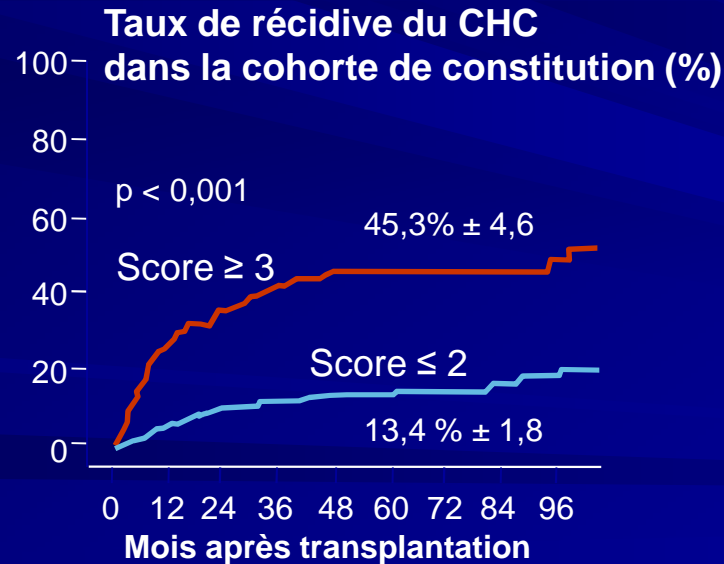
- taille du plus gros nodule
- nombre de nodules
- taux d'AFP pré-TH



Transplantation pour CHC : le taux d'AFP aide à mieux sélectionner les patients

Établissement d'un score pronostique

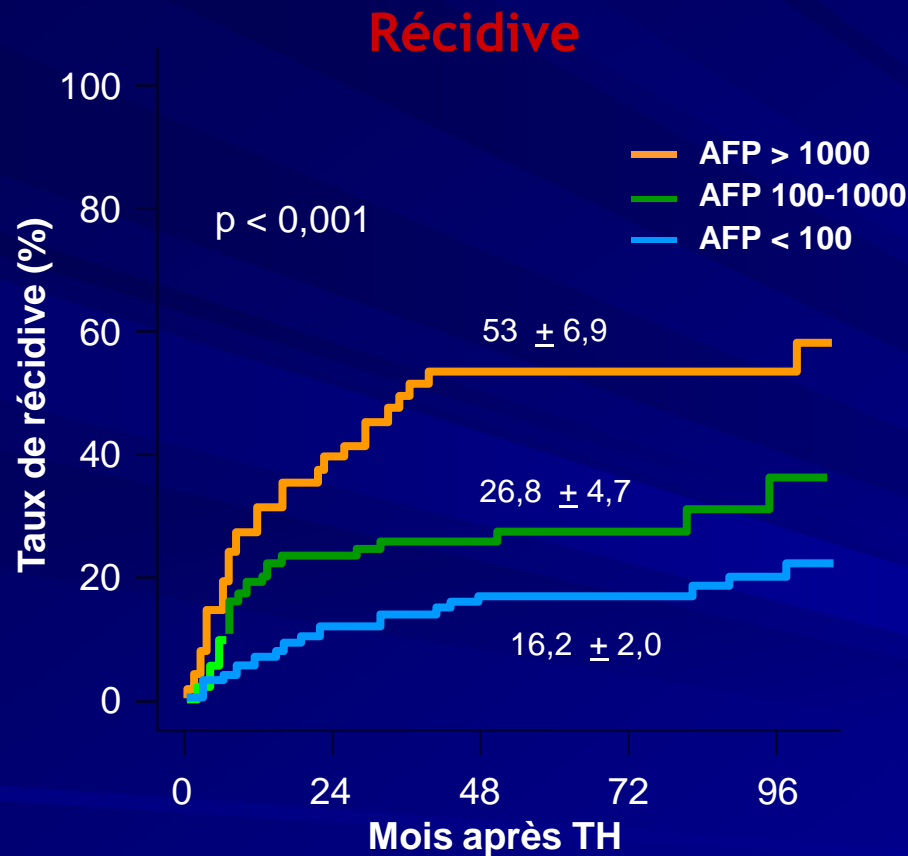
Plus grand diamètre	
≤ 3 cm	0
> 3 et ≤ 6 cm	1
> 6 cm	4
Nombre de nodules	
1 à 3	0
≥ 4	2
Taux d'AFP (ng/ml)	
≤ 100	0
> 100 et ≤ 1 000	2
> 1 000	3



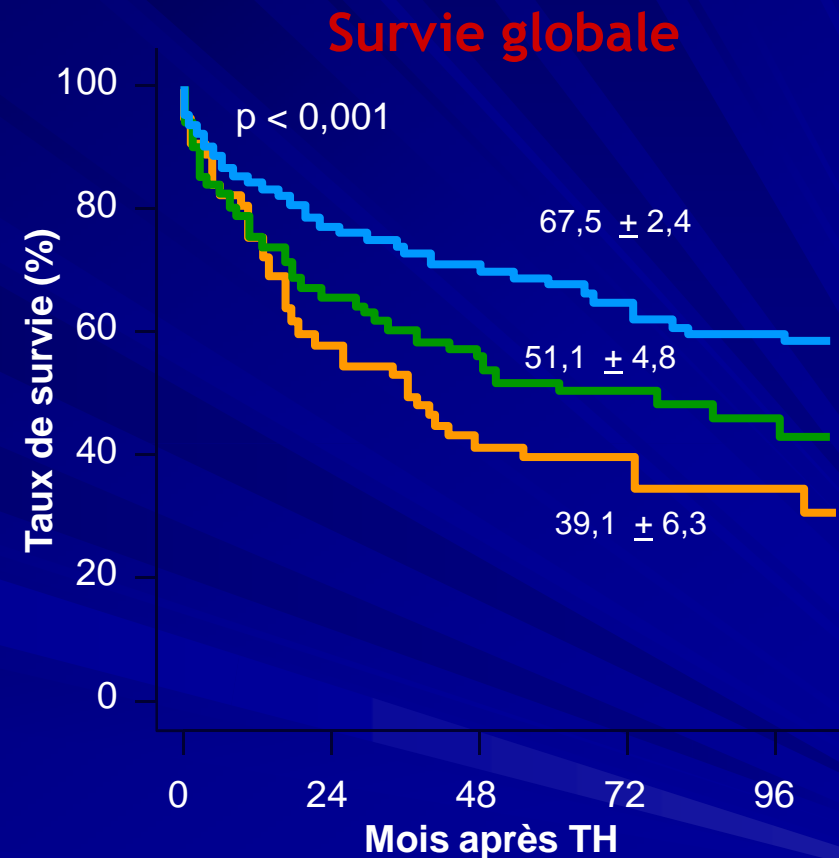
seuil ≤ 2 = sous-groupe de patients à faible risque de récidence du CHC après TH

EASL 2010 - D'après Duvoux C et al., abstract 115, actualisé

Un nouveau modèle de sélection des patients atteints de CHC et candidats à la TH : AFP is back ! (1)



352	310	284	273	236	165	105	59	41
93	72	67	62	48	41	29	17	10
55	38	31	24	22	16	13	11	10



387	325	297	281	253	182	119	62	44
109	81	71	65	61	42	30	18	15
61	46	35	32	24	18	15	11	10

Un nouveau modèle de sélection des patients atteints de CHC et candidats à la TH : AFP is back ! (4)

Corrélation AFP et analyse explant

	AFP 100-1 000		AFP > 1 000	
Variables	OR	p	OR	p
Invasion vasc.	3,12	0,030	3,26	0,053
Différentiation				
- Moyenne	2,32	0,004	1,27	0,59
- Faible	5,92	0,005	11,74	< 0,001
Plus grand diamètre	1,01	0,82	1,27	< 0,001

→ Un nouveau score intégrant l'alpha-fœtoprotéine pré-TH permet la prédiction du risque de récurrence tumorale post-greffe

Excellents résultats de la TH pour CHC après réduction tumorale (*downstaging*) avant TH

- Étude prospective (88 patients) ayant un CHC au-delà des critères de Milan
 - 37 patients : 1 nodule (5,2 - 8 cm de diamètre)
 - 29 patients : 2 nodules (3,2 - 5 cm de diamètre)
 - 22 patients : 3 à 5 nodules (1,5 - 5 cm de diamètre)

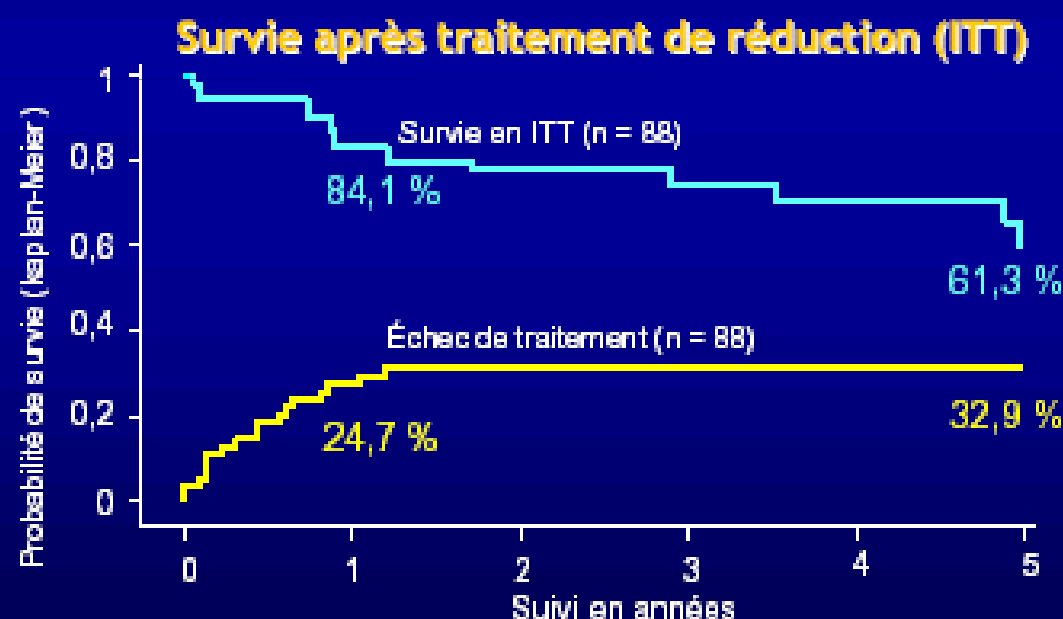
Traitement de réduction tumorale

	Pts	Nombre de Trait*
Chimioembolisation (CE)	31	78
CE + alcoolisation ou RF*	40	133
RF*/laparoscopie	11	11
Résection	6	6

*RF : radiofréquence ; Trait : traitement

Succès : nécrose tumorale complète ou tumeur dans les critères de Milan

Succès : 62 patients (70,5 %)
Transplantés : 50 pts (+ 11 sur liste attente)



Survie post-transplantation (n = 50) : 83,8 % à 5 ans

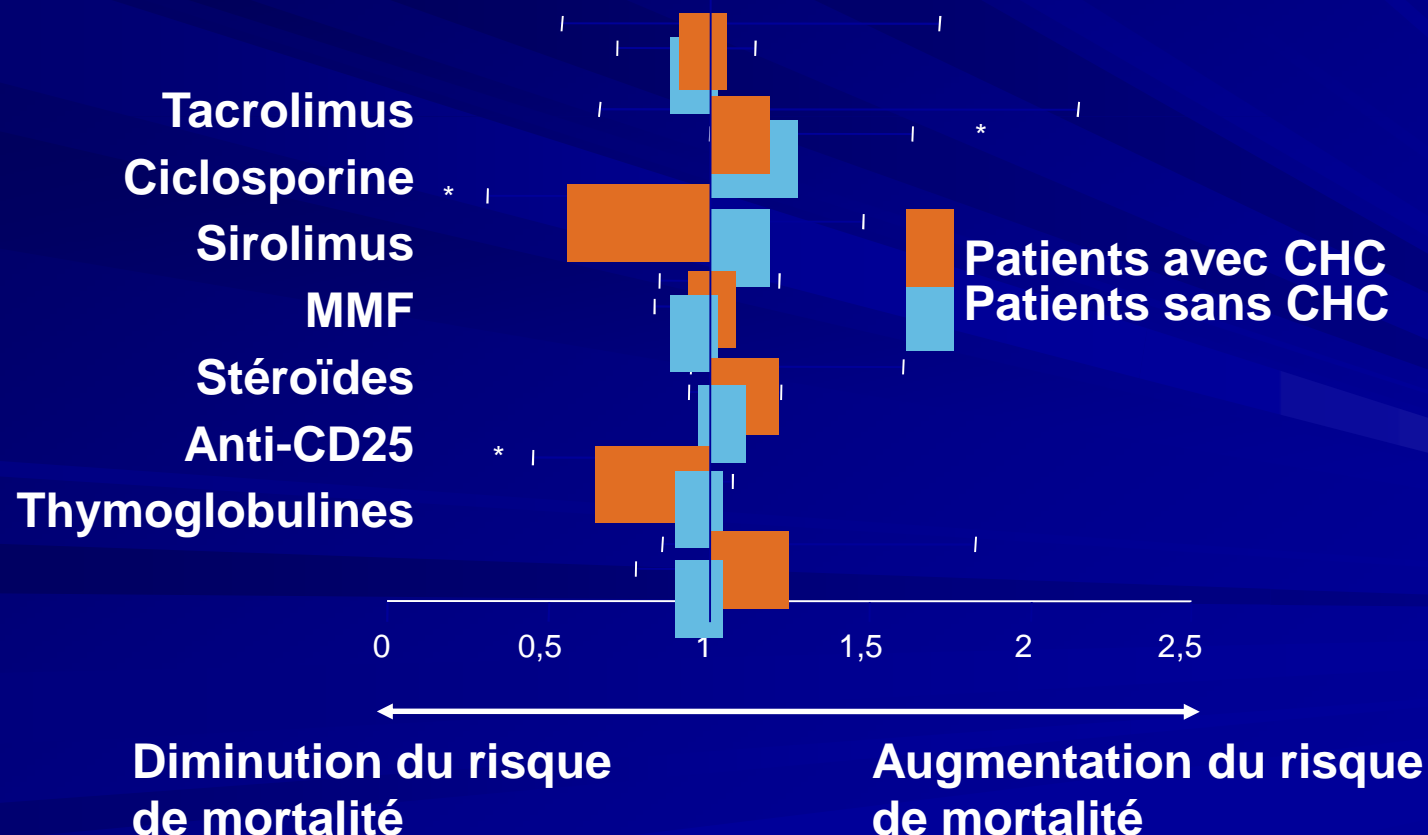
Sirolimus-Based Immunosuppression Is Associated with Increased Survival After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma

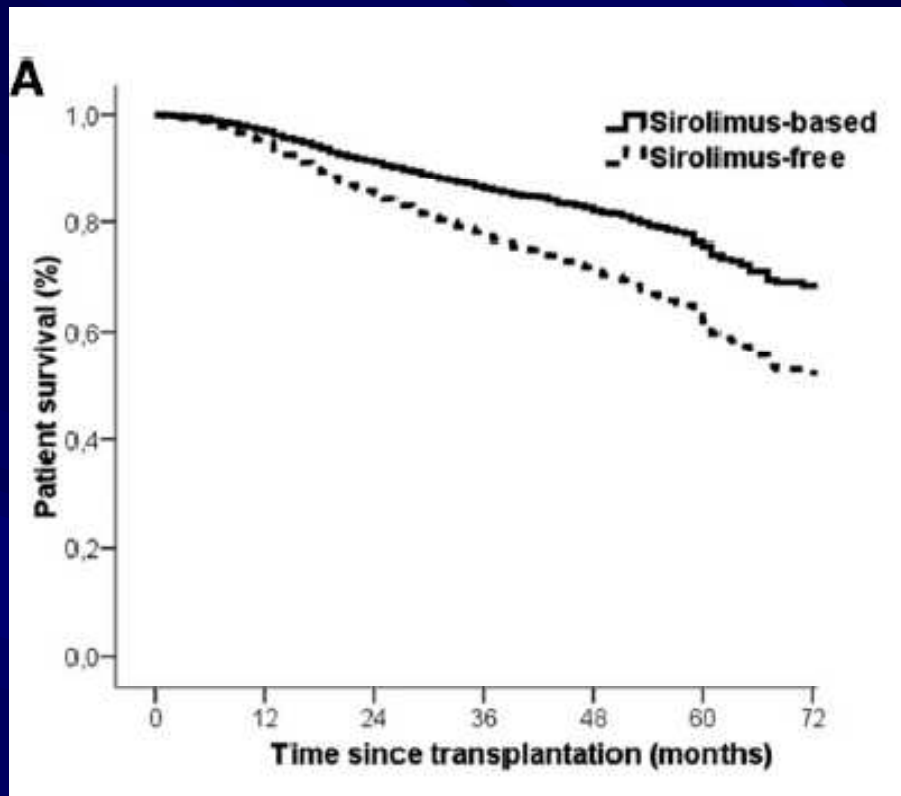
Christian Toso,^{1,2} Shaheed Merani,¹ David L. Bigam,¹ A.M. James Shapiro,¹ and Norman M. Kneteman¹

(HEPATOLOGY 2010;51:1237-1243.)

Étude rétrospective, n = 2 491 CHC et 12167 non CHC

Hazard-ratio (IC₉₅)



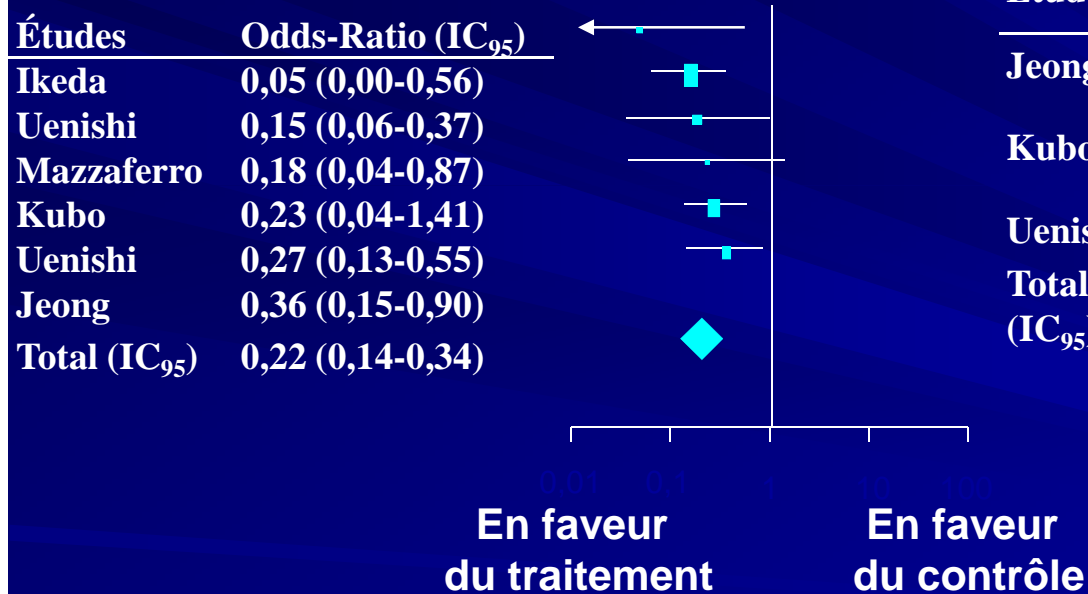


Facteurs associés à la mortalité en analyse multivariée*

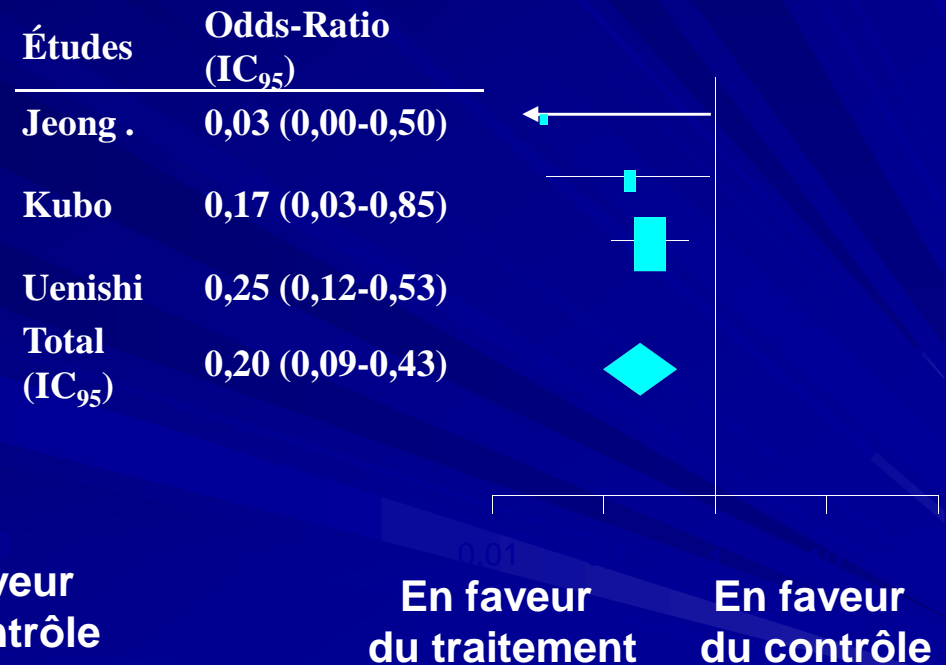
Patients avec CHC	HR	IC ₉₅	p
Sirolimus	0,53	0,31-0,92	$\leq 0,05$
Induction avec anti-CD25	0,64	0,45-0,90	$\leq 0,01$

L'interféron en adjuvant du traitement curatif du CHC ?

6 essais : **récidive** du CHC 5 ans après résection chez les patients VHC+ en fonction du traitement par IFN (n = 199) ou non (n = 536)



3 essais : **survie globale** 5 ans après résection chez les patients VHC+ en fonction du traitement par IFN (n = 107) ou non (n = 319)



Le traitement par IFN diminue le taux de récurrence et augmente la survie à 5 ans

Adjuvant interferon therapy after curative therapy for hepatocellular carcinoma (HCC): A meta-regression approach

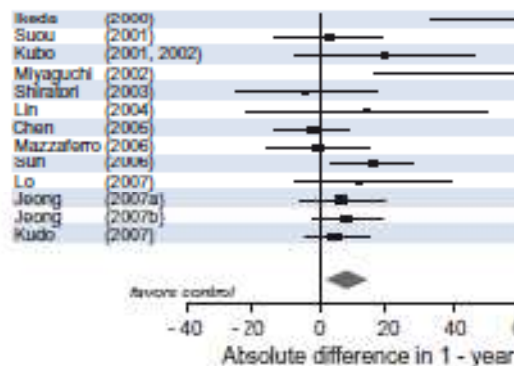
Ying-Chun Shen^{1,2,3,†}, Chiun Hsu^{2,4,5,†}, Li-Tzong Chen⁶, Chia-Chi Cheng^{2,3}, Fu-Chang Hu^{2,3,*}, Ann-Lii Cheng^{1,2,4,5,**}

Journal of Hepatology 2010 vol. 52 | 889–894

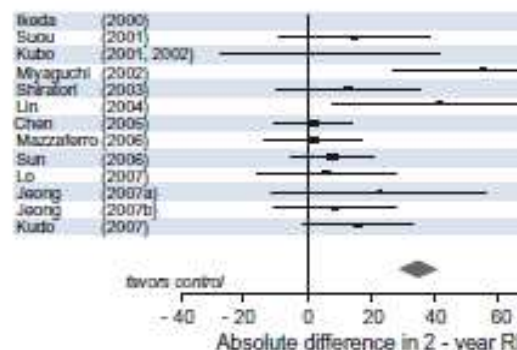
13 études, 4 cohortes, 1180 patients

Survie sans récurrence

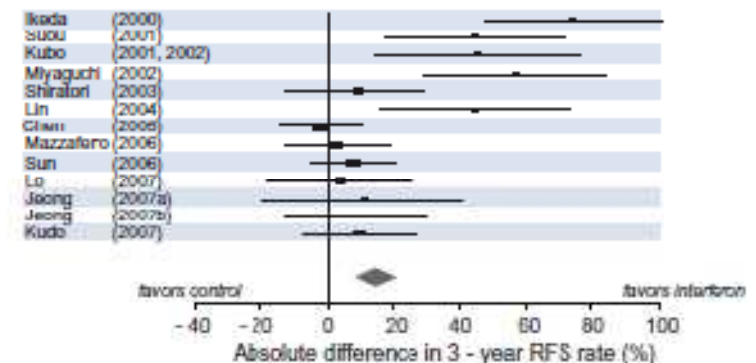
Amélioration par IFN de 8% à 1 an, 35 % à 2 ans et 14 % à 3 ans



Sans récurrence 1 an

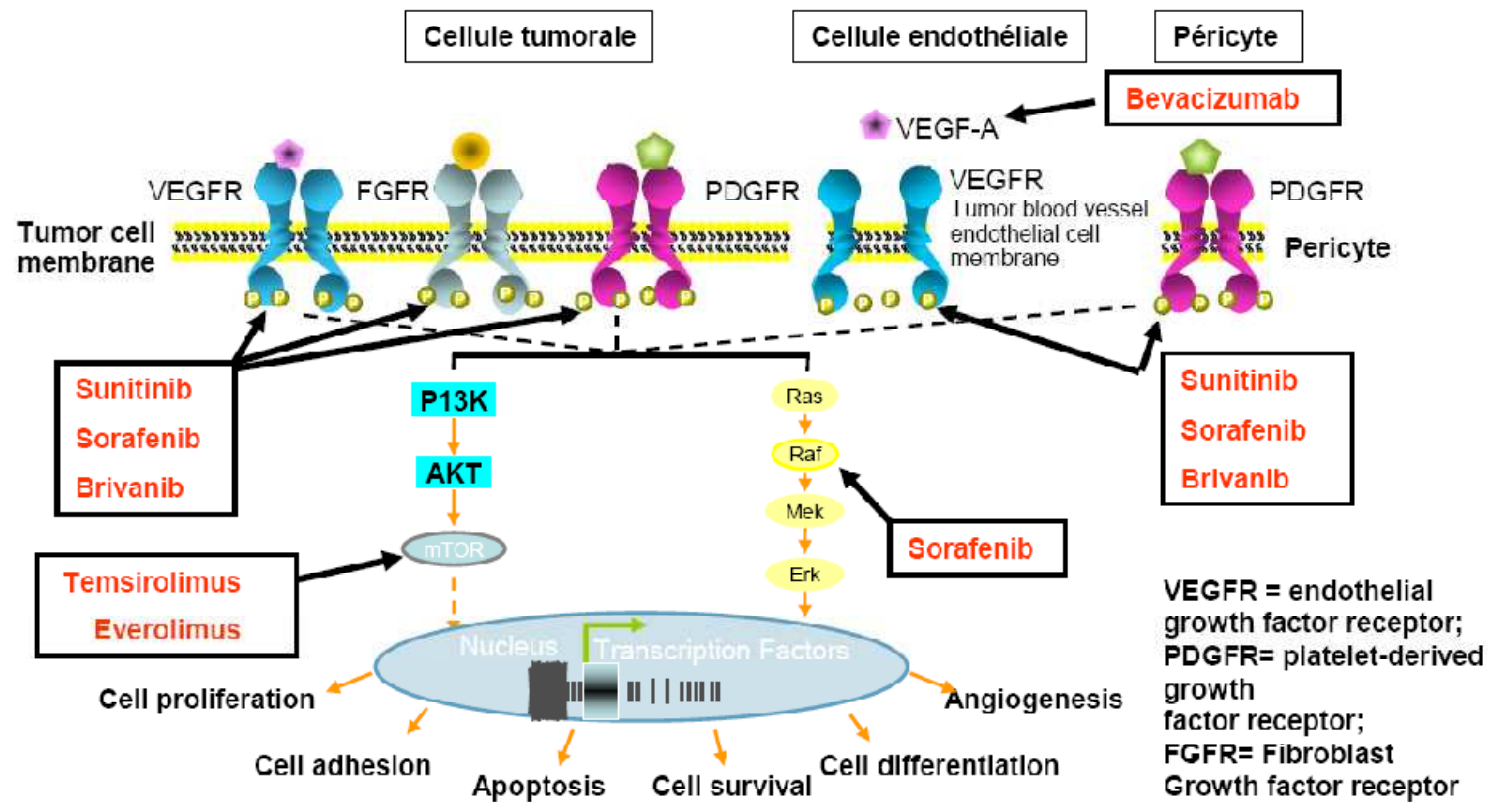


Sans récurrence 2 ans



Sans récurrence 3 ans

Inhibition des différentes voies par les Thérapies ciblées



Rini BI and Small EJ. *J Clin Oncol* 2005;23:1028–1043, adapted with permission;
 Duensing A et al. *Cancer Invest* 2004;22:106–116; Marmor MD et al. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2004;58:903–913.
 Please see full prescribing information.

Le sorafenib en pratique courante : efficacité confirmée mais effets secondaires augmentés

Augmentation du risque d'HTA et de la fatigue (*Iavarone et al.*)

- 38 patients suivis prospectivement (7,8 mois [0-16])
- Effets secondaires : incidence globale 95 %
- Dont : HTA 42 % (SHARP : 5 %)
Fatigue 47 % (SHARP : 22 %)

Augmentation du risque cardiovasculaire (*Reig et al.*)

- 91 patients suivis prospectivement
- Effets secondaires cardiovasculaires (31 patients / 40 évènements)



Le risque d'ischémie et de thrombose apparaît au cours des traitements prolongés (290 jours [37-607])

Association sorafenib + chimio-embolisation :

Étude de faisabilité de l'association sorafenib + chimio-embolisation lipiodolée hypersélective (SOCRATES)

CHC jamais traités, au-delà des critères de Milan,, CP ≤ 8

Temps jusqu'à progression a été estimé à 491 jours (n = 44)

Meilleure réponse observée (n = 31)	Réponse complète	Réponse partielle	Stabilisation	Progression
Critères RECIST	0	2	26	3
Critères EASL	2	15	11	3

Effets secondaires (n = 44) : tous grades = 110 / grade 3 ou 4 = 24
(grade 3 ou 4 : syndrome main-pied = 2 / diarrhée = 3)

AASLD 2009 – Erhard A., Allemagne, Abstract 1675 actualisé

Sorafenib + CEL : résultats préliminaires

CEL stimule l'angiogénèse du CHC (Xiao *World J Gastroenterol* 2009)

**Sorafenib 400 mg X2/j pdt 1 semaine puis sorafenib et CEL
(100 mg de particules chargées doxorubicine)**

N = 11 pts ; cycles de 6 semaines

Toxicité grade 3/4 : 63% (5 / 8)

Toxicité comparable aux essais antérieurs

	Réponse (%)
EASL criteria	
▪ Réponse partielle	45
▪ Stabilité	55

Association chimioembolisation-bevacizumab ?

Etude **monocentrique**, randomisée, contrôlée, en double aveugle

Chimioembolisation (doxorubicine 75 mg/m²) plus placebo ou bevacizumab (5 mg/kg) toutes les 2 semaines pendant 48 semaines

n = 29 ; **CP B = 8/29**

	TACE + Bevazizumab (n = 14)	TACE + Placebo (n = 15)	p
Patients vivants à S52	4 (28 %)	8 (53 %)	-
Hémorragies + évènements vasculaires fatals	5 (36 %)	0	0,017
Infection	4 (29 %)	0	0,0342

Sunitinib

Zhu et al. Cancer J 2009

CHC non résécable (n = 34), phase II, monothérapie, 37.5 mg/j

Survie globale : 9,8 mois ; temps à progression : 4,1 mois

Réponse partielle : 2,9 % ; stabilité : 50 %

Faivre et al Lancet Oncol 2009

CHC non curable (n = 37, 60% métastases), phase II, monothérapie 50 mg (4 semaines et arrêt 2 sem)

Survie globale : 8 mois ; temps à progression : 5,3 mois

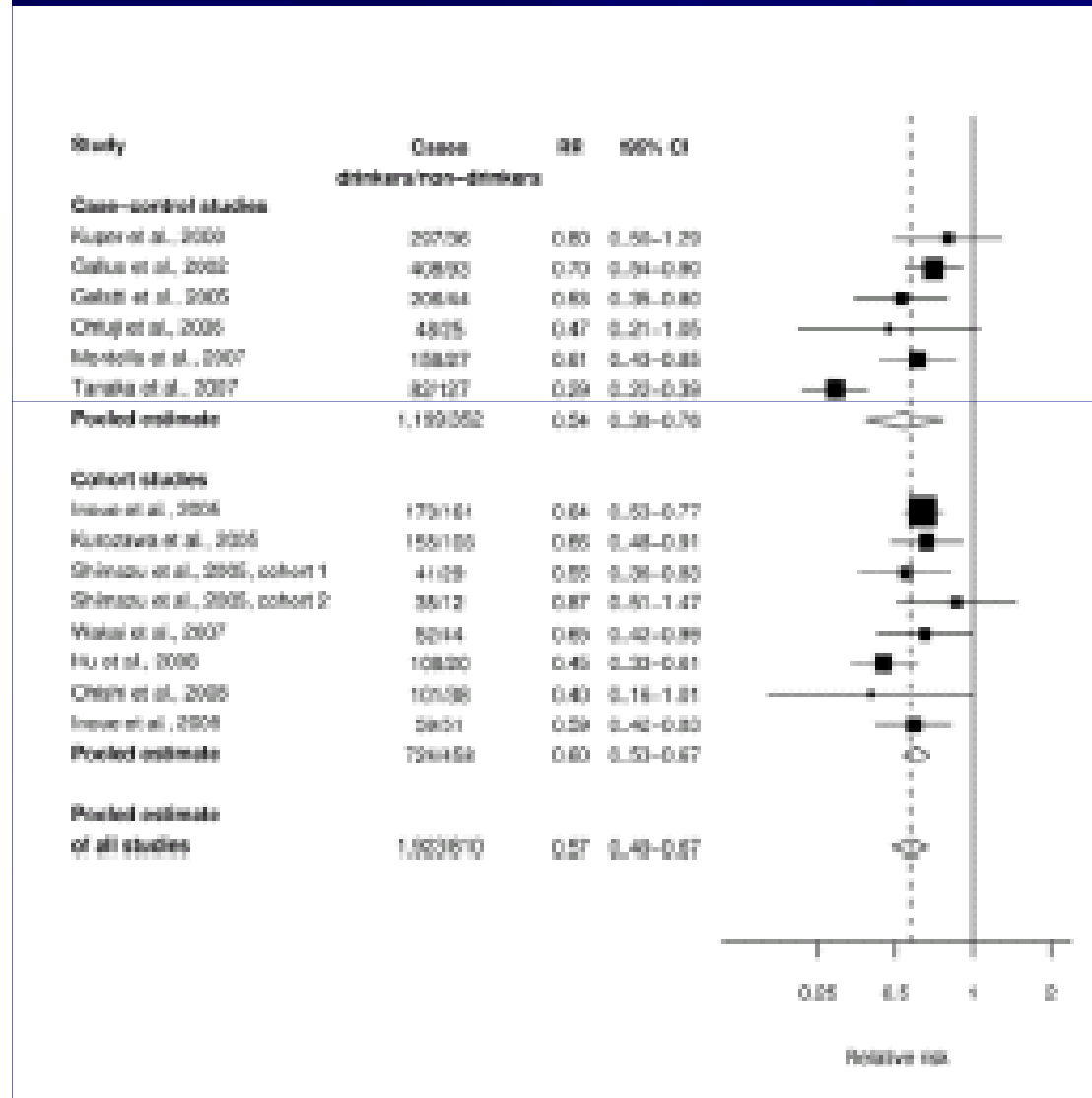
Réponse objective = 2,7 %, stabilité 3 mois : 37%

Toxicité ++ (hématologique), mortalité 11%

EGFR pathway inhibitors		
EGFR	Erlotinib (Tarceva, Roche, Switzerland)	Phase II/III
EGFR	Cetuximab (Erbix, Merck/Schering, Germany)	Phase II
EGFR, HER2	Lapatinib (Tykerb, GlaxoSmithKline, UK)	Phase II
VEGF/VEGFR pathway inhibitors		
VEGF-A	Bevacizumab (Avastin, Roche, Switzerland)	Phase II
VEGFR-2, EGFR	Vandetanib (Zactima, AstraZeneca, UK)	Phase II
VEGFR-1-3 Phase II/III	AZD2171 (Recentin, AstraZeneca, UK)	Phase II
VEGFR-1-3, PDGFR, c-KIT, FLT-3	Sunitinib (Sutent, Pfizer, USA)	Phase II/III
Ras/Raf/MEK pathway inhibitors		
Ras	Lonafarnib (Sarasar, Merck/Schering, USA)	Phase II
Raf-1, VEGFR-2 and -3, PDGFR, c-KIT	Sorafenib (Nexavar, Bayer, Germany)	Approved for advanced HCC Phase II/III in combination
MEK	AZD6244 (AstraZeneca, UK)	Phase II
PI3K/Akt/PTEN pathway inhibitors		
mTOR	Sirolimus (Rapamune, Pfizer, USA)	Phase I/II Phase III liver transplantation
mTOR	Everolimus (Novartis, Switzerland)	Phase I/II
Enhancing apoptosis		
TRAIL-R1	Mapatumumab (Human Genome Science, USA)	Phase I
Proteasome inhibitors		
Proteasomes	Bortezomib (Velcade, Millenium, USA)	Phase I
HDAC inhibitors		
HDAC	LBH589 (Novartis, Switzerland)	Phase I
HDAC	Vorinostat (Zolinza, Merck & Co., USA)	Phase I

CHC et café

Méta-analyse études cas control + cohortes : n = 2733



RR = 0,57 (CI 0,49-0,67)

1 à 2 t/j : RR= 0,69

≥ 3 t/j : RR=0,44

**Rôle de la
methyxanthine caffeine**

Bravy HY 2009

Gressner HY 2009

En synthèse

- **CHC peut survenir avant la cirrhose (NASH, VHB)**
- **Surveiller les patients avec cirrhose**
 - **Echo / 6 mois + AFP même si cirrhose « inactive »**
 - **Discuter des dossiers en RCP : chirurgien, radiologue, HGE, ana path**
 - **Traitements CHC multi-modalités**
 - **Contrôler le syndrome métabolique**
 - **Metformine**
 - **Statines**
 - **Interféron pégylé**
 - **Consommer du café ...sans sucre, ni calva**