

Traitement médical du CHC en 2008?

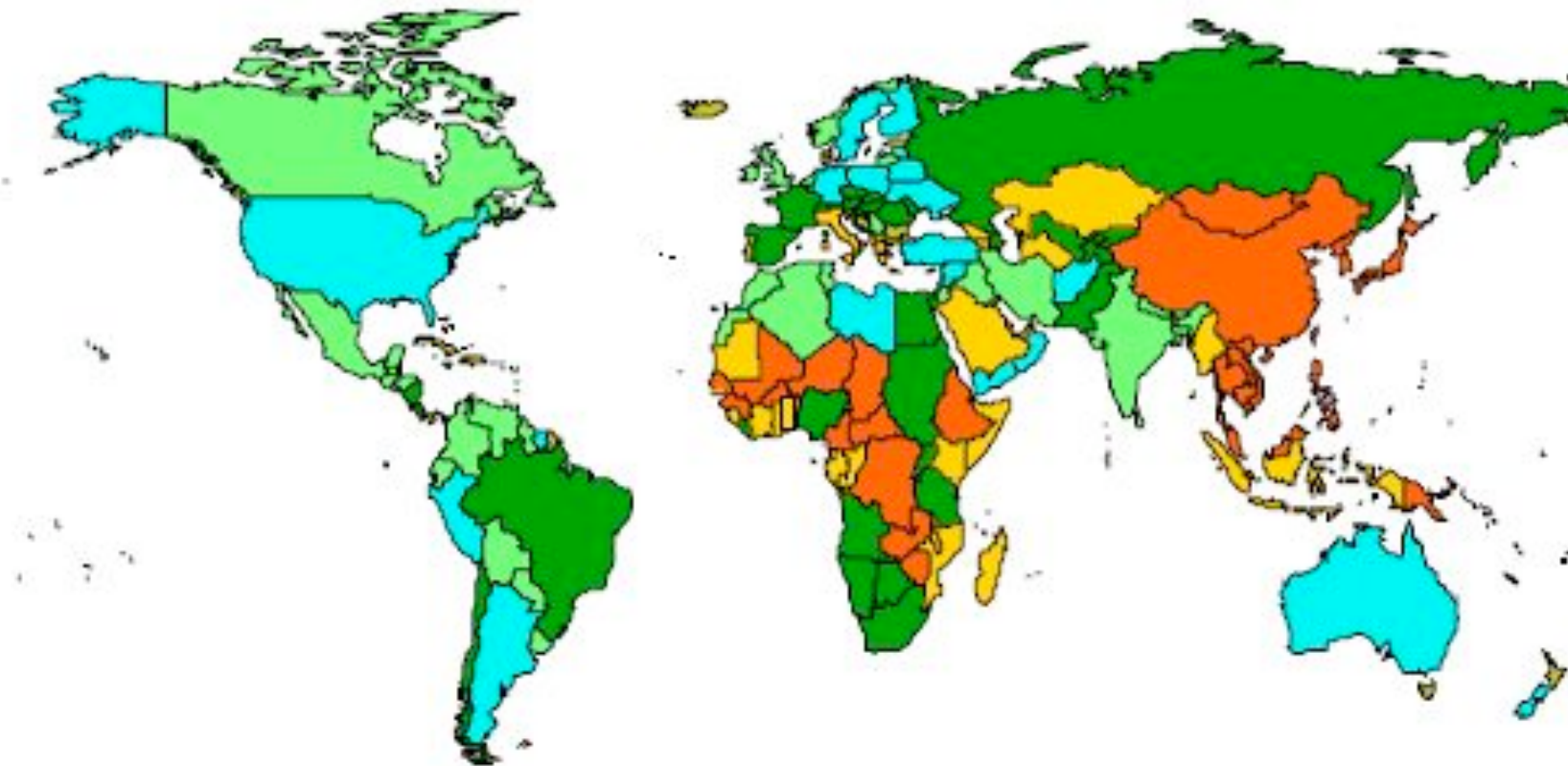
Julien TAIEB, M.D, Ph.D



**Hopital Européen
Georges Pompidou**

Épidémiologie du CHC

- 667,000 new cases in 2005 worldwide!
- Increasing incidence.



 < 3.3  < 5.6  < 9.0  < 15.0  < 98.9

Age-Adjusted Incidence Rates of Liver Cancer per 100,000 (men)

Traitement du CHC

Un challenge permanent !

- Un niveau de preuve bas, peu d'études de phase III
- Des résultats le plus souvent non confirmés
- Une grande hétérogénéité dans les travaux disponibles (population, hépatopathies, modalités thérapeutiques...etc)
- Une grande hétérogénéité dans les pratiques selon les pays et les continents
- Deux maladies : le cancer & l'hépatopathie sous-jacente qui joue directement sur le pronostic et les possibilités de traitement

Place du traitement anti-tumoral médical

- Traitements Curateurs disponibles pour # 20% des patients

- Rechutes après traitement curateurs dans 25% (THO) à 100% (DP) des cas dans les 5 ans

⇒ **Besoin Urgent de traitements palliatifs efficaces pour les maladies avancées !**

⇒ **Besoin Urgent de traitements (néo)adjuvants pour augmenter le pourcentage de rémission à long terme !**

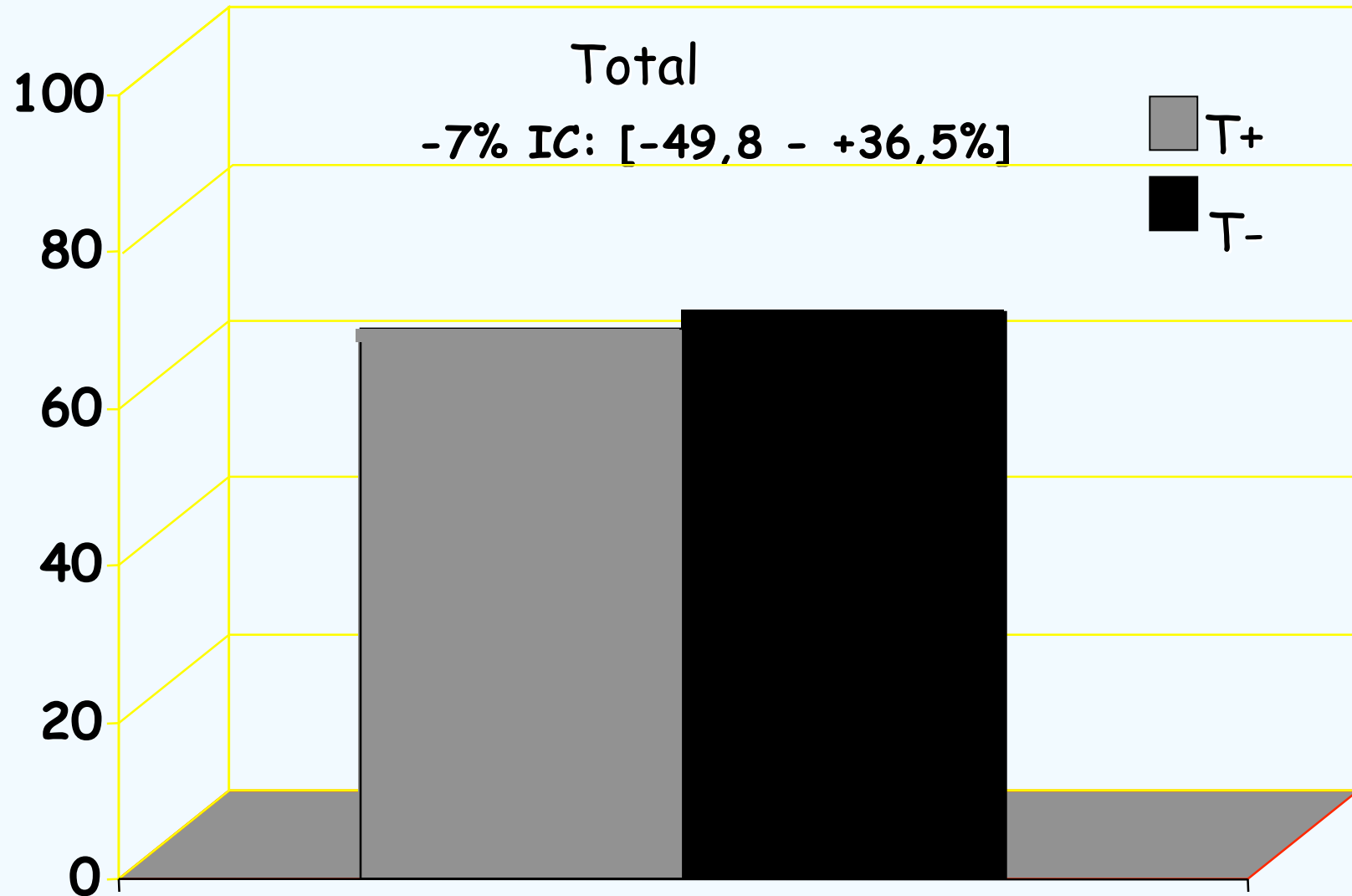
% CHC		Survie à 5 ans	Traitement	
20-30		In situ	90 %	Curatif
		petit (<3cm)	50-70 %	Curatif
10		Limité et non compliqué	30 %	CEL/Nexavar?
40-50		Étendu métastatique	< 10 %	Tt Médical/Nexavar
20		Terminal	0%	BSC

Llovet JM. et al. Lancet 2003 ; 362:1907-17.

Traitements adjuvants du CHC

- **Chimiothérapie/Chimio-embolisation**
- Immunothérapie
- Autres

5FU: SSR à 1 an



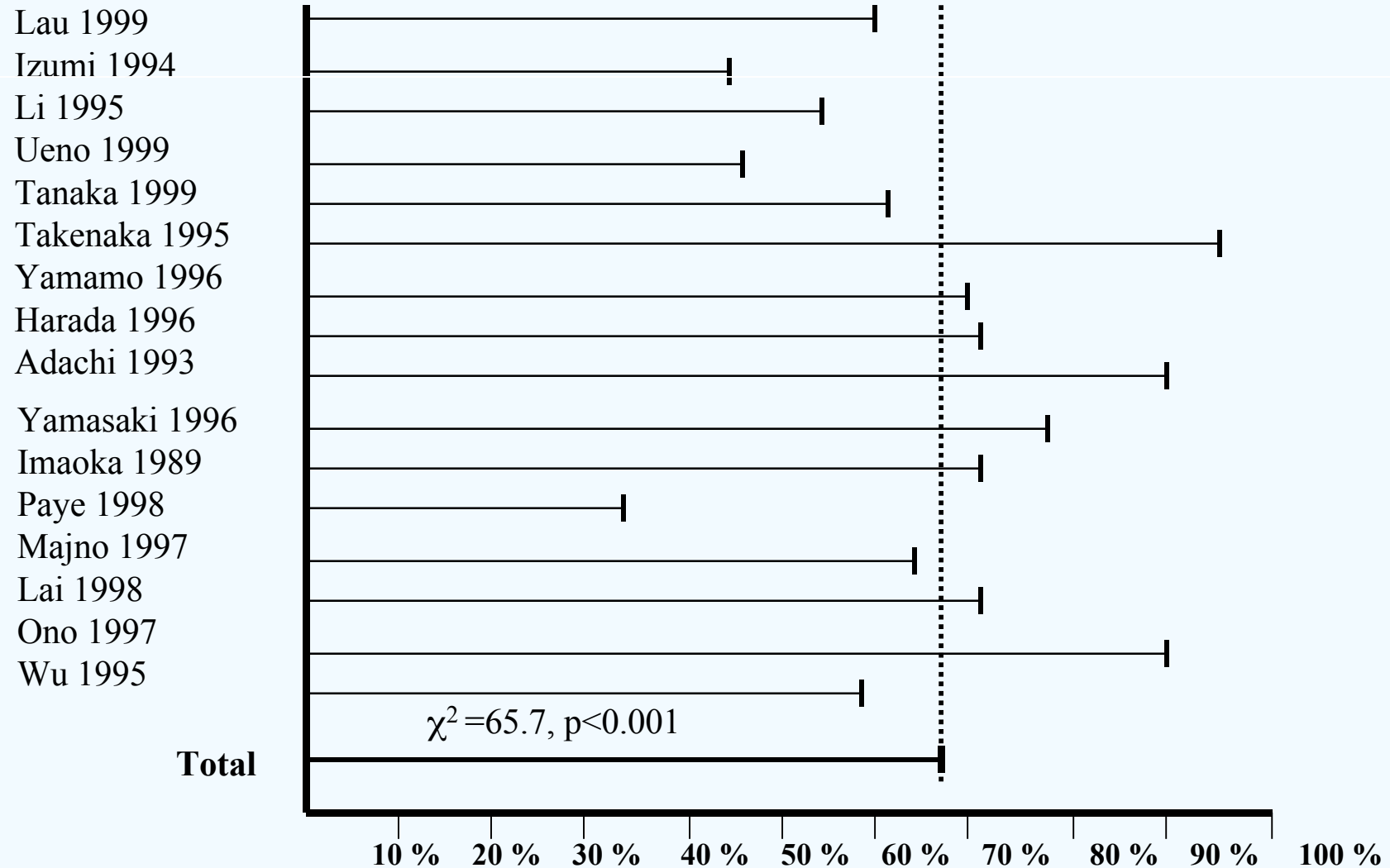
Yamamoto et al. Hepatology 1996 , Hasegawa et al. Hepatology 2006

Adjuvant CHEMOTHERAPY

Author	T+/T-(n)	T+	T-
Izumi 1994	23/27	postop TACE (adm-mtc)	Ø
Li 1995	47/47	postop TACE (dxr-mtc)	Ø
Ueno 1989	10/11	postop TAC (cddp-mtc)	Ø
Kohno 1996	48/40	postop TAC (5fu) + 5FU po	5FU po
Lau 1999	21/22	postop TAC (I131)	Ø
Yamasaki 1996	50/47	preop TACE (adm)	Ø
Wu 1995	24/28	preop TACE (dxr)	Ø
Lygidakis 1996	49/42	pre+postop TACE (chimio-il2-ifng)	Ø
Ono 1997	29/27	postop TAC (epr) + 5FU po	Ø
Lai 1998	30/36	postop TACE (adm) + EPR iv	Ø
Osaka 1989	22/15	preop TAC (adm) + 5FU po	préop CIA
Yamamoto 1996	35/32	postop 5FU po	Ø

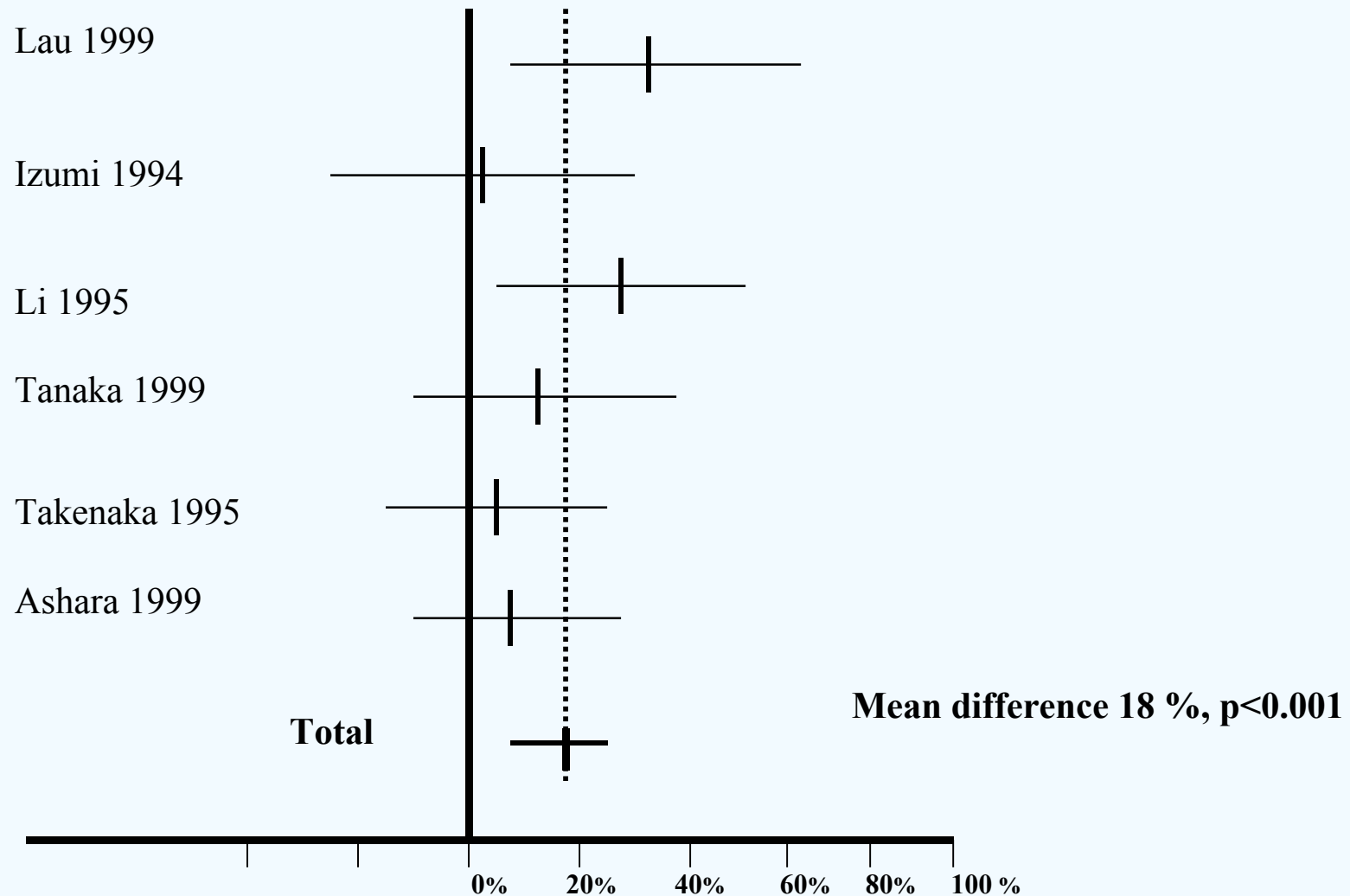
Mathurin P et al. 2003

COMPARISON OF 1 YEAR-CUMULATIVE PROBABILITY OF NO RECURRENCE BETWEEN UNTREATED AND CONTROL GROUPS



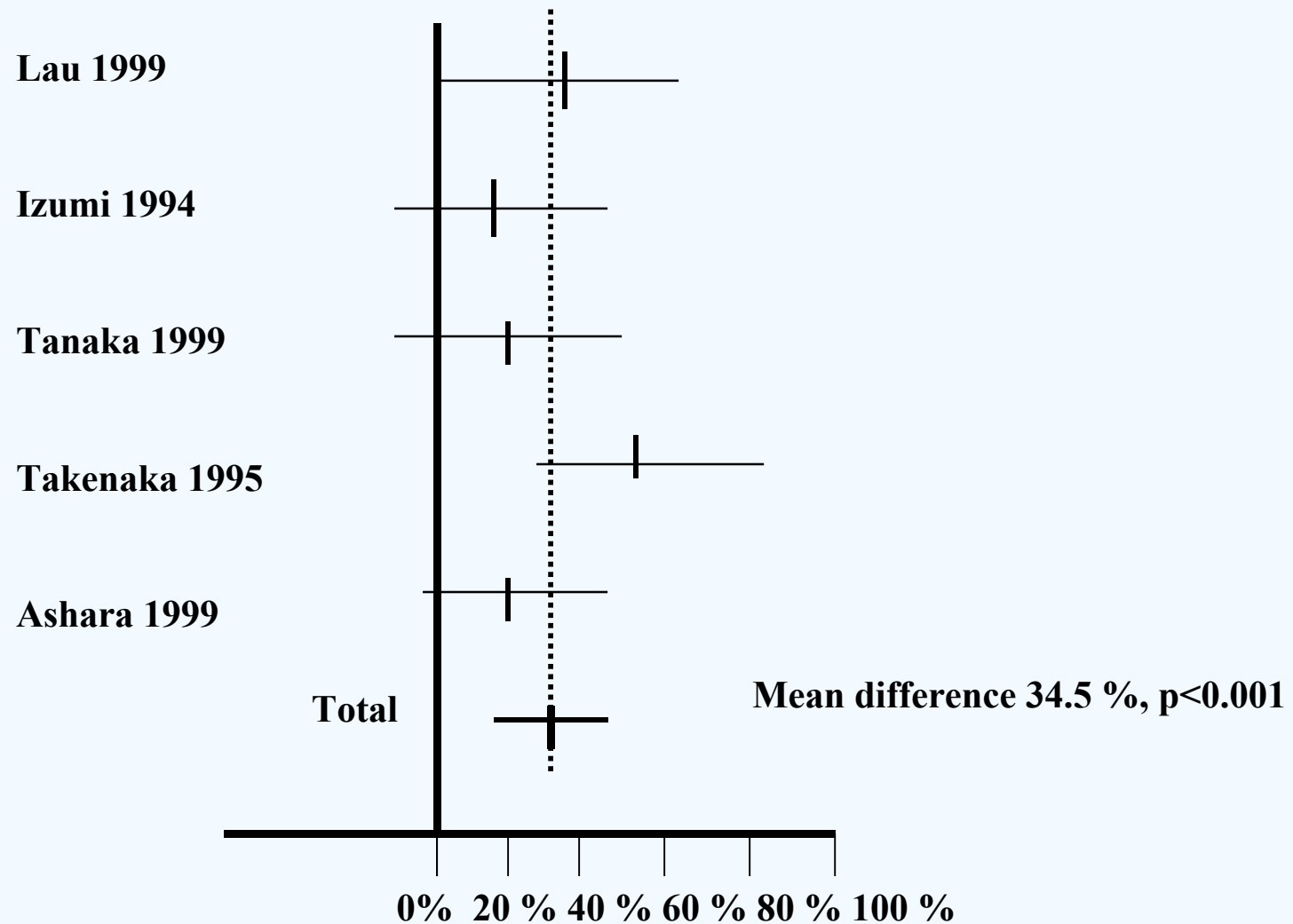
POST-OPERATIVE TRANSARTERIAL CHEMOTHERAPY

Core analysis (RCTs and NRCTs): 3 year overall survival



POST-OPERATIVE TRANSARTERIAL CHEMOTHERAPY

Core analysis (RCTs and NRCTs): 3 year cumulative probability of no recurrence



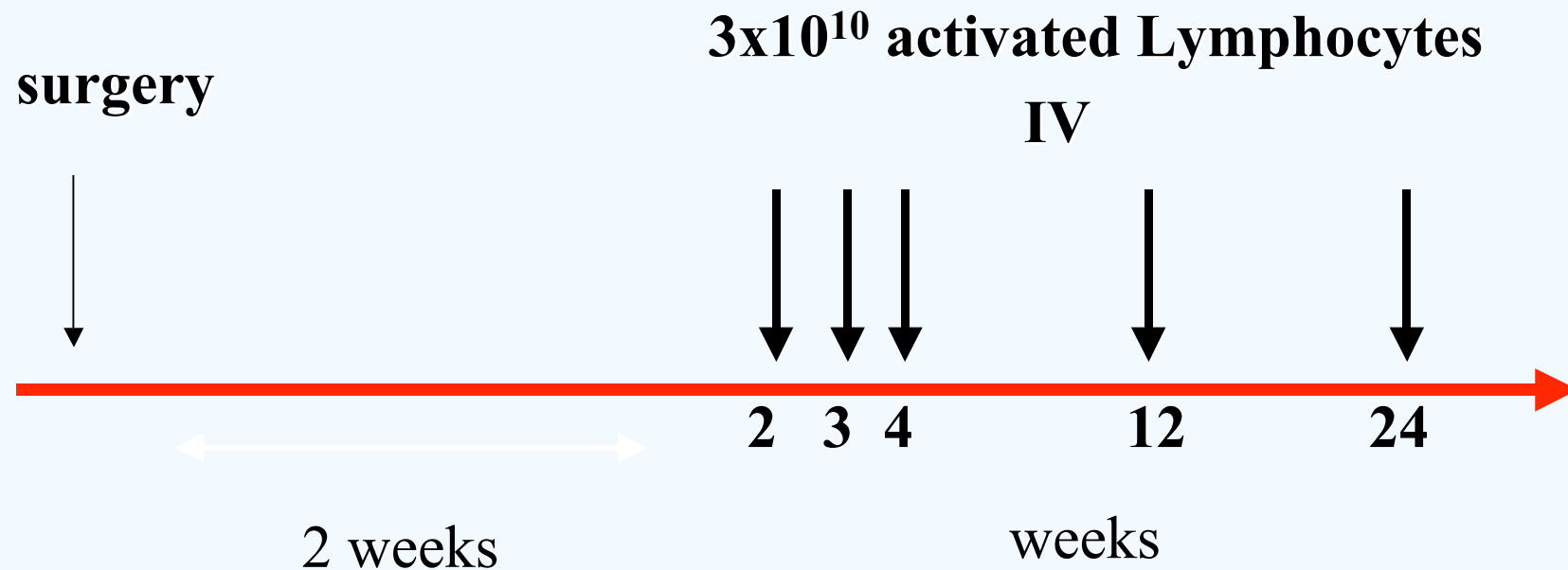
Traitements adjuvants du CHC

- Chimiothérapie/Chimio-embolisation
- **Immunothérapie**
- Autres

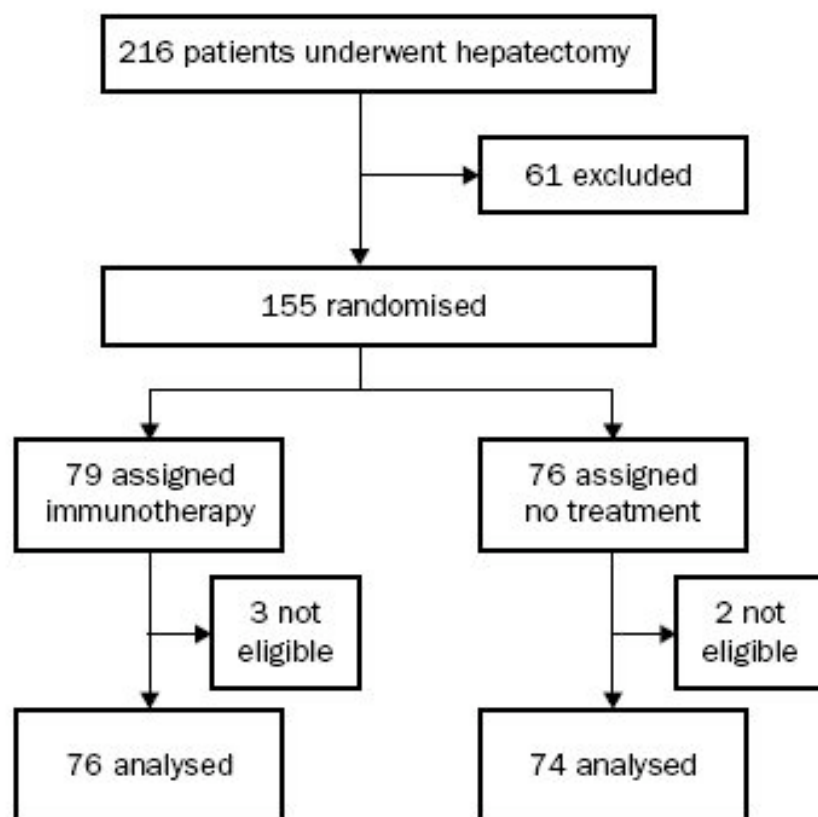
Adjuvant

Takayama et al., Lancet, 2000

- Adoptive transfer
- PBL autologous cultured with IL-2 + anti-CD3

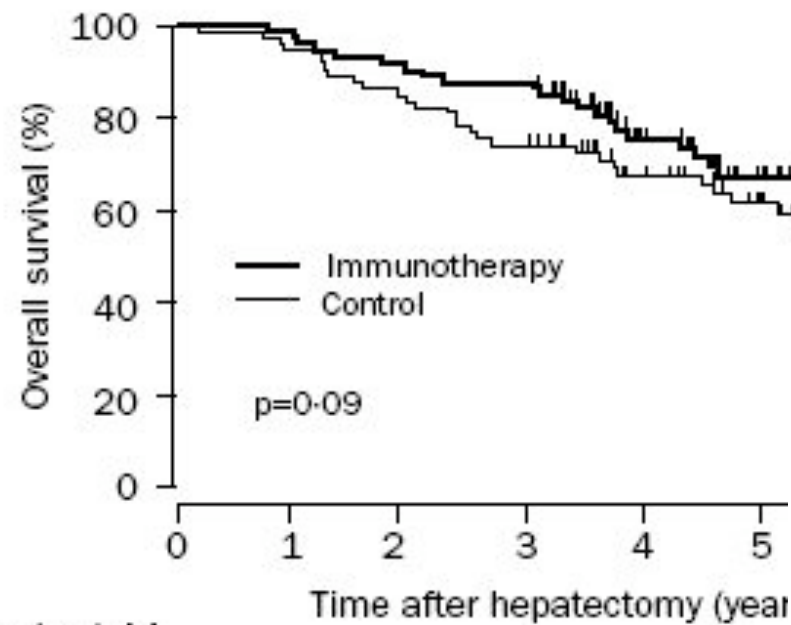


Takayama et al. Lancet, 2000



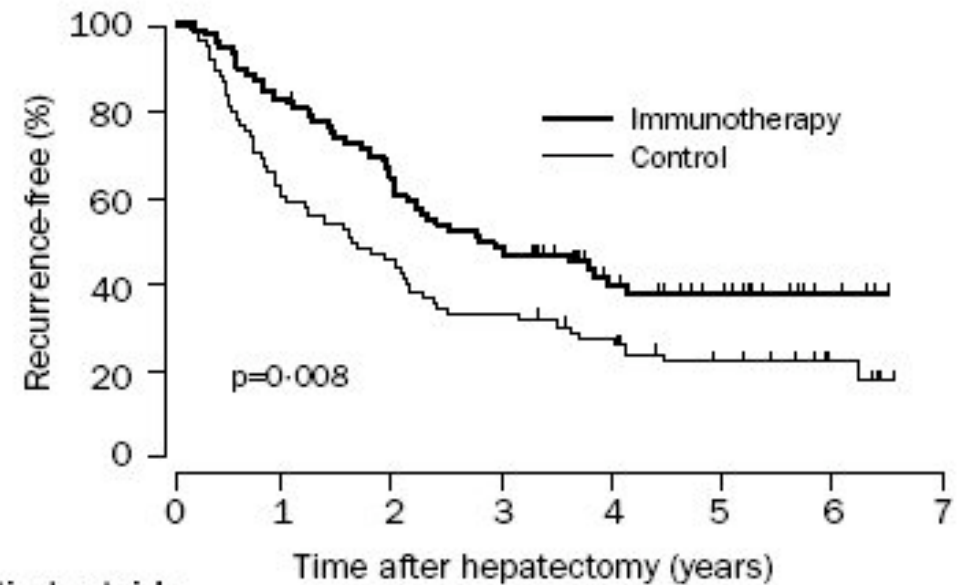
Characteristic	Immunotherapy (n=76)	Control (n=74)
Age (years)		
<60	26 (34%)	32 (43%)
≥60	50 (66%)	42 (57%)
Cause of liver injury		
Hepatitis B	15 (20%)	14 (19%)
Hepatitis C	50 (66%)	49 (66%)
Unknown	11 (14%)	11 (15%)
Child-Pugh class		
A	54 (71%)	50 (68%)
B	22 (29%)	24 (32%)
Alanine aminotransferase (IU/L)		
<100	69 (91%)	69 (93%)
≥100	7 (9%)	5 (7%)
Indocyanine clearance (%)		
<20	49 (64%)	45 (61%)
≥20	27 (36%)	29 (39%)
α-fetoprotein (ng/mL)		
<400	58 (76%)	57 (77%)
≥400	18 (24%)	17 (23%)
Tumour size (mm)		
<30	38 (50%)	32 (43%)
≥30	38 (50%)	42 (57%)
Tumour number		
Single	51 (67%)	53 (72%)
Multiple	25 (33%)	21 (28%)
Hepatectomy*		
Minor	48 (63%)	50 (68%)
Major	28 (37%)	24 (32%)
TNM stage†		
I or II	40 (53%)	41 (55%)
IIIa or IVa	36 (47%)	33 (45%)
Edmondson's grade		
1 or 2	62 (82%)	61 (82%)
3	14 (18%)	13 (18%)
Cancer spread‡		
Negative	42 (55%)	42 (57%)
Positive	34 (45%)	32 (43%)
Dysplastic lesions		
Absent	60 (79%)	56 (76%)
Present	16 (21%)	18 (24%)
Background liver		
Chronic hepatitis	41 (54%)	36 (49%)
Cirrhosis	35 (46%)	38 (51%)

Takayama et al., Lancet, 2000



Patients at risk

Treatment	76	75	70	66	45	27
Control	74	70	63	55	39	26



Patients at risk

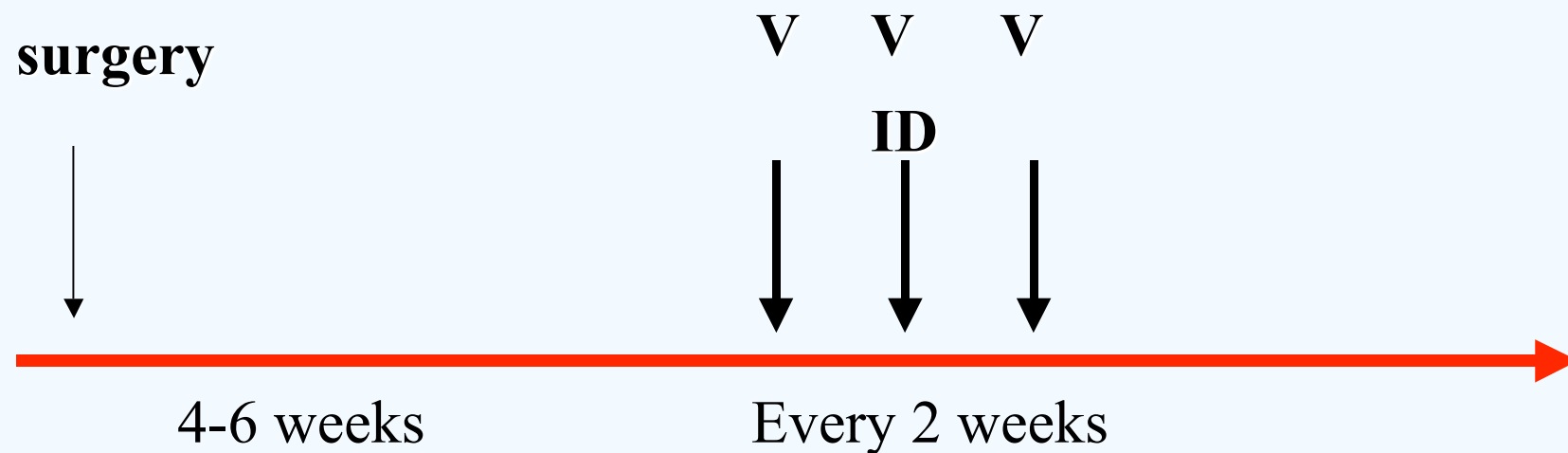
Treatment	76	63	50	36	23	14	5
Control	74	44	33	24	18	12	5

Adjuvant

Kuang et al. ; Clin Cancer Res 2004.

Phase II Randomized Trial of Autologous Formalin-Fixed Tumor Vaccine for Postsurgical Recurrence of Hepatocellular Carcinoma

- **AFTV vaccine = tumeur fixée + IL-2 + GMCSF + tuberculine**



Kuang et al. ; Clin Cancer Res 2004.

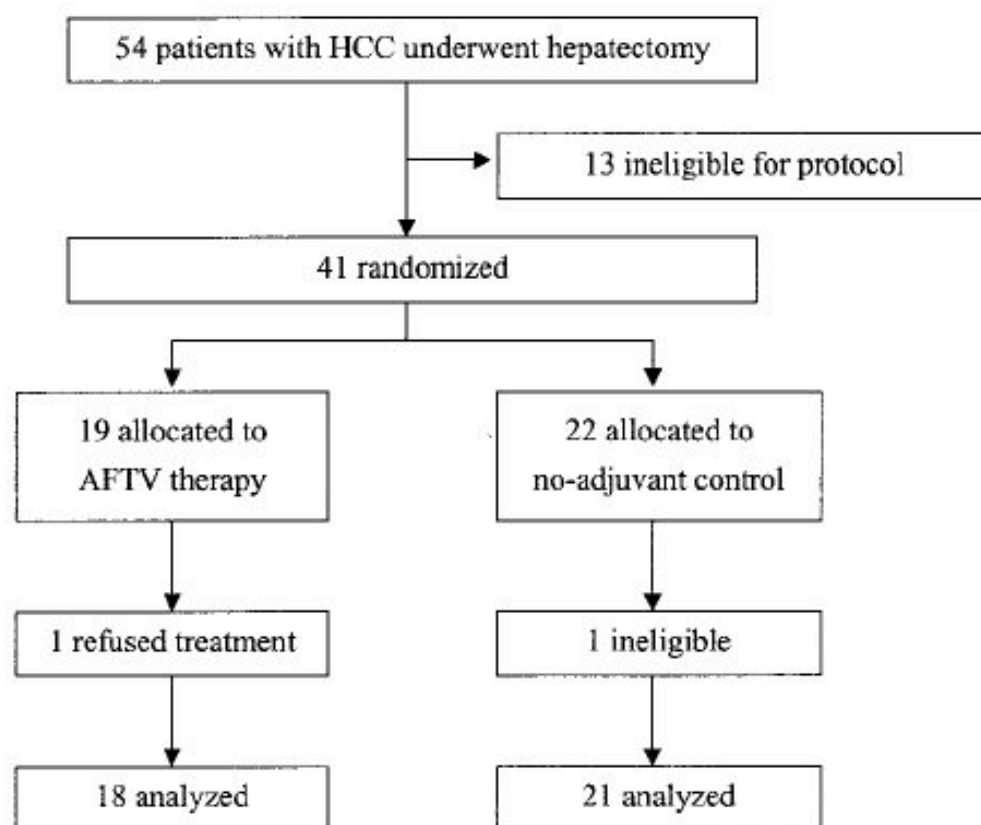
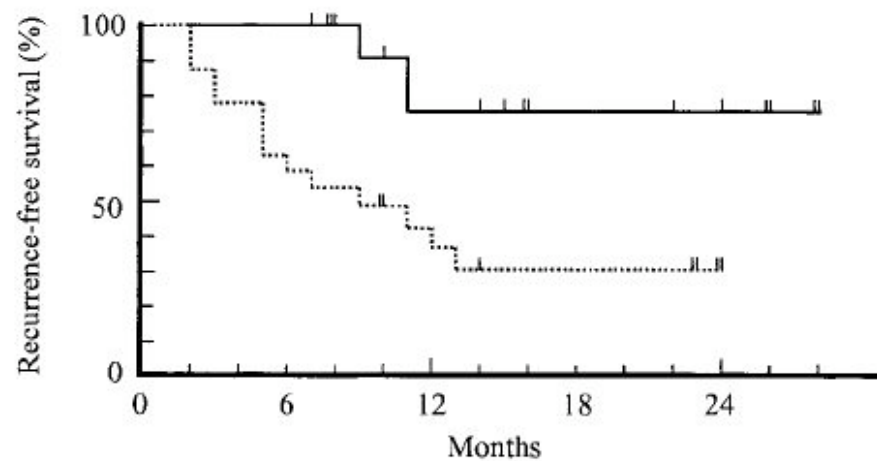


Fig. 1 Trial profile.

Table 1 Patient characteristics

	Vaccine (n = 18)	Control (n = 21)
Sex		
Male	16 (89%)	19 (90%)
Female	2 (11%)	2 (10%)
Age		
Average $\pm$ SD	48 $\pm$ 9 yrs	47 $\pm$ 13 yrs
<60 yrs	15 (83%)	17 (81%)
$\geq$ 60 yrs	3 (17%)	4 (19%)
Cause of liver injury		
Hepatitis B	17 (94%)	18 (85%)
Hepatitis C	0 (0%)	1 (5%)
Unknown	1 (6%)	2 (10%)
Alanine aminotransferase (IU/ liter)		
<100	18 (100%)	16 (76%)
$\geq$ 100	0 (0%)	5 (24%)
Child-Pugh class		
A	17 (94%)	19 (90%)
B	1 (6%)	2 (10%)
Background liver		
Chronic hepatitis	7 (39%)	8 (38%)
Cirrhosis	10 (55%)	11 (52%)
Unknown	1 (6%)	2 (10%)
AFP ^a (ng/ml)		
<400	8 (44%)	12 (57%)
$\geq$ 400	10 (56%)	9 (43%)
Tumor number		
Single	17 (94%)	20 (95%)
Multiple	1 (6%)	1 (5%)
Tumor size (mm)		
Average $\pm$ SD	54 $\pm$ 28	53 $\pm$ 32
<50	9 (50%)	10 (48%)
$\geq$ 50 ^b	9 (50%)	11 (52%)
Tumor spread ^c		
Yes	6 (33%)	7 (33%)
No	12 (67%)	14 (67%)
AJCC stage		
I or II	11 (61%)	13 (62%)
IIIA	7 (39%)	8 (38%)
Hepatectomy ^d		
Minor	11 (61%)	13 (62%)
Major	7 (39%)	8 (38%)
Edmondson's grade		
1 or 2	15 (83%)	19 (90%)
3	3 (17%)	2 (10%)

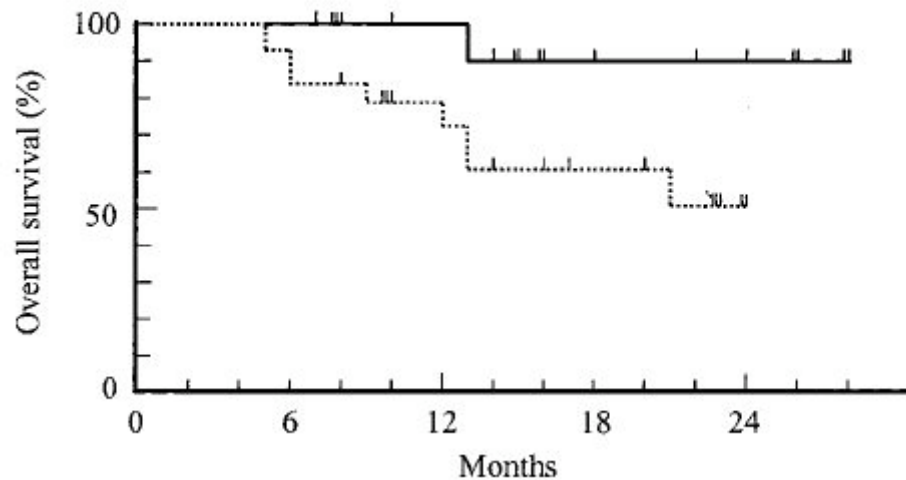
Kuang et al. ; Clin Cancer Res 2004.



Log rank, $p=0.03$

Table 2 Recurrence in different patient groups

Patient group	Vaccine	Control	P^a	Hazard ratio (95% CI) ^b	P^c
All patients	3/18 (17%)	13/21 (62%)	0.003	0.19 (0.05–0.67)	0.01
Tumor size ≥ 50 mm ^d	3/9 (33%)	10/11 (91%)	0.003	0.19 (0.05–0.69)	0.01



Log rank, $p=0.01$

Traitements adjuvants du CHC

- Chimiothérapie/Chimio-embolisation
- Immunothérapie
- **Autres**

Lipiocis

- 43 pts randomisés
- Dans les 6 semaines après traitement curateur
- Une dose unique de 1850 MBq

131I-lipiodol vs pas de Ttt adjuvant

- Tolérance : excellente
- SSR médiane: **57 vs 13 mois**
- Survie à 3 : **86% vs 46%**
- Patients très sélectionnés, recrutement sur 5 ans
- A confirmer sur un effectif plus large

Lau et al. Lancet 1999

Acide Polyprénoïque

- 89 pts randomisés
- Acide polyprénoïque p.o. (600mg/d, 12 mo) vs placebo
- Suivi de 38 mois (62 mois)
- Toxicités : modérées, nausées et céphalées
- Récidive : 27% vs 49%
- SSR à 6 ans : 74% vs 46%
- Etude de phase II/III en cours au Japon, population de CHC sur HCV.

Muto et al. NEJM 1996

IFN

- Intéressant chez patients HCV+
- 4 essais randomisés
- 20-74 pts traités par chirurgie ou DL
- IM IFN- α or β , le plus souvent avec traitement d'induction suivi d'un long traitement d'entretien (1 à 3 ans)
- Arrêt toxique: 10 à 30%
- Tous ces essais positifs pour les taux de récurrence
- Un seul positif pour la survie

⇒ à confirmer...

Ikeda et al. Hepatology 2000
Kubo et al. Ann Int Med 2001
Shiratori et al. Ann Int Med 2003
Lin et al. Cancer 2004

Traitements palliatifs

- **Hormonothérapie et Interféron**
- Chimio IAH +/- embolisation
- Chimiothérapie
- Thérapies ciblées et autres

Interferon in HCC

Phase II :

N = 99

RO = 0 %

Phases III:

Lai 1993

IFN 50Mx3

N

35

Survival

3.6 mths

P

0.04

BSC

36

1.9 mths

Llovet 2000

IFN 3Mx3

30

58 %*

0.19

BSC

28

38%

*1 year

Meta-analysis:

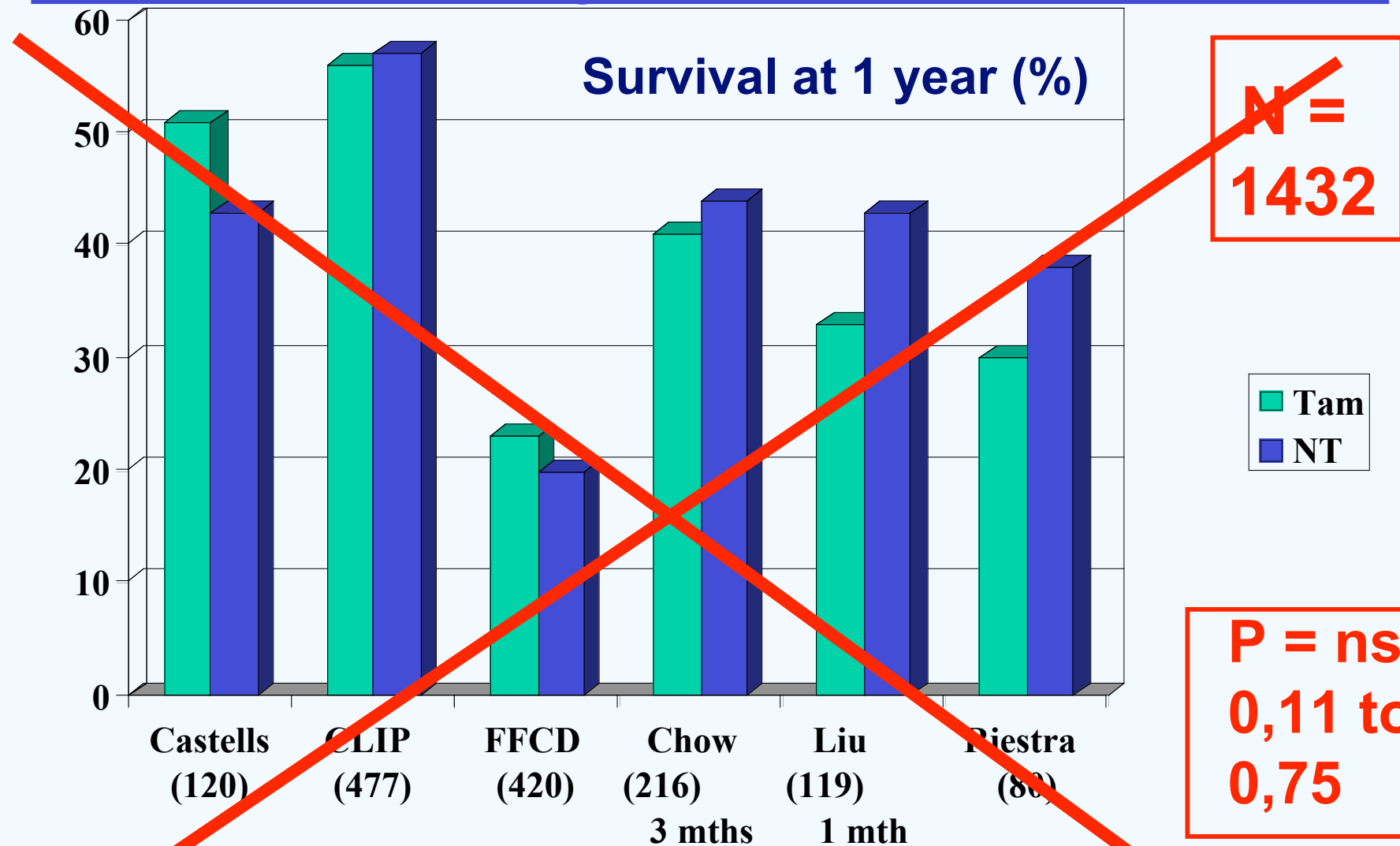
Mathurin 1998

ns

Anti-androgènes: essais randomisés

Authors	Tts	Nb	Survival(d)	
Manesis 1995	AA placebo	23 29	112 127	NS
Grimaldi 1998	AA placebo	184 60	117 174	NS
GRETCH 1998	AA + tam tam	131 185	125 162	NS
<i>AA: anti-androgenes, tam: Tamoxifen</i>				

Tamoxifen : 7 negative randomized trials...



**Meta analysis:; 7studies, 689pts : OR:0.64 (0.36-1.13) : p=0.13
(Llovet 2003)**

Somatostatin analogues : YES ?

Treatment of HCC with octreotide (500 µg/j sc): a randomised controlled study

~~Control~~ Octreotide N3028 Med. Surv. (months) 413[§]



Kouroumalis et al. Gut 1998;42:442-447.

P = 0.002

Somatostatin analogues : NO ?

A randomized placebo-controlled study of long-acting octreotide for the trt of advanced HCC

Double-blind HECTOR trial	Sando-LAR	Placebo
N	61	59
Alcool	32	26
Child-pugh B	22	22
CLIP 4-6	19	18
Okuda II	34	40
Survival (median) (mths)	4.7	NS 5.3

Allgaier HP, AASLD 2003

Somatostatin analogues : NO ?

- **FFCD-ANGH 2001-01 trial « CHOC »**
Octreotid-LL vs Placebo IM
- **272 pts randomized in 15 mo!**

	Octreotid-LL	Placebo
(N)	134	132
Sex Male	89 %	83 %
Age	68 (35-87)	68 (43-87)
Cirrhosis	65 %	70 %
CLIP (0/1/2-3) (%)	7/28/64	6/29/63
Child-Pugh (A/B/C) (%)	73/23/4	72/28/0
Indice OMS (0/1/2/3) (%)	32/43/23/2	33/52/12/3
Thrombose portale	22 %	22 %
Métastases	29 %	17 %

⇒ **Negative for tumor response and survival**

Traitements palliatifs

- Hormonothérapie et Interféron
- **Chimio IAH +/- embolisation**
- Chimiothérapie
- Thérapies ciblées et autres

**Chimio-embolisation
(TACE)
et CHC le retour!**

2003

TACE : randomised trials 2002

no pts with hepatocellular insufficiency

	Llovet	Lo
	(Barcelona)	(Hong-Kong)
<u>Patients</u>	N = 112	N = 79
Age	65	62
viral C.	90 % (HCV)	80 % (HBV)
Child-Pugh A	71 %	
Okuda I	65 %	47 %
PS 0	80 %	43 %

1- Lancet 2002;359:1734

2- Hepatology 2002;35:1164

CEL : randomised trials : Llovet

	Emb (frgts)	TACE (UFL + Adr)	BSC
Nb	37	40	35
Survival (%)			
1 y	75	82	63
2 ys	50	63	27
3 ys	29	29	17
Med(mths)	25	29	18



CEL : randomised trials : Lo

	TACE (UFL + CDDP)	BSC
N	40	39
Survival (%)		
1 y	57	32
2 ys	31	11
3 ys	26	3



P = 0,005

RR : 0,50 (0,31-0,81)

Revue des études randomisées
: chimio-embolisation & survie

- **Chimioembolisation (CE) or embolisation (E)
vs soins de support résultats de 8 essais
randomisés (1978-2002) (CE: 5 ; E : 3)**

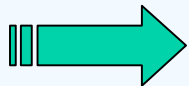
Survie à 2 ans

	N	OR	IC 95%	P
CE	503	0.53	0.32-0.89	0.017
E	215	0.59	0.29-1.20	0.14

**Conclusion: la CE augmente la survie dans un
groupe de patients sélectionnés**

Limite de la chimioembolisation

- Insuffisance hépatique (clinique / biologique)
- Insuffisance rénale
- Okuda stade III
- CHC symptomatique, envahissement vasculaire, IP>2*
- Ascite et/ou Child-Pugh > B 8 **



indications ~ 10 % des CHCs

** Bruix Hepatology 2002;35:519-24.*

***Vizzini Hepatology 2002;36:387A.*

Facteurs prédictifs d'efficacité

- **Bonne réponse :**
 - nodule unique
 - nodule hyper-vascularisé
 - Rétention du lipiodol (LUF)
 - Hépatopathie virale?

Spreafico et al. Radiology 1994;192:687-90.

- **Pas de facteurs prédictifs pour la survie**

El Khaddari et al. Gastroenterol Clin Biol 2002;26:728-34.

Traitements palliatifs

- Hormonothérapie et Interféron
- Chimio IAH +/- embolisation
- **Chimiothérapie**
- Thérapies ciblées et autres

CT: Phases II monothérapies

Table 2. Systemic chemotherapy for hepatocellular carcinoma (single agents)

Study	Agent	No. of patients	Response rate (%)
Johnson et al. [103]	Doxorubicin	44	32
Sciarrino et al. [31]	Doxorubicin	109	0
Melia et al. [104]	VP-16	24	13
Hochster et al. [35]	Epirubicin	18	17
Lai et al. [105]	Mitoxantrone	20	0
Falkson et al. [106]	Cisplatin	35	17
Chao et al. [45]	Paclitaxel	20	0
Patt et al. [49]	Capecitabine	37	11
Yang et al. [47]	Gemcitabine	28	18
Fuchs et al. [48]	Gemcitabine	30	0
O'Reilly et al. [46]	Irinotecan	14	7
Halm et al. [50]	Pegylated liposomal doxorubicin	16	0
Stuart et al. [52]	Nolatrexed	26	8
Leung et al. [55]	T138067	21	10
Falcon-Lizaraso et al. [107]	Irofulven	29	7

CT: Phases II monotherapies

- **Réponses Objectives : 0 - 18 %**
- **Médiane de survie : 4 mo**
- **L'Adriamycine n'est plus un standard et est toxique!**

CT: Phases II Ttt combinés

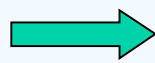
Table 3. Systemic chemotherapy for hepatocellular carcinoma (combination regimens)

Study	Regimen	No. of patients	Response
Al-Idrissi et al. [108]	Doxorubicin, 5-FU, mitomycin C	40	13
Ravry et al. [109]	Doxorubicin, bleomycin	60	16
Patt et al. [63]	5-FU, interferon	28	14
Ji et al. [110]	Cisplatin, interferon	30	13.3
Bobbio-Pallavicini et al. [111]	Epirubicin, etoposide	36	39
Leung et al. [59]	PIAF	50	26
Taieb et al. [58]	GEMOX	21	19
Lee et al. [112]	Cisplatin, doxorubicin	37	18.9
Ikeda et al. [113]	Mitoxantrone, 5-FU, cisplatin	51	27

Abbreviations: 5-FU, 5-fluorouracil; GEMOX, gemcitabine and oxaliplatin; PIAF, cisplatin, interferon, doxorubicin fluorouracil.

Polychimiothérapies: synthèse

- **Peu d'essais randomisés (vs BSC)**
- **Tous négatifs**
- **Pas de méta-analyse**
- **tolérance ?**
 - Toxicités de grade ≥ 3 : 10 à 30 %
 - acceptable ?
 - Décès Toxique : 0 - 20 %

 **Essais de Phase II et III +++++**

Traitements palliatifs

- Hormonothérapie et Interféron
- Chimio IAH +/- embolisation
- Chimiothérapie
- **Thérapies ciblées et autres**

Immunothérapie Palliative

Author	pts	Strategy	Adm.	Results
<i>Lygidakis</i>	20	CT+IFN+IL-2	IAH	14/20 OR / MR
<i>Reinisch</i>	15	GM-CSF+IFN	Sc	NS vs Historical Ctrl.
<i>Une</i>	12x2	Adria+IL-2 +LAK	IA	NS
<i>Kawata</i>	12x2	Adria+IL-2 +LAK	IA	NS
<i>Iwashita</i>	10	DC + lysats+KLH+TNF	IL	1/10 MR;7/10 DTH °AFP 20%
<i>Wang</i>	10	IL2+ TIL/LAK	IV	Récidives vs CH
<i>Wu</i>	11	Hybridoma LB/CHC	Sc	3 PR/11
<i>Butterfield</i>	6	AFP+motanide adj.	ID	Immuno R but no OR

Immunothérapie Palliative

Author	pts	Strategy	Adm.	Results
<i>Lygidakis</i>	20	CT+IFN+IL-2	IAH	14/20 OR / MR
<i>Reinisch</i>	15	GM-CSF+IFN	Sc	NS vs Historical Ctrl.
<i>Une</i>	12x2	Adria+IL-2 +LAK	IA	NS
<i>Kawata</i>	12x2	Adria+IL-2 +LAK	IA	NS
<i>Iwashita</i>	10	DC + lysats+KLH+TNF	IL	1/10 MR;7/10 DTH °AFP 20%
<i>Wang</i>	10	IL2+ TIL/LAK	IV	Récidives vs CH
<i>Wu</i>	11	Hybridoma LB/CHC	Sc	3 PR/11
<i>Butterfield</i>	6	AFP+motanide adj.	ID	Immuno R but no OR

Thalidomide

- Anti-angiogenic process
- Immune modulation

Table 4. Studies with thalidomide in hepatocellular carcinoma

Study	Treatment	No. of Patients	RR (%)	PFS (mos)	Median Survival (mos)
Hsu et al [65]	Thalidomide	68	6.3	NA	4.3
Wang et al [66]	Thalidomide	99	6.1	NA	2.7
Lin et al [67]	Thalidomide	27	3.7	1.4	4.1
Patt et al [68]	Thalidomide	37	3.1	NA	6.8
Zhu et al [69]	Thalidomide/ Epirubicin	19	0	1.9	6.5
Schwartz et al [70]	Thalidomide/ Interferon ^a	38	5	2.1	5.5

^aFive patients had interferon.

Abbreviation: NA, not available.

Pravastatine

- HMG-CoA redutase inhibitors have cytostatic activity on cancer cells
- Randomised trial on 83 pts with advanced HCC
- TAE + oral 5-FU 200 mg/d for 2 months
- control (n = 42) or pravastatin 40 mg/d (n = 41)*
- Median OS 9 months vs 18 months (p = 0.006)*
- Pravastatin was a significant factor contributing to survival (Cox model)*

Kawata et al. BJC, 2001

Thérapies ciblées: rationnel

-EGF-R/TGF α involved in hepatic regeneration and carcinogenesis

⇒Cetuximab

⇒Erlotinib

⇒Gefitinib

Miura et al. J Hepatol 1997

Hisaka et al. Int J Oncol 1999

...

-Angiogenesis and VEGF involved in metastatic spread of this highly vascularized tumor

⇒Bevacizumab

⇒Sorafenib

Poon et al. Ann Surg 2001

Torimura et al. Hum Pathol 1998

...

-Other pathways: Cell cycle/cyclin, KIT/PDGF-R, Cox...

-Others approaches: gene therapy, MMP inhibitors and antisense agents

Thérapies ciblées: études de Phases II

Table 5. Recent studies with molecularly targeted agents

Study	Regimen	No. of patients	Response rate (%)	Median PFS/TTP (mos)	Median (mos)
Philip et al. [85]	Erlotinib	38	9	3.2	13
Zhu et al. [96]	GEMOX-B	33	20	5.3	9.6
Eckel et al. [114]	Imatinib	17	0	1.8 ^a	NR
Abou-Alfa et al. [97]	Sorafenib	137	5	5.6	9.5
Thomas et al. [86]	Erlotinib	25	0	2.2	6.2
Schwartz et al. [95]	Bevacizumab	24	8	6.4	NR

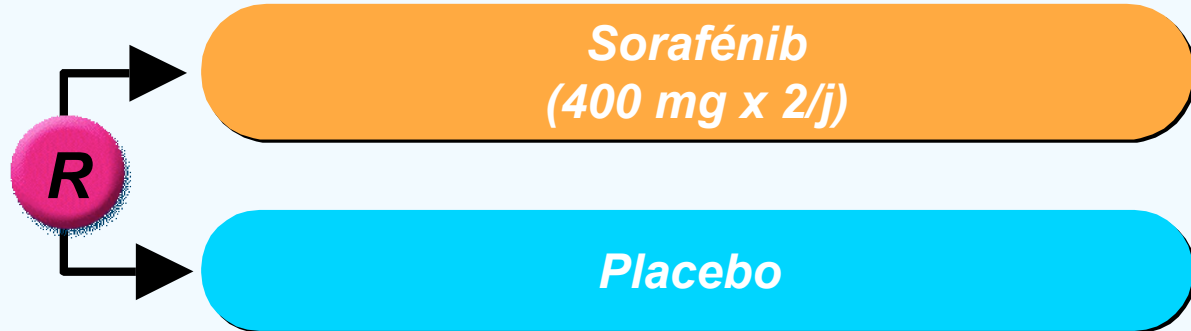
- **Bortezomib**, cell cycle/NKkB, Phase I/II study well tolerated , result in disease stabilization in HCC patients.
- **Flavopiridol**, cell cycle, has been tested in association with irinotecan in a phase I trial. Disease stabilization was observed in several patient
- Further studies with these agents alone or in combination are needed and currently ongoing.

Thérapies ciblées: Sorafénib

- ***Inhibiteur de tyrosine kinase multicible : Raf-1, BRAF, VEGFR-2 et -3, C-kit, PDGF, FLT3***
- ***Etude de Phase III internationale d'enregistrement Sorafenib versus placebo***
- ***Bonne qualité méthodologique***
 - ***Plus de 600 malades,***
 - ***CHC prouvé,***
 - ***lésion mesurable***
 - ***(dominante Européenne +++)***
- ***Monitoring***

Phase III randomisée Sorafénib vs Placebo en première ligne des CHC localement avancés

**N=602 pts (299+303);
Child A; ECOG=0-2
Objectifs principaux :
TTSP* et Survie Globale
Objectifs secondaires :
TTP, DCR (2 cycles)**



Toxicités de gr 3-4 :

- **diarrhée** : 11% vs 2%
- **HFS** : 8% vs 1%



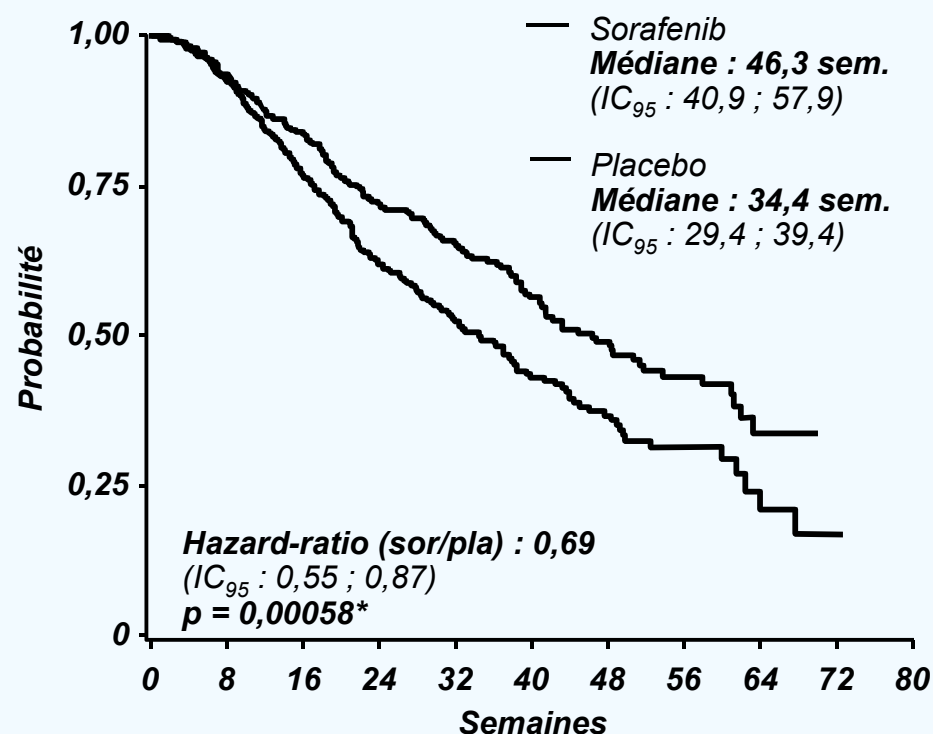
Efficacité : Sorafenib vs Placebo

- **TTP** : 5,5 vs 2,8 mois ($p=0.000007$)
- **DCR** : 43% vs 32%
- **TTSP *** : Pas de différence
- **OS** : 10,7 vs 7,9 mois ($p=0.0006$)

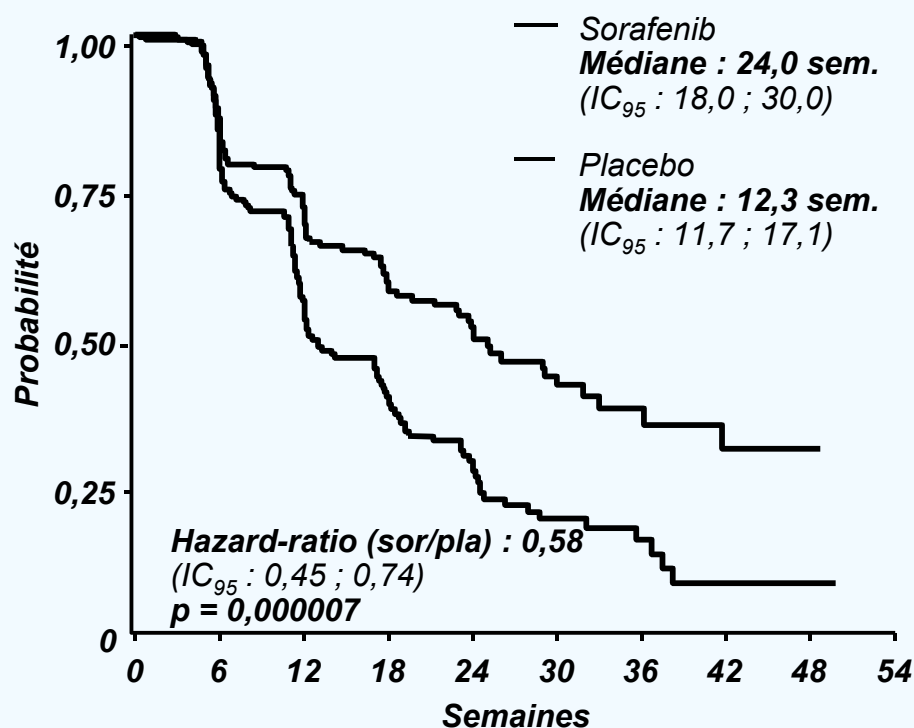
Un nouveau traitement de référence, PTT en attente ?

Étude SHARP : sorafenib et hépatocarcinome (2)

Survie globale



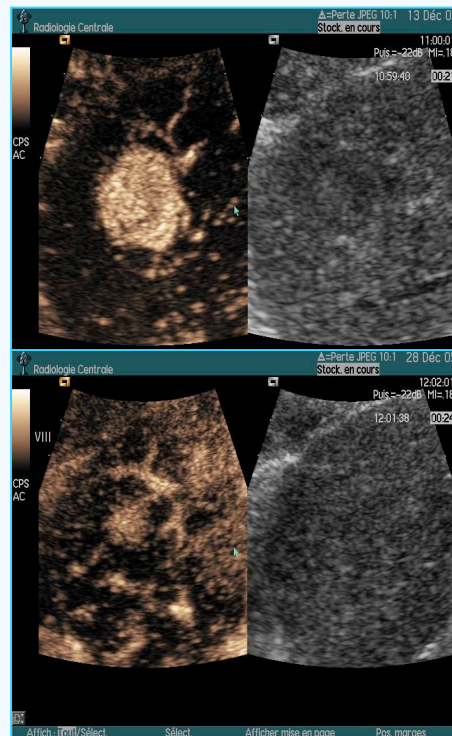
Survie sans progression



Phase II chimio-biothérapie en traitement des CHC avancés

- **GEMOX + Cetuximab** N=45 pts , OMS = 0-2, Child A/B, **Tous progressifs** selon les critères RECIST ou AFP. (Louafi et al.)
- **CAPOX + Bevacizumab**, N=30 pts, OMS =0,2, Child A (Sun et al.)

Objectif principal : Taux de réponse, TCM



	GEMOX + C	CAPOX + B
Toxicité gr 3-4		
Neutropénie	20%	15%
Thrombopénie	24%	10%
Neurotoxicité	9%	11%
Rash acnéiforme/CV	16%	10%
Efficacité		
RO	24%	11%
TCM	65%	78%
SSP	4,5 mois	5,4 mois
SG	9,2 mois	10 mois

Sunitinib en traitement du CHC : 2 études de phase II

- ***N=37 et 20 pts, Child A ou B***
- ***Objectif principal : ORR***
- ***Sunitinib : 50 mg/j (Faivre et al.) ou 37,5 mg/j (Zhu et al.)***

Toxicité Gr 3-4-5	<i>Faivre et al.</i>	<i>Zhu et al.</i>
Décès toxiques	5	0
Hémato.	> 45%	> 35%
Hémorragique	14%	0%
Autres	Rash, SNC, Cytolyse hépatique	

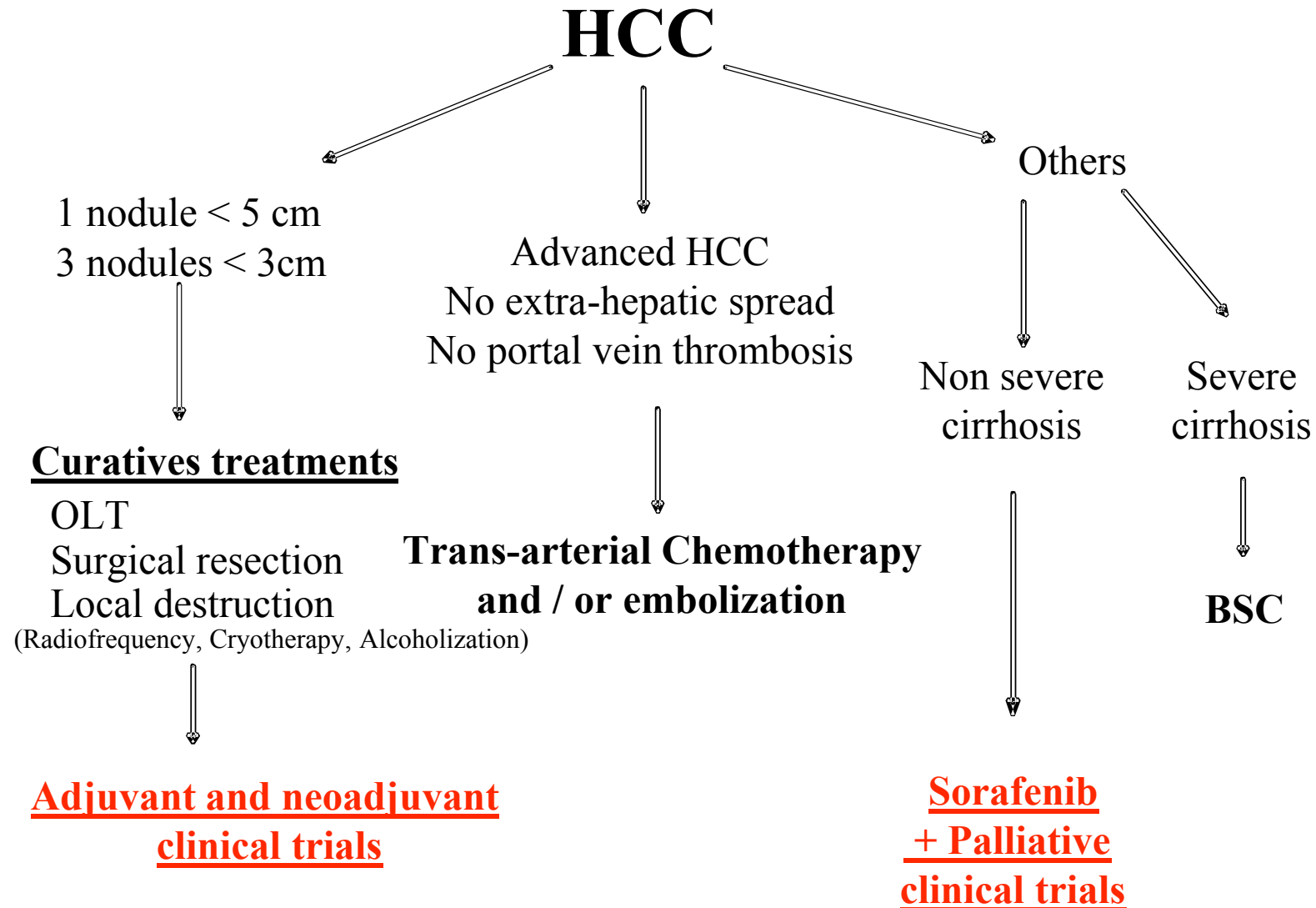
RO	< 5%	5%
SD	39%	40%

Aucun résultat de survie, des nécroses tumorales importantes chez # 5% des patients en TDM ou IRM de perfusion		
---	--	--

***50 mg/j = trop toxique, critères d'efficacités à revoir dans le CHC ?
Attendre les survies, à suivre...***

Conclusion

Prise en charge du CHC



Conclusions

- **Multidisciplinarité**
- **Traitement adapté au foie non tumoral et aux comorbidités**
- **Ne pas oublier le dépistage +++**

Conclusions

- **Poursuivre une recherche clinique active malgré l'arrivée du Sorafénib dont les résultats sont décevants**
- **Respect des recommandations de la Conference de Barcelone**
 - **Études randomisées,**
 - **Nombre suffisant de patients,**
 - **Analyse en intention de traiter**
 - **Évaluant la survie globale**
 - **Groupe contrôle placebo ou BSC, sorafénib?**

Conclusions

- **Confirmer les traitements prometteurs:**
 - **Adjuvant: immunothérapie, Lipiocis, PPA..**
 - **Palliatif: pravastatine, Cétuximab, Sunitinib...**
- **Développer la recherche translationnelle pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques**
- **Groupes collaboratifs internationaux**