

[Tapez ici]



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année 2020

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Efficacité et tolérance du nivolumab dans la prise en charge du  
carcinome hépatocellulaire avancé  
Étude de cohorte en vraie vie**

Présentée et soutenue publiquement le 19 juin 2020 à 18 heures  
au Pôle Formation  
**par Adélaïde BROT**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Philippe MATHURIN**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Nicolas PENEL**

**Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Stéphane CATTAN**

---

## **AVERTISSEMENT**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



## **Abréviations**

AFP Alphafoetoprotéine

AMM Autorisation de Mise sur le Marché

ATU Autorisation Temporaire d'Utilisation

BCLC Barcelona Clinical stage of Liver Cancer

CHC Carcinome Hépatocellulaire

CHU Centre Hospitalo-Universitaire

CT CAE Common Terminology Criteria for Adverse Events

CTLA-4 Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4

DOA Décompensation Oedémato-Ascitique

ECBU Examen Cyto-Bactériologique des Urines

ECOG Eastern Cooperative Oncology Group

FDA Food and Drug Administration

INR International Hazard Ratio

IRM Imagerie par Résonance Magnétique

MELD Model for End Stage Liver Disease

mRECIST Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours

MSI MicroSatellite Instability

NASH Non Alcoholic Steato Hepatitis

NHYA New York Heart Association

PD1 Programmed Death 1

PDL1 Programmed Death-Ligand 1

RCP Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumours

TGF- $\beta$  Transforming Growth Factor  $\beta$

TP Taux de prothrombine

TSH Thyroid Stimulating Hormon

VEGF Vascular Epithelial Growth Factor

VIH Virus Immunodéficience Humaine

VHB Virus hépatite B

VHC Virus hépatite C

## Table des matières

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Introduction</b> .....                         | <b>7</b>  |
| <b>Matériel et méthode</b> .....                  | <b>11</b> |
| <b>1. Population</b> .....                        | <b>11</b> |
| <b>2. Design de l'étude</b> .....                 | <b>12</b> |
| <b>3. Objectifs et critères de jugement</b> ..... | <b>13</b> |
| <b>4. Statistiques</b> .....                      | <b>14</b> |
| <b>Résultats</b> .....                            | <b>15</b> |
| <b>1 Description de la population</b> .....       | <b>16</b> |
| 1.1 Généralités .....                             | 16        |
| 1.2 Cirrhose et étiologies .....                  | 16        |
| 1.3 Traitement pré nivolumab .....                | 18        |
| <b>2 Efficacité</b> .....                         | <b>19</b> |
| 2.1 Survie .....                                  | 19        |
| 2.2 Cause d'arrêt .....                           | 20        |
| 2.3 Taux de réponse .....                         | 21        |
| <b>3 Tolérance</b> .....                          | <b>22</b> |
| 3.1 Etat général .....                            | 22        |
| 3.2 Fonction hépato-cellulaire .....              | 23        |
| 3.3 Toxicités .....                               | 23        |
| <b>Discussion</b> .....                           | <b>25</b> |
| <b>Conclusion</b> .....                           | <b>31</b> |
| <b>Bibliographie</b> .....                        | <b>33</b> |

## Introduction

Le carcinome hépato-cellulaire (CHC) est la tumeur hépatique la plus fréquente <sup>(1)</sup>. Elle se développe dans 90 % des cas, sur un foie cirrhotique quelle qu'en soit l'étiologie <sup>(1,2)</sup>. Sur le plan épidémiologique, l'Asie est le continent le plus touché par le CHC, mais c'est en Europe et aux Etats-Unis que l'incidence progresse le plus, notamment en raison de l'augmentation d'incidence de la stéato-hépatite non alcoolique (NASH) <sup>(3)</sup>. En 2018 en France, on notait 10 000 nouveaux cas soit 3% des cancers et 8000 décès par CHC <sup>(4)</sup>.

La prise en charge thérapeutique est actuellement guidée par les critères de BARCELONE (BCLC : Barcelona Clinical stage of Liver Cancer) prenant en compte l'évolution du CHC (uni ou pluri nodulaire, avec atteinte vasculaire ou non, métastatique) ; l'état général du patient (score ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group) et la fonction hépatocellulaire via le score Child Pugh <sup>(2)</sup>. Les traitements locaux comme la résection chirurgicale ou la destruction percutanée sont envisageables sur des lésions uniques ou de petites tailles. Ils constituent les seuls traitements curatifs avec la transplantation hépatique. Les CHC pluri nodulaires non métastatiques et sans envahissement vasculaire restent accessibles à des traitements de chimio-embolisation ou radio-embolisation <sup>(2)</sup>. Le traitement des CHC avancés (métastatique, avec envahissement vasculaire, non accessible à une chimio embolisation ou radio embolisation ou après échec de celles-ci) est longtemps resté limité à l'utilisation d'un seul inhibiteur de tyrosine kinase, le sorafenib <sup>(2)</sup>.

Le sorafenib a montré, en 2008 dans l'essai randomisé de phase III SHARP, un bénéfice de survie pour les patients avec un CHC avancé <sup>(5)</sup>. Néanmoins, il ne contrôle

pas longtemps l'évolution de la maladie et la progression oncologique survient le plus souvent dans les 6 mois suivant l'initiation du traitement. D'autres inhibiteurs de tyrosine kinase ont fait l'objet d'essais randomisés depuis l'essor du sorafenib notamment le lenvatinib évalué en première ligne du traitement du CHC <sup>(6)</sup> mais non remboursé en France pour cause de service médical rendu jugé insuffisant. Après une première ligne de traitement par sorafenib, d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase sont indiqués dans le traitement du CHC avancé : le regorafenib (médiane de survie de 10.6 mois <sup>(7)</sup>) et le cabozantinib (médiane de survie de 10.2 mois <sup>(8)</sup>). Malgré le bénéfice prouvé en survie globale dans les différentes études, ces inhibiteurs de tyrosine kinase ne permettent pas un contrôle prolongé de la maladie. D'autres pistes thérapeutiques sont alors à explorer.

Depuis les années 2000, les développements expérimentaux puis cliniques de l'immunothérapie ont permis des progrès thérapeutiques décisifs en cancérologie et plus particulièrement pour le traitement des cancers rénaux, des mélanomes métastatiques, des cancers pulmonaires non à petites cellules <sup>(9,10,11)</sup>. Le traitement par immunothérapie consiste notamment en l'inhibition des points de contrôle immunitaire afin de restaurer l'activité anti tumorale du système immunitaire. Les points de contrôle immunitaire sont des molécules membranaires exprimées sur différentes cellules immunitaires pour réguler la réponse immunitaire afin d'éviter, en situation physiologique, une hyper activation du système immunitaire et le développement d'une auto-immunité. En situation pathologique, les tumeurs cancéreuses établissent, pour assurer leur développement, un microenvironnement d'immunotolérance en activant ces points de contrôle immunitaire <sup>(12, 13)</sup>. Il existe de nombreuses molécules de contrôle des lymphocytes T cytotoxiques comme la protéine

lymphocyte 4 (CTLA-4) et la protéine de mort cellulaire programmée 1 (PD1) et son ligand (PDL1). Ces protéines agissent comme des régulateurs négatifs de l'activité des cellules T <sup>(14,15)</sup>. Les inhibiteurs de ces points de contrôle immunitaire tels que le nivolumab, le pembrolizumab (anti PD1) et l'ipilimumab (anti CTLA4)) stimulent donc les réponses cellulaires T anti-tumorales <sup>(16)</sup>. Le nivolumab et le pembrolizumab, anticorps monoclonaux d'immunoglobuline G4 entièrement humanisés, sont actuellement indiqués dans le traitement de certains cancers comme le mélanome ou le carcinome pulmonaire non à petites cellules <sup>(9, 10)</sup>.

Dans la prise en charge du CHC, l'immunothérapie semble être une piste thérapeutique intéressante. En effet, l'expression de PDL1 a été reconnue comme facteur prédictif indépendant de récurrence de CHC en post opératoire par une étude de *GAO et al* en 2009 ayant analysé l'expression de PDL 1 sur la pièce d'hépatectomie <sup>(14)</sup>. On note également, dans l'étude de 2015 d'*Umemoto et al*, qu'une expression basse de PD1 et PDL1 dans les tumeurs est associée à une plus longue survie sans progression et survie globale <sup>(15)</sup>. De plus, une certaine immunotolérance au niveau hépatique est physiologiquement nécessaire compte-tenu de la place du foie sur la circulation sanguine où afflue un nombre important de néo-antigènes. Modifier ce profil d'immunotolérance par l'inhibition des points de contrôle immunitaire est donc une stratégie prometteuse.

L'essai clinique CheckMate 040 a testé en 2018 le nivolumab dans le traitement du CHC avancé. Une réponse objective dans 15% des cas et une stabilisation tumorale dans 30-40% ont été observées. Le temps de réponse était inférieur à trois mois pour deux tiers des patients, la tolérance était bonne. La médiane de survie globale était de 15 mois pour les patients prétraités par sorafenib <sup>(17)</sup>. Ces résultats de phase I/II

encourageants ont conduit à un agrément par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats Unis et une étude de phase III (CheckMate 459) comparant le sorafenib et le nivolumab en première ligne du CHC a été initiée dont les résultats n'étaient pas connus lors de l'initiation de ce travail <sup>(18, 19)</sup>. A la mise en place de cette cohorte, le nivolumab n'avait pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la prise en charge du CHC en France. C'est sur la base des résultats préliminaires positifs que nous avons conçu cette cohorte en « vraie vie », afin de proposer aux patients en situation d'échec thérapeutique un traitement par nivolumab.

## **Matériel et méthode**

### 1. Population

Il s'agissait d'une étude de cohorte unicentrique réalisée au CHU de Lille sur une période de 2 ans entre janvier 2018 et décembre 2019 dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du nivolumab en monothérapie dans la prise en charge du CHC avancé. Les patients incluables étaient ceux présentant un diagnostic histologique ou radiologique de CHC, en progression radiologique documentée de la maladie après traitement par sorafenib/regorafenib ou une intolérance au sorafenib/regorafenib, et pour lesquels la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) validait une nouvelle ligne thérapeutique par nivolumab. Les patients devaient présenter un score ECOG 0 ou 1 et un score de CHILD A. Les critères d'exclusion étaient les patients ayant bénéficié de l'immunothérapie par nivolumab en situation adjuvante, un traitement par sorafenib stoppé depuis moins de 14 jours, une hémorragie digestive datant de moins de 6 mois, une maladie auto-immune avec traitement systémique dans les 2 ans précédant l'inclusion, des métastases connues du système nerveux central, une hépatite B non traitée, une infection VIH (Virus Immunodéficience Humaine), une vaccination par vaccin vivant dans les 30 jours avant inclusion, un allaitement ou une grossesse en cours ou en projet, une pneumopathie interstitielle, une Infection nécessitant un traitement systémique, un antécédent de transplantation, un traitement par corticoïdes au long cours. Les comptes rendus de RCP des tumeurs hépato-biliaires validant la décision de traitement ont été recueillis pour identifier les patients ayant bénéficié d'un traitement par nivolumab dans le cadre de la prise en charge d'un CHC. Tous les patients bénéficiaient d'un dossier papier et d'un dossier informatisé sur le logiciel SILLAGE.

## 2. Design de l'étude

Le traitement par nivolumab était administré par voie veineuse périphérique à la dose de 3 mg/kg tous les 15 jours en hôpital de jour du service des Maladies de l'Appareil Digestif. Les patients bénéficiaient d'une évaluation clinique et biologique avant chaque cure et d'une évaluation radiologique (par scanner ou par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) lorsque le scanner était contre-indiqué ou que l'IRM était jugée plus pertinente par le radiologue) dans le service de Radiologie Digestive tous les deux mois.

Les données recueillies concernant la maladie avant la mise en route du nivolumab étaient la présence d'une cirrhose, l'étiologie de celle-ci (consommation excessive d'alcool, infection par le virus de l'hépatite B (VHB) ou C (VHC), NASH, hémochromatose) ; l'âge au diagnostic de CHC ; la notion de preuve histologique du CHC ; le nombre de ligne thérapeutique pré nivolumab ; les modalités d'un traitement par sorafenib, (dose de traitement, causes d'arrêt du traitement) ; les modalités d'un éventuel traitement par regorafenib (dose de traitement, causes d'arrêt du traitement).

L'évaluation clinique était définie par la présence d'ascite, la présence de signe d'encéphalopathie, l'évaluation de l'état général par le score Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ; la présence d'une complication clinique qu'elle soit digestive (douleur abdominale, modification du transit) ; dermatologique (éruption cutanée, prurit, érythème) ; endocrinienne (signe d'hypo/hyperthyroïdie, signe d'hypophysite) ou autre : hépatique, pulmonaire, rénale gradée selon le Common Terminology Criteria for Adverse Events (CT CAE) version 4.0. L'évaluation biologique comportait l'hémoglobine, le taux de plaquettes, de bilirubine, d'albumine, le taux de

prothrombine (TP) et l'international hazard ratio (INR), la créatininémie, le taux d'alphafoetoprotéine (AFP) et le dosage de la Thyroid Stimulating Hormon (TSH). Ces évaluations cliniques et biologiques permettaient le calcul des scores MELD (INR ; créatininémie ; taux de bilirubine) et CHILD (présence d'ascite, signe d'encéphalopathie hépatique, taux de bilirubine, taux d'albumine, taux de prothrombine). Ces scores permettent l'évaluation de la fonction hépato-cellulaire et la probabilité de survie à 3 mois. L'évaluation radiologique comportait la taille de la tumeur et l'évolution selon les critères RECIST et mRECIST.

Après arrêt du traitement par nivolumab, les dossiers informatiques des patients étaient consultés jusqu'à la fin de la période de suivi (décembre 2019) pour évaluer la survie. En cas de données manquantes, les patients ou leur médecin traitant étaient contactés par téléphone.

### 3. Objectifs et critères de jugement

L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du nivolumab pour la prise en charge d'un carcinome hépato-cellulaire non accessible à un traitement local après échec d'une ou plusieurs lignes de traitement systémique. Le critère de jugement principal de l'étude était le taux de survie globale (délai entre la date de début de traitement et la date du décès quelle qu'en soit la cause ou la date des dernières nouvelles) et de survie sans progression (délai entre la date de début de traitement et la date du scanner décrivant une progression selon mRECIST).

Les critères de jugement secondaires étaient le taux de réponse tumorale selon les critères RECIST et mRECIST, le délai d'obtention et la durée de réponse, ainsi que la

recherche de toxicité clinico-biologique et l'évolution de la fonction hépato-cellulaire sous nivolumab.

#### 4. Statistiques

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage.

Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviations standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalle interquartile. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les courbes de survie représentent le pourcentage de survie par rapport au délai étudié. Le taux de survie en différents temps a été déterminé grâce à la méthode de Kaplan-Meier.

La cinétique des scores MELD et Child au cours du temps a été analysée à l'aide d'un modèle linéaire mixte avec le temps en classe comme effet fixe et un effet aléatoire patient pour tenir compte des données répétées au sein d'un même sujet. La normalité des résidus a été vérifiée pour tester l'adéquation du modèle.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Le logiciel statistique SAS (version 9.4) a été utilisé pour analyser les données (SAS Institute, Cary, NC).

## Résultats

Sur la période d'inclusion du 1<sup>er</sup> janvier 2018 au 26 juin 2019, environ 1200 dossiers de CHC ont été présentés en RCP des tumeurs hépatiques du CHU de Lille ; la décision de traitement par nivolumab pour CHC hors contexte adjuvant a été retenue pour 42 patients. Parmi ceux-ci 95 % des patients (40/42) ont bénéficié de la mise en route du nivolumab. Un des patients a refusé le traitement en raison du mode d'administration par voie parentérale et une patiente est décédée avant la mise en route du traitement (figure1).

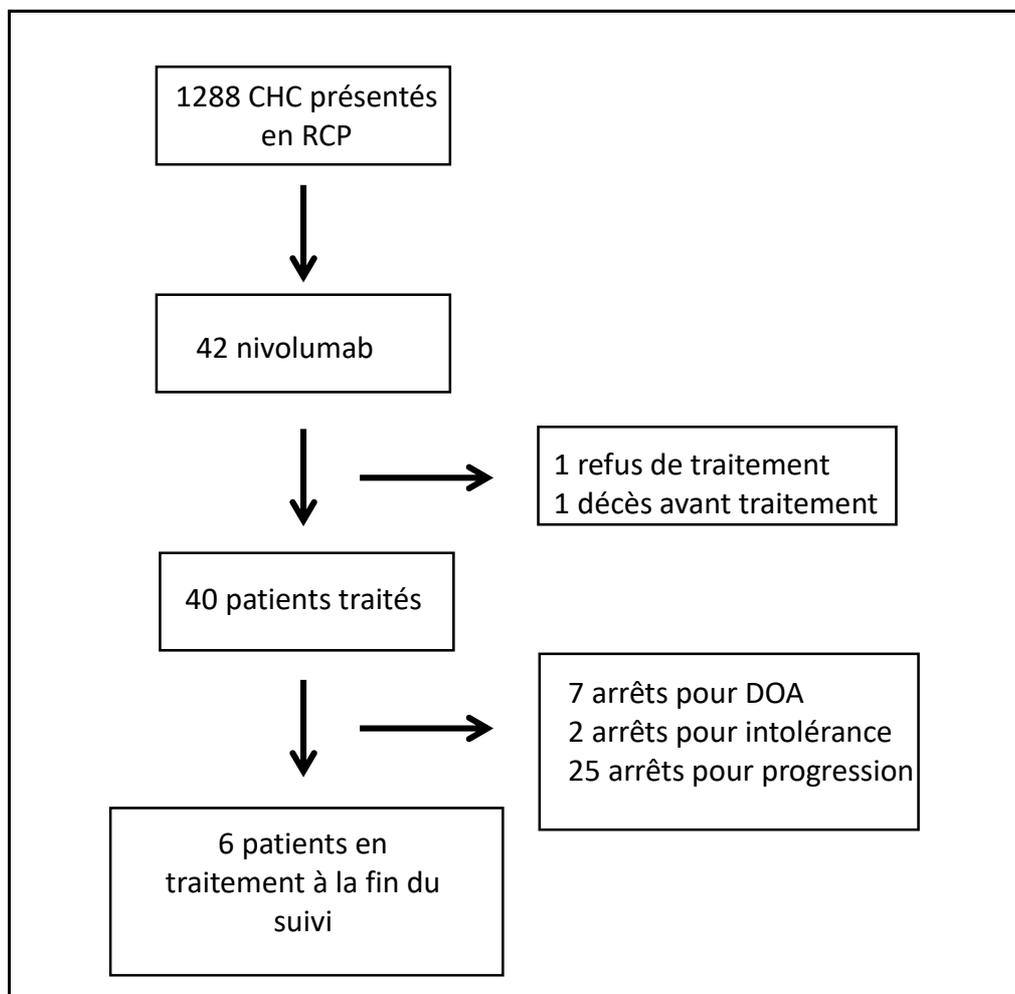


Figure 1 Diagramme de flux

## 1 Description de la population

### 1.1 Généralités

Notre population comportait 85 % d'hommes et 15 % de femmes. L'âge moyen au diagnostic était de 62,5 ans. La confirmation histologique était obtenue pour 40% des patients. A l'instauration du traitement, 23 patients (58%) avaient un score ECOG à 0 et 17 (42%) avaient un score ECOG à 1. Onze patients (28%) présentaient un score de BCLC B et 29 patients (72%) un score BCLC C. Vingt-trois patients (58%) avaient un taux d'AFP inférieur à 200 ng/ml. La taille moyenne des lésions à l'initiation du traitement était de 112.5 millimètres (allant d'un minimum de 15 mm à un maximum de 210 mm) (tableau 1).

### 1.2 Cirrhose et étiologies

Quatre-vingt pour cent des patients (34/42) étaient cirrhotiques et parmi ceux-ci la cirrhose était liée à une consommation excessive d'alcool dans 79 % (27/34) des cas, à une infection par le VHC dans 14 % (5/34) des cas (dont un cas mixte associant consommation excessive d'alcool et VHC), à une infection par le VHB dans 3% (1/34) des cas et à une NASH dans 9% (3/34) des cas (dont un cas mixte consommation excessive d'alcool et NASH). On retient un cas de cirrhose liée à une origine mixte associant hémochromatose et une consommation excessive d'alcool (tableau 1). A l'initiation du traitement, les patients présentaient un score de MELD entre 6 et 16. La médiane du score était de 8. Le score de Child était compris entre A5 et B8 avec une médiane à 5.

| Caractéristiques           |                | Modalité          | N (%)          |
|----------------------------|----------------|-------------------|----------------|
| Sexe                       |                | Féminin           | 6 (15%)        |
|                            |                | Masculin          | 36 (85%)       |
| Age au diagnostic          |                | Médiane (Q1 ; Q3) | 62 (58;67)     |
|                            |                | Moyenne (max-min) | 57,5 (39-76)   |
| Preuve histologique du CHC |                | Oui               | 17 (40%)       |
|                            |                | Non               | 25 (60%)       |
| Cirrhose                   |                | Oui               | 34 (81%)       |
|                            |                | Non               | 8 (19%)        |
| Etiologie                  | Alcool         |                   | 27 (79%)       |
|                            | NASH           |                   | 3 (9%)         |
|                            | VHB            |                   | 1 (3%)         |
|                            | VHC            |                   | 5 (14%)        |
|                            | Hémochromatose |                   | 1 (3%)         |
| Taille tumeur M0           |                | Médiane (Q1; Q3)  | 74 (43; 147)   |
|                            |                | Moyenne (max-min) | 112,5 (15-210) |
| AFP M0                     |                | > 200 ng/ml       | 17 (42%)       |
|                            |                | < 200 ng/ml       | 23 (58%)       |
| Score ECOG M0              |                | 0                 | 23 (58%)       |
|                            |                | 1                 | 17 (42%)       |
| Score BCLC M0              |                | B                 | 11 (28%)       |
|                            |                | C                 | 29 (72%)       |
| Ligne pré nivolumab        |                | 0                 | 2 (4%)         |
|                            |                | 1                 | 20 (48%)       |
|                            |                | 2                 | 15 (36%)       |
|                            |                | 3                 | 4 (10%)        |
|                            |                | 4                 | 1 (2%)         |
| sorafenib                  |                |                   | 40 (95%)       |
|                            | Progression    |                   | 26 (65%)       |
|                            | Intolérance    |                   | 14 (35%)       |
|                            | DOA            |                   | 0 (0%)         |
| regorafenib                |                |                   | 17 (40%)       |
|                            | Progression    |                   | 14 (82%)       |
|                            | Intolérance    |                   | 3 (18%)        |
|                            | DOA            |                   | 0 (0%)         |

Tableau 1: Description de la population

### 1.3 Traitement pré nivolumab

Vingt patients (48 %) ont bénéficié d'une seule ligne pré nivolumab, tandis que quinze patients (36 %) ont bénéficié de deux lignes pré nivolumab (tableau 1).

#### 1.3.1 Sorafenib

La quasi-totalité des patients a bénéficié d'un traitement par sorafenib. Seuls 2 patients n'ont pas reçu de sorafenib l'un pour cause de cardiopathie contre-indiquant la prise d'un inhibiteur de tyrosine kinase, l'autre ayant refusé le traitement par sorafenib. La durée moyenne de traitement était de 7,4 mois (médiane 5,5 mois). La médiane de dose en fin de traitement était de 600 mg de sorafenib soit une dose inférieure à la dose habituellement indiquée de 800 mg par jour. L'arrêt du sorafenib était justifié par une progression radiologique définie selon le score m RECIST pour 65 % (26/40) et intolérance pour 35% (14/40) des patients. Aucun n'a présenté de décompensation oedémato-ascitique ou insuffisance hépato-cellulaire secondaire au sorafenib.

#### 1.3.2 Regorafenib

Dix-sept patients (40%) ont bénéficié d'un traitement par regorafenib. La durée moyenne de traitement était de 4,5 mois (médiane de 4,3 mois). La médiane de dose était de 120 mg de regorafenib soit une dose inférieure à la dose habituellement indiquée de 160 mg par jour. L'arrêt du regorafenib était justifié par une progression radiologique définie selon le score m RECIST pour 82 % (14/17) des patients et

intolérance pour 18 % (3/17) des patients. Aucun n'a présenté de décompensation oedémato-ascitique ou insuffisance hépato-cellulaire secondaire au regorafenib.

## 2 Efficacité

Le nombre médian de cure de nivolumab était de 5 cures par patient avec des extrêmes allant de 1 à 26 cures. La durée moyenne de traitement par nivolumab était de 3 mois et la durée médiane de 2,6 mois.

### 2.1 Survie

La survie globale à 24 mois est de 47,9%. La durée médiane de survie globale est de 15 mois (figure 2).

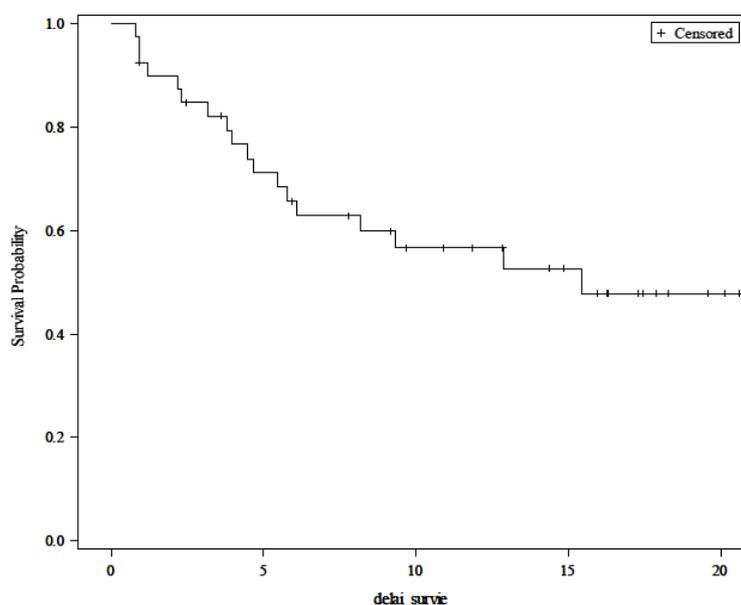


Figure 2 : Courbe de survie globale

La survie sans progression à 24 mois est de 6%. Le temps médian à progression est de 2,9 mois (figure 3).

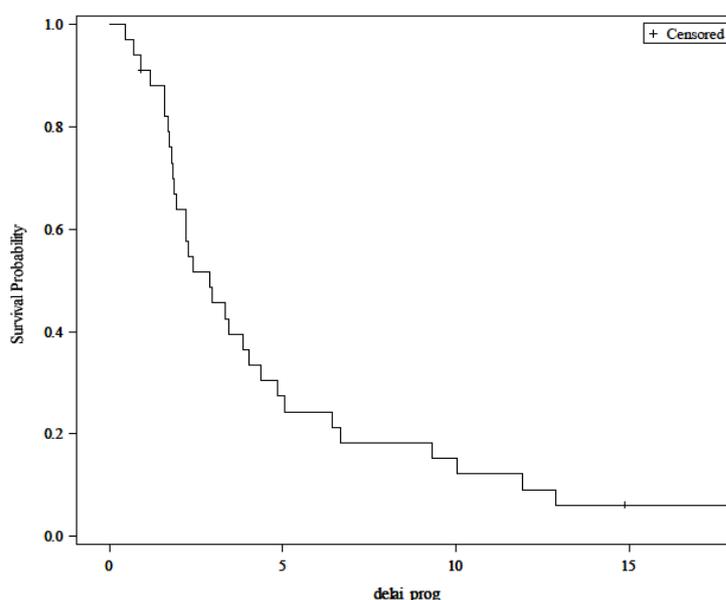
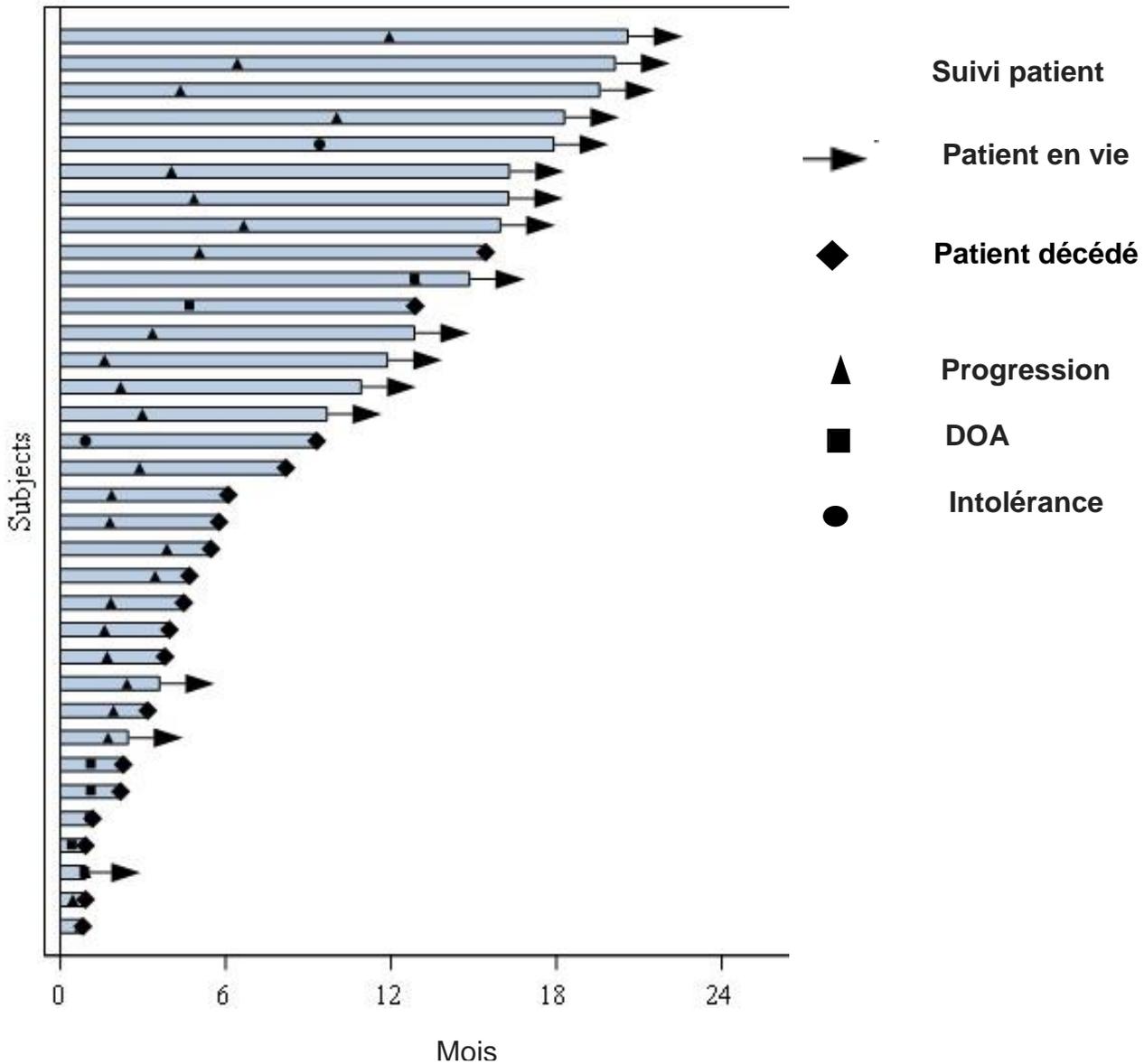


Figure 3 : Courbe de survie sans progression

## 2.2 Cause d'arrêt

Trente-quatre patients (85%) patients ont interrompu le nivolumab au cours de notre suivi. Les causes d'arrêt du nivolumab étaient une progression radiologique pour 73% (25/34) des patients, une intolérance pour 5,8% (2/34) et une DOA pour 20,5 % (7/34) des patients (figure 4). Lorsque la cause d'arrêt était la progression celle-ci correspondait à une augmentation de taille des lésions hépatiques dans 76% (19/25) des cas ; à une augmentation de taille des lésions extra hépatiques dans 8% (2/25) des cas ; à l'apparition de nouvelles lésions hépatiques dans 68% (17/25) des cas ; à l'apparition de nouvelles lésions extra hépatiques dans 36% (9/25) des cas, 66% (6/9) d'entre eux présentaient une carcinose péritonéale.



### 2.3 Taux de réponse

Une réponse objective était obtenue chez 5 patients (14%), comprenant une réponse complète et 4 réponses partielles. Le délai de réponse moyen était de 4 mois. La durée de réponse moyenne était de 7,2 mois. Parmi les patients répondeurs 4 étaient cirrhotiques. On note une baisse du taux d'AFP au cours du suivi chez les patients répondeurs (figure 5).

Six patients étaient encore en cours de traitement à l'arrêt du suivi, deux d'entre eux étaient encore en réponse partielle, les autres présentaient une maladie stable.

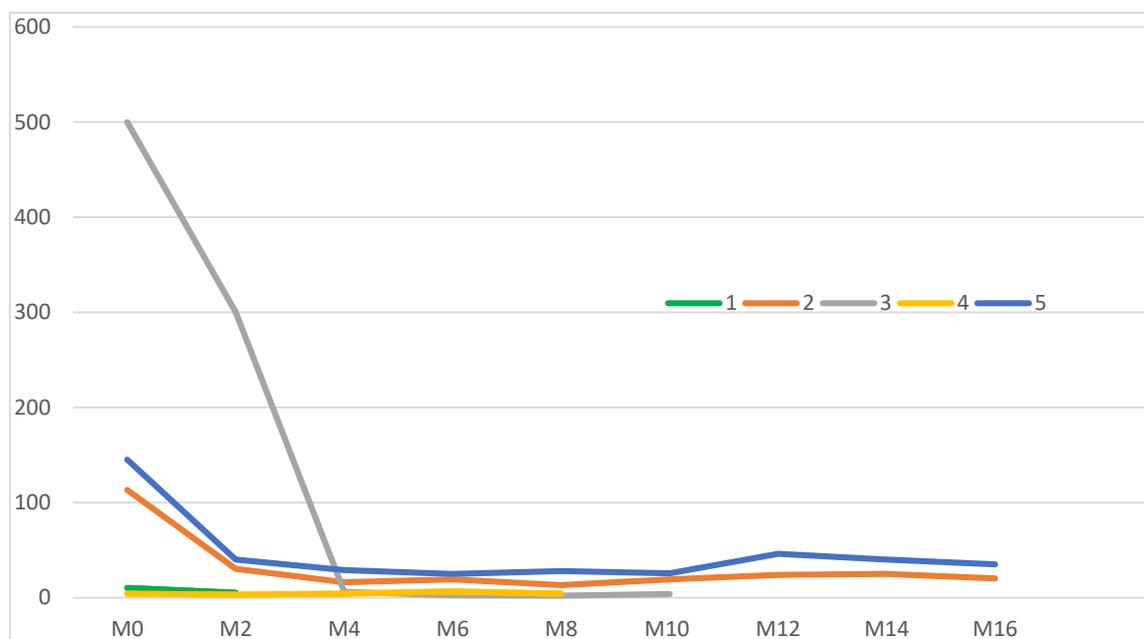


Figure 5 : Evolution taux d'AFP chez les patients répondeurs

### 3 Tolérance

#### 3.1 Etat général

L'évaluation du score ECOG, permettant l'appréciation de l'asthénie, était stable au cours du suivi. Le score est toujours resté coté entre 0 et 1, correspondant à une limitation modérée des activités de la vie quotidienne.

### 3.2 Fonction hépato-cellulaire

Les scores Child et MELD n'ont pas ou peu varié au cours du suivi, compris pour le score de Child entre A5 et B8 (médiane de 6 et moyenne autour de 5,5 à chaque évaluation) et pour le score de MELD entre 7 et 18 (médiane de 8 et moyenne de 8,5 à chaque évaluation). La fonction hépato-cellulaire des patients cirrhotiques est restée stable au cours du traitement par nivolumab.

### 3.3 Toxicités

Dix patients (25%) ont présentés des effets secondaires conduisant pour 2 patients à l'arrêt du traitement. Nous n'avons pas observé de décès imputable au traitement.

Les complications les plus fréquentes étaient endocriniennes, observées chez 5 patients (12,5%). Trois patients ont présenté des thyroïdites de grade 1 (TSH basse, hormones T3 T4 discrètement augmentées, pas de traitement instauré, pas de symptôme clinique) ; un patient a présenté une thyrotoxicose de grade 3 (TSH basse, hormone T3 T4 augmentées, pas d'anticorps, diarrhée, asthénie, douleurs musculaires, agitation) ayant justifié l'arrêt du traitement par nivolumab et une surveillance régulière des paramètres thyroïdiens ; un patient a présenté une hypothyroïdie de grade 2 (TSH haute et hormones T3 T4 basses, asthénie) ayant justifié l'introduction de levothyrox sans arrêt du traitement par nivolumab.

Deux patients (5 %) ont présenté des complications digestives. Une correspondait à une colite sévère de grade 3 (5-10 selles par jour) d'évolution favorable sous corticoïdes, et associée à une toxicité rénale conduisant à l'arrêt de l'immunothérapie. La seconde correspondait à une colite non sévère de grade 2 (3-5 selles par jour) confirmée endoscopiquement, traitée par corticoïde et ayant justifié le report d'une cure.

Un patient a présenté une éruption eczématiforme de grade 1 ayant justifié un traitement par dermocorticoïde, autorisant la poursuite du traitement par nivolumab. Enfin 3 patients ont présenté des complications supplémentaires. Une correspondait à une hépatite aiguë de grade 2 ayant justifié un traitement par corticoïde pendant un mois et le report d'une cure de nivolumab. Une correspondait à une atteinte pulmonaire avec notion de dyspnée New York Heart Association (NYHA) grade 2 documentée par scanner. Cette atteinte n'a pas imposé l'arrêt du traitement. Une correspondait à une néphrite interstitielle marquée par l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë de grade 3 après 2 cures de nivolumab. Cette atteinte a justifié l'arrêt du traitement après avis néphrologique.

## Discussion

Dans cette étude de cohorte en vraie vie évaluant le nivolumab chez des patients atteints de CHC avancé, la médiane de survie globale était de 15 mois avec un taux de réponse de 14% et une durée de réponse de 7,2 mois en moyenne. La présence d'une cirrhose et l'étiologie de celle-ci n'avaient pas d'influence sur la réponse au traitement. Nous avons observé une diminution du taux d'AFP chez les patients répondeurs. Ces résultats sont similaires à ceux de l'essai CheckMate 040 qui montrait une médiane de survie globale de 15 mois et un taux de réponse aux alentours de 14% <sup>(17)</sup>. Ils se rapprochent aussi de ceux de l'essai CheckMate 459, étude de phase III comparant le sorafenib et le nivolumab en traitement de première ligne pour le CHC avancé, dans lequel la survie globale était de 16,4 mois et le taux de réponse de 15% <sup>(18)</sup>. Ces résultats font également écho à ceux concernant le pembrolizumab, autre inhibiteur de PD1, évalué dans la prise en charge du CHC avancé dans les essais KEYNOTE 224 et KEYNOTE 240 <sup>(20, 21)</sup>. L'essai de phase II KEYNOTE 224, mettait en évidence une survie sans progression de 4,9 mois et une médiane de survie globale de 12 mois, le taux de contrôle de la maladie était de 18% <sup>(20)</sup>. L'essai KEYNOTE 240, étude randomisée de phase III, évaluait le pembrolizumab contre placebo en deuxième ligne après progression sous sorafenib. Le taux de réponse est de 18%, et la survie globale de 14 mois, soit similaire aux études concernant le nivolumab <sup>(21)</sup>. Les résultats négatifs des études randomisées de phase III CheckMate 459 et KEYNOTE 240, rapportés en fin d'année 2019, ont suscité une déception proportionnelle aux espoirs engendrés par les résultats initiaux. L'essai CheckMate 459 n'a pas mis en évidence de supériorité du nivolumab sur le sorafenib en terme de survie globale (16 mois dans le groupe nivolumab et 14 mois dans le groupe sorafenib) ni de supériorité en terme de survie sans progression (3,7 mois dans le groupe nivolumab et 3,8 dans le bras

[Tapez ici]

sorafenib)<sup>(18)</sup>. Les taux de survies globale et sans progression dans l'essai KEYNOTE 240 n'étaient pas significativement supérieurs dans le groupe pembrolizumab par rapport au groupe placebo<sup>(21)</sup>. Il n'y a donc pas de preuve d'une meilleure efficacité des inhibiteurs de PD1 par rapport au sorafenib en première ligne, ou comparé au placebo en seconde ligne, dans le traitement du CHC avancé.

Cependant, les taux de réponse de 15% du nivolumab et de 18% du pembrolizumab dans ces deux études sont bien supérieurs au taux de réponse du sorafenib de 7% dans l'étude CheckMate 459<sup>(18, 21)</sup> et à ceux des essais précédents concernant le sorafenib et le regorafenib qui n'atteignaient des taux de réponse que de 2 à 3 % pour le sorafenib et de 7% pour le regorafenib<sup>(5, 7)</sup>. De plus, la durée de réponse à l'immunothérapie (13 mois dans l'étude KEYNOTE 240<sup>(21)</sup> et 17 mois dans l'étude CheckMate 040<sup>(17)</sup>) est plus importante que la survie globale sous sorafenib dans l'étude CheckMate 459 (la durée de réponse n'ayant pas été analysée)<sup>(18)</sup>. En résumé l'immunothérapie engendre, pour une minorité de patients, d'importantes et durables réponses tumorales. La difficulté principale reste d'identifier les sujets susceptibles de répondre à ces stratégies de levée de blocage immunitaire par inhibition des points de contrôle immunitaire.

Existe-t-il des biomarqueurs permettant d'identifier les patients répondeurs ?

Le taux de PDL1, déjà utilisé pour sélectionner les patients atteints d'adénocarcinome œsophagien ou de cancer du poumon non à petites cellules, semble être un marqueur prédictif de réponse au traitement<sup>(10)</sup>. L'étude de *Sia et al*, étudiant l'environnement tumoral de 1000 CHC, a montré que certains CHC étaient significativement enrichis en signatures inflammatoires traduisant la présence de cellules immunitaires cytotoxiques. Ils avaient également une expression immunohistochimique PD-1 et PD-

L1 plus élevée. Deux tiers de ceux-ci présentaient des signatures moléculaires traduisant une réponse immunitaire active, prédictives de bonne réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. Le tiers restant présentait des signatures moléculaires caractérisant une réponse immunitaire épuisée, avec un stroma inflammatoire immunosuppresseur riche en TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor  $\beta$ ) et en macrophage. L'expression immunohistochimique de PD-1/PD-L1 n'était pas différente entre les deux profils immunologiques, ce qui suggère que le statut PDL1 n'est pas prédictif de la réponse aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire pour le traitement du CHC <sup>(22)</sup>. Dans l'essai CheckMate 040, il n'existait pas de corrélation entre l'expression tumorale de PDL1 et la réponse aux traitements <sup>(17)</sup>. Dans l'étude CheckMate 459, on notait un taux de réponse de 28% dans le groupe PD1>1% vs 12% dans le groupe <1% sans analyse statistique concernant ces valeurs <sup>(18)</sup>. Dans notre travail, nous n'avions pas l'information quant au taux de PDL1 présent dans la tumeur, d'autant que seul 40 % des patients avaient une preuve histologique de leur CHC. Les différents résultats semblent conforter l'idée que l'utilisation de l'expression du ligand PD-1 n'est pas prédictive d'une réponse thérapeutique dans le CHC.

La recherche d'une instabilité microsatellitaire (MSI) est utilisée dans les tumeurs coliques pour déterminer l'intérêt d'un traitement par inhibiteurs de PD-1. Cependant, le statut MSI est peu représenté dans le CHC et ne semble pas être utile pour prédire la réponse à l'immunothérapie <sup>(23, 24)</sup>.

*Llovet et al* avait montré en 2015 que la mutation CTNNB1, activatrice de la voie  $\beta$ -caténine, était l'une des plus courantes, affectant 25 à 30% des patients atteints de CHC <sup>(25, 26)</sup>. Dans le mélanome, *Spranger et al* suggère la résistance aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire lors de l'activation de la voie  $\beta$ -caténine <sup>(27)</sup>. Concernant le CHC, l'activation de la voie  $\beta$ -caténine serait associée à une exclusion

des cellules immunitaires T du stroma tumoral, ce qui rendrait les tumeurs résistantes aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire. L'absence de mutation serait donc un marqueur de réponse aux traitements <sup>(28)</sup>.

La charge mutationnelle importante semble être un marqueur de la réponse aux anti-PD1 dans le cancer du poumon et dans le mélanome <sup>(29, 30)</sup>. Le taux de réponse pour les patients avec une charge mutationnelle élevée ( $\geq 20$  mutations / mb) était de 58% contre 20% pour les charges mutationnelles faibles ( $p = 0,0001$ ). Il n'existe pas d'étude évaluant l'impact de la charge mutationnelle sur la réponse thérapeutique dans le CHC.

De nouvelles investigations sont donc nécessaires pour définir d'éventuels marqueurs prédictifs de réponse aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire.

Le manque de supériorité des inhibiteurs de PD1 sur le sorafenib serait-il corrigé par une combothérapie ?

L'étude de phase Ib de *Lee et al* suggère un effet synergique de l'association d'un anti PDL1, l'atezolizumab, avec un anti VEGF (Vascular Epithelial Growth Factor), le bevacizumab <sup>(31)</sup>. Le VEGF réduisant la possibilité d'afflux de cellules immunes, le blocage de celui-ci permettrait une amélioration de l'infiltration des cellules T dans les tumeurs potentialisant l'effet de l'immunothérapie. Dans cette étude, le taux de réponse était de 61% et la survie sans progression à 6 mois était de 65 %. La tolérance de cette association était bonne avec 28% d'effets secondaires de grades 3 et 4 en grande partie biologiques <sup>(31)</sup>. L'étude de phase III IMbrave 150 a analysé l'association bevacizumab et atezolizumab en première ligne contre sorafenib dans le traitement du CHC avancé. La survie sans progression est de 6.8 mois dans le bras bevacizumab et atezolizumab contre 4.3 mois dans le bras sorafenib, le taux de réponse était

significativement supérieur à celui du sorafenib (27% vs 12%,  $p < 0.0001$ )<sup>(32,33)</sup>. Il n'existe pas encore d'AMM pour cette association de traitement mais une demande d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) est en cours. D'autres combothérapies sont en cours d'évaluation telles que l'association durvalumab (anti PDL1) et tremelimumab (anti CTLA 4) (HIMALAYA), la combinaison atezolizumab et cabozantinib (COSMIC), et l'association lenvatinib et pembrolizumab (LEAP)<sup>(34, 35)</sup>.

Concernant la tolérance du traitement, l'immunothérapie génère des toxicités auto-immunes inédites dans le monde de la cancérologie. Dans notre travail, des effets secondaires étaient retrouvés chez 25 % des patients, soit des taux similaires à ceux de l'essai CheckMate 459 et CheckMate 040<sup>(17,18)</sup>. Les complications relevées n'étaient pas sévères, seulement trois de grade 3, soit moins de 8%. L'effet secondaire le plus fréquent dans notre étude était la thyroïdite, tout comme dans l'essai KEYNOTE 224 concernant le pembrolizumab<sup>(20)</sup>. Deux patients (5%) ont nécessité une suspension de traitement pour une cure, soit un mois d'arrêt de traitement : l'une pour une hépatite de grade 2 corrigée par les corticoïdes et l'autre pour une colite de grade 2 d'évolution favorable sous corticoïde. Il y en avait 11% dans l'essai CheckMate 040<sup>(17)</sup>. Deux patients ont interrompu le traitement pour intolérance l'un pour thyrotoxicose et l'autre pour néphrite interstitielle. Il n'était pas décrit d'arrêt définitif du nivolumab pour intolérance dans les essais CheckMate 040 et CheckMate 459<sup>(17, 18)</sup>. Il est intéressant de noter l'absence de dégradation de la fonction rénale, de toxicité hématologique, d'alopécie, de lésion cutanéomuqueuse comme c'est le cas de nombreux traitements de chimiothérapie. Les complications auto-immunes des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, sont rares mais elles doivent être recherchées par les oncologues. Elles peuvent en effet justifier une interruption voire

un arrêt définitif du traitement et une prise en charge spécifique, notamment par corticoïde.

La fonction hépato-cellulaire des patients, et notamment des patients cirrhotiques, est globalement restée stable durant le traitement. Sept patients ont arrêté le nivolumab pour DOA, dont six au cours des deux premiers mois. Il faut noter que ces patients étaient probablement plus fragiles dès l'instauration du nivolumab puisque 3 sur les 7 (soit presque 50%) étaient déjà Child B et deux (soit presque 30%) avaient un score de MELD supérieur à 10. Ceci souligne la difficulté de restreindre la prescription du nivolumab aux seuls patients présentant les critères d'inclusion initialement fixés dans notre cohorte. Sans doute en raison du fait que cette option thérapeutique était perçue, au moment de notre travail, comme un traitement prometteur pour les patients sans alternative thérapeutique. Cependant le non-respect des critères d'inclusion est sans doute en partie responsable de la fréquence des DOA et de l'arrêt prématuré du nivolumab (dans les 4 premiers mois de traitement) chez la moitié des patients. La sélection des patients à traiter par immunothérapie doit donc rester rigoureuse concernant la fonction hépato-cellulaire.

Les limites de notre étude étaient son caractère rétrospectif et l'absence d'un bras contrôle puisqu'il s'agissait d'une étude de vraie vie dont l'objectif était de compléter les données de la littérature. Une autre limite de l'étude était la petite taille de l'effectif, laquelle s'explique par l'interruption prématurée des inclusions suite aux résultats décevants des études randomisées.

## Conclusion

Les stratégies de prise en charge du CHC avancé, ont été limitées pendant de nombreuses années à l'utilisation des inhibiteurs de tyrosine kinase, ces derniers ne permettant pas un contrôle prolongé de la maladie. Bien que l'ère des inhibiteurs de tyrosine kinase en monothérapie semble révolue, la place exacte de l'immunothérapie et des associations immunothérapie-anti-angiogéniques reste largement à préciser.

Notre travail mené sur une cohorte de patients atteints de CHC avancé, prétraités par une ou plusieurs lignes d'inhibiteurs de tyrosine kinase, montre, des résultats en accord avec la littérature, qu'il s'agisse de l'efficacité ou de la tolérance du nivolumab. Même si les résultats peuvent sembler décevants, l'efficacité précoce et durable de l'immunothérapie chez certains patients ouvre une réflexion sur la sélection de patients répondeurs. Le taux de PDL1 tumoral ne semble pas influencer la réponse thérapeutique et n'est pas retenu dans la décision de traitement. Le statut MSI est trop peu représenté dans le CHC pour être un marqueur de réponse tumorale. On note cependant une influence possible de l'absence de la mutation activatrice de la voie  $\beta$ -caténine comme biomarqueur de la réponse aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire. De plus amples investigations sont nécessaires pour confirmer ces données et identifier d'autres biomarqueurs prédictifs de réponse thérapeutique.

On confirme la bonne tolérance de l'immunothérapie chez les patients avec un taux de complication, non sévère le plus souvent, autour de 25%. Les complications sont auto-immunes (colites, thyroïdites, dermatites) et corrigées par la corticothérapie dans un tiers des cas. Le taux de décompensation oedémato-ascitique, notable et surtout précoce dans notre travail, renforce l'idée d'une évaluation hépatique via les scores

de MELD et Child rigoureuse à la mise en route du traitement ; d'autant que le nivolumab semble ne pas dégrader la fonction hépato-cellulaire.

Au cours de ces derniers mois et lors de l'élaboration de ce travail, l'association atezolizumab et bevacizumab a permis une avancée significative. L'AMM de cette combothérapie est en attente, et plusieurs études évaluant d'autres combothérapies sont en cours, ouvrant de nouvelles perspectives pour la prise en charge de ces patients.

## Bibliographie

1. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Schwartz M, Sherman M, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primer*. 2016 Apr 14;2:16018.
2. Blanc JF, Barbare JC, Baumann AS, Boige V, Boudjema K, et al. « Carcinome hépatocellulaire ». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, [Internet]. Mars 2019. Available from: [<http://www.tnkd.org>]
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 May; 68(6):394–424.
4. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Résultats préliminaires. Saint-Maurice (Fra): [Internet]. 2019. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/>
5. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24; 359(4):378–90.
6. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018 Mar 24; 391(10126):1163–73.
7. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang Y-H, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Jan 07; 389(10064):56–66.
8. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo B-Y, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Jul 5; 379(1):54–63.
9. Sosman J A. Immunotherapy of advanced melanoma with immune checkpoint inhibition [Internet]. 2015 Sep. Available from: <http://www.uptodate.com>.
10. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015 May 21; 372(21):2018–28.
11. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5; 373(19):1803–13.
12. Vuagnat P, Champiat S. Immunothérapies anti-checkpoints : aspects fondamentaux, *MCED*, Déc 2018; (95).

13. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012 Mar 22; 12(4):252–64.
14. Gao Q, Wang X-Y, Qiu S-J, Yamato I, Sho M, Nakajima Y, et al. Overexpression of PD-L1 significantly associates with tumor aggressiveness and postoperative recurrence in human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2009 Feb 1; 15(3):971–9.
15. Umemoto Y, Okano S, Matsumoto Y, Nakagawara H, Matono R, Yoshiya S, et al. Prognostic impact of programmed cell death 1 ligand 1 expression in human leukocyte antigen class I-positive hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy. *J Gastroenterol*. 2015 Jan; 50(1):65–75.
16. Finkelmeier F, Waidmann O, Trojan J. Nivolumab for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018 Dec; 18(12):1169–75.
17. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. 2017 Jun 24; 389(10088):2492–502.
18. Yau T, Park JW, Finn RS, Cheng A-L, Mathurin P, Edeline J, et al. CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Ann Oncol*. 2019 Oct; 30:v874–5.
19. Tella SH, Mahipal A, Kommalapati A, Jin Z. Evaluating the Safety and Efficacy of Nivolumab in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: Evidence to Date. *OncoTargets Ther*. 2019 Nov; 12:10335–42.
20. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattani S, Ogasawara S, Palmer D, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Jul;19(7):940–52.
21. Finn RS, Ryoo B-Y, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim H-Y, et al. Results of KEYNOTE-240: phase 3 study of pembrolizumab (Pembro) vs best supportive care (BSC) for second line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol*. 2019 May 20;37(15\_suppl):4004–4004.
22. Sia D, Jiao Y, Martinez-Quetglas I, Kuchuk O, Villacorta-Martin C, Castro de Moura M, et al. Identification of an Immune-specific Class of Hepatocellular Carcinoma, Based on Molecular Features. *Gastroenterology*. 2017 Sep; 153(3):812–26.
23. Goumard C, Desbois-Mouthon C, Wendum D, Calmel C, Merabtene F, Scatton O, et al. Low Levels of Microsatellite Instability at Simple Repeated Sequences Commonly Occur in Human Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Genomics Proteomics*. 2017 Oct; 14(5):329–39.

24. Ang C, Klempner SJ, Ali SM, Madison R, Ross JS, Severson EA, et al. Prevalence of established and emerging biomarkers of immune checkpoint inhibitor response in advanced hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2019 Jun 18; 10(40):4018–25.
25. Llovet JM, Villanueva A, Lachenmayer A, Finn RS. Advances in targeted therapies for hepatocellular carcinoma in the genomic era. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015 Jul; 12(7):408–24.
26. Zucman-Rossi J, Villanueva A, Nault J-C, Llovet JM. Genetic Landscape and Biomarkers of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2015 Oct; 149(5):1226-1239.e4.
27. Spranger S, Bao R, Gajewski TF. Melanoma-intrinsic  $\beta$ -catenin signalling prevents anti-tumour immunity. *Nature*. 2015 Jul 9; 523(7559):231–5.
28. Li X, Xiang Y, Li F, Yin C, Li B, Ke X. WNT/ $\beta$ -Catenin Signaling Pathway Regulating T Cell-Inflammation in the Tumor Microenvironment. *Front Immunol*. 2019 Sep 26; 10:2293.
29. Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, Patel SP, Frampton GM, Miller V, et al. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. *Mol Cancer Ther*. 2017 Nov; 16(11):2598–608.
30. Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med*. 2017 Dec 21; 377(25):2500–1.
31. Lee K-H, Hsu C-H, Lee MS, Ryoo B-Y, Verret W, He AR, et al. Atezolizumab + bevacizumab in hepatocellular carcinoma (HCC): Safety and clinical activity results from a phase Ib study. *Ann Oncol*. 2018 Nov; 29:ix47.
32. Finn RS, Ducreux M, Qin S, Galle PR, Zhu AX, Ikeda M, et al. IMbrave150: A randomized phase III study of 1L atezolizumab plus bevacizumab vs sorafenib in locally advanced or metastatic hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2018 May 20; 36(15\_suppl):TPS4141–TPS4141.
33. Cheng A-L, Qin S, Ikeda M, Galle P, Ducreux M, Zhu A, et al. IMbrave150: Efficacy and safety results from a ph III study evaluating atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) vs sorafenib (Sor) as first treatment (tx) for patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Ann Oncol*. 2019 Nov; 30:ix186–7.
34. Kelley RK, Abou-Alfa GK, Bendell JC, Kim T-Y, Borad MJ, Yong W-P, et al. Phase I/II study of durvalumab and tremelimumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): Phase I safety and efficacy analyses. *J Clin Oncol*. 2017 May 20; 35(15\_suppl):4073–4073.
35. Kelley RK, Cheng A-L, Braitheh FS, Park J-W, Benzaghrou F, Milwee S, et al. Phase 3 (COSMIC-312) study of cabozantinib (C) in combination with atezolizumab (A) versus sorafenib (S) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) who have not received previous systemic anticancer therapy. *J Clin Oncol*. 2019 May 20; 37(15\_suppl):TPS4157–TPS4157.

**AUTEUR : Nom : BROT**

**Prénom : Adélaïde**

**Date de soutenance : 19/06/2020**

**Titre de la thèse :** Efficacité et tolérance du nivolumab dans la prise en charge du carcinome hépatocellulaire avancé. Étude de cohorte en vraie vie.

**Thèse - Médecine - Lille 2019/2020**

**Cadre de classement :** hépatologie, oncologie

**DES + spécialité :** DES hépato-gastro-entérologie - DESC cancérologie

**Mots-clés :** Carcinome hépato-cellulaire, Immunothérapie, Nivolumab

**Résumé :**

Introduction : Le CHC est la tumeur hépatique la plus fréquente avec une mortalité importante en France et dans le monde. Les stratégies thérapeutiques, pour la prise en charge du CHC avancé, ont été limitées, pendant longtemps, à l'utilisation des inhibiteurs de tyrosine kinase en monothérapie, ces derniers ne permettant pas un contrôle prolongé de la maladie. L'immunothérapie et le blocage des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire via les anticorps monoclonaux anti-PD1 (nivolumab), sont actuellement indiqués dans le traitement du mélanome ou du carcinome pulmonaire non à petites cellules. Dans la prise en charge du CHC avancé, le nivolumab a été testé en 2018 dans l'essai clinique CheckMate 040. Une réponse objective était observée dans 15% des cas et une stabilisation tumorale dans 30-40% des cas. C'est sur la base de ces résultats encourageants que nous avons conçu une cohorte de patients atteints de CHC avancé, traités par nivolumab au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Lille, afin d'observer l'efficacité et la tolérance de ce traitement.

Matériel et méthode : Étude de cohorte uni centrique réalisée au CHU de Lille sur une période de 2 ans entre janvier 2018 et décembre 2019, 40 patients traités par nivolumab en monothérapie à la dose de 3 mg/kg tous les 15 jours. Nous avons relevé tous les deux mois les évaluations cliniques, biologiques et radiologiques pour déterminer la survie globale, la survie sans progression, les taux et durées de réponse, la tolérance clinique et l'évolution de la fonction hépatocellulaire.

Résultats : La survie globale à 24 mois est de 47,9%. La durée médiane de survie est de 15 mois. La survie sans progression à 24 mois est de 6%. Le temps médian à progression est de 2,8 mois. Une réponse objective était obtenue chez 5 patients (14%). La durée de réponse moyenne était de 7,2 mois. Des effets secondaires étaient présents chez 25 %, moins de 8% de grade 3. On note un arrêt prématuré du nivolumab chez la moitié des patients.

Conclusion : Même si ces résultats peuvent sembler décevants, l'efficacité précoce et durable de l'immunothérapie chez certains patients ouvre une réflexion sur la sélection de patients répondeurs. La place exacte de l'immunothérapie et des associations immunothérapie-anti-angiogéniques reste largement à préciser dans la prise en charge du CHC avancé.

**Composition du Jury :**

**Président : Professeur Philippe MATHRUIN**

**Assesseurs : Professeur Nicolas PENEL, Professeur Sébastien DHARANCY**

**Directeur de thèse : Docteur Stéphane CATTAN**