

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

Année 2020

N°2020 - 163

**Etude de la réponse tumorale aux traitements systémiques des carcinomes
fibrolamellaires à partir d'une cohorte rétrospective multicentrique**

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE HEPATO-GASTROENTEROLOGIE

DIPLOME D'ETAT

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19 OCTOBRE 2020

PAR

Xixi YE

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Eric NGUYEN-KHAC

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Jean-Marc REGIMBEAU

Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT

Monsieur le Professeur Charles SABBAGH

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur Vincent HAUTEFEUILLE

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Eric NGUYEN-KHAC

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Chef du Service Hépato-Gastroentérologie et Cancérologie Digestive, CHU Amiens Picardie

Chef du Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie" (D.R.I.M.E)

Directeur Adjoint du Laboratoire GRAP INSERM U1247

Président du CRBSP CHU Amiens

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail, je vous en remercie.

Votre expertise et votre rigueur sont à prendre en modèle,

Veillez trouver ici l'expression de mon respect et de ma reconnaissance pour votre enseignement.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Jean-Marc Regimbeau

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Chirurgien Digestif

Chef du Service de Chirurgie Digestive, CHU Amiens Picardie

Chef du service Unité Médico-Chirurgicale Ambulatoire (UMCA)

Responsable Unité de Recherche UPJV UR 7518 SSPC (Simplification des Soins des Patients chirurgicaux Complexes)

Vous me faites l'honneur de juger ce travail,

Merci pour votre partage de vos connaissances en cancérologie digestive,

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Cancérologue

Ancien Chef du Service d'Oncologie Médicale, CHU Amiens Picardie

Vous me faites l'honneur de juger ce travail,

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Charles SABBAGH

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Chirurgien Digestif

Service de Chirurgie Digestive, CHU Amiens Picardie

Vous me faites l'honneur de juger ce travail,

*Merci pour votre disponibilité et le partage de vos connaissances en cancérologie colorectale
et sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.*

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A mon Maître,

Monsieur le Docteur Vincent HAUTEFEUILLE

Praticien Hospitalier

Hépatogastroentérologue

Service d'Hépatogastroentérologie et Cancérologie Digestive, CHU Amiens Picardie

Tu me fais l'honneur de diriger ce travail,

Je te remercie pour ta disponibilité, ta patience, ton enseignement, ton investissement et ton sens de l'humour,

Merci pour tous les scanners que nous avons pu analyser ensemble.

Tu trouveras ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Remerciements :

A Jacques, pour m'avoir soutenue depuis l'externat, puis l'internat et pour le reste de ma vie.

A mes parents, pour être toujours à mes côtés pour me soutenir, m'encourager depuis le début.

A mon frère, Zhou, pour tous les souvenirs de notre enfance, de faire de moi la tata de Tommy.

A Elise et Xixi bis, mes deux plus vieilles meilleures amies, d'avoir grandi avec moi, de vivre tous les événements importants de ma vie.

A Tu-Quyhn, ma petite jolie fleur, pour m'avoir consolée dans les moments difficile de la P1, puis d'être là comme une sœur. Merci d'avoir organisé tous nos anniversaires à la fac.

A Shinthuya, de faire les princesses ensemble, à nos "bouh bichat".

A Philippe et Michel, d'être disponible à tout moment pour refaire nos sorties.

A Hasibé, ma sœur jumelle, pour nos sous colles partout dans Paris les dimanches matin ! Merci de partager ces moments difficiles de notre vie étudiante, et bien sûr accompagné d'énormément de beaux moments.

A Camille et Sandra, pour notre vie commune avec Hasibé à la fac et à la BU.

A Kit, Yan et Joh, pour avoir formé le premier groupe en P1.

A Anouck et Clément, d'avoir commencé la nouvelle vie d'interne ensemble, de se soutenir pendant les moments difficiles et de poursuivre notre formation à trois.

A Amale, pour notre semestre et notre "colocation" à Senlis.

A mes cointernes Oumi, Lucien, Joséphine Joseph, Marie V, Marco et Erica, pour toutes les soirées, sorties et surtout aux journées DES !

A Aurélien, pour notre semestre en B, les cafés, les petit-déj, les promenades entre l'HDJ Onco et la B. Et toutes les surprises en soirée (DES ou autres) !

A Louise, Quintana, Serge et Charlotte, pour notre semestre COVID et nos cafés aux soins.

A Neila, Julie et Marion T, de m'avoir guidée au début de l'internat.

A Marion A-S et Aline, pour les avis et conseils pendant l'internat.

A Salma, pour nos cafés en salle à l'HEGP, les soirées à l'hôpital, et l'influence astrologique sur le groupe.

A mes cointernes de l'HEGP Claire, Quiterie et Salma, pour ce semestre d'été à Paris.

A M. Joly, pour toutes ces échographies ajoutées, merci de votre disponibilité et de votre gentillesse.

A Sami, pour ta disponibilité et de ton enseignement aux Soins Continus, aux endo, et partout dans le service, au plaisir de travailler à tes côtés, on apprend tellement !

A Marie Cordonnier, pour ta disponibilité et ta gentillesse surtout pour mon premier semestre.

A Adrien Rochand, merci de m'avoir présenté Mr CALIEZ.

A mes chefs Justine, Rux, Mathurin, Valérie, Jean-Phi, Franck, Clara, Clémentine et Julien.

Aux équipes de Gastro A, B, des Soins, des endos et d'HDJ Oncologie du CHU Amiens.

A l'équipe d'Oncologie Digestive de l'HEGP.

A Catherine, pour les petits soins et le chemin pour rester au chaud depuis le parking !

RESUME

Introduction : Les carcinomes fibrolamellaires (CFL) sont des tumeurs malignes hépatiques rares, souvent diagnostiqués à un stade avancé. Il n'existe pas de consensus sur les traitements systémiques anti-tumoraux. L'objectif principal était de déterminer si un traitement anti-tumoral semblait donner de bons résultats en termes de réponse objective morphologique selon les critères RECIST 1.1.

Patients et méthodes : Il s'agissait d'une cohorte multicentrique rétrospective française de 44 patients suivis dans 14 centres porteurs d'un CFL ayant reçu au moins une ligne de traitement systémique (chimiothérapie ou thérapie ciblée) afin d'évaluer leur réponse tumorale morphologique.

Résultats : Au total, 41 cas ont pu être analysés pour l'objectif principal. Sept patients localisés ont eu un traitement néoadjuvant : une chimioembolisation CEL et 6 chimiothérapies permettant 4 stabilisations et sans réponse. Aucune réponse complète n'a été observée, il y avait 15% de réponse partielle, 38% de stabilité et 47% de progression après la première évaluation morphologique. La chimiothérapie la plus prescrite était le GEMOX avec un taux de réponse objective de 13% et un taux de contrôle 25%, suivie de l'association doxorubicine-platine (40% et 80% respectivement). Avec les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), le sorafenib et le sunitinib ne montraient aucune réponse et un taux de contrôle de 40% et de 33% respectivement. L'association de doxorubicine-platine-sorafenib donnait 25% de réponse partielle et 100% de contrôle. Concernant la CEL, le taux de réponse était de 33% et le taux de contrôle de 67%. La survie globale médiane était de 3.3 ans, la survie à 5 ans de 35%. Après chirurgie, tous récidivaient, avec une médiane de survie sans maladie de 11 mois.

Conclusion : Les carcinomes fibrolamellaires sont des tumeurs, chimio-résistantes. Les traitements traditionnels (chimiothérapie cytotoxique et ITK) sont peu actifs, rendant essentiel la découverte de nouvelles molécules ou associations. A ce titre, un inhibiteur du transcrite de fusion des gènes DNAJB1-PRKACA pourrait se révéler efficace.

ABSTRACT

Introduction: Fibrolamellar carcinomas (FLC) are rare hepatic malignancies, often diagnosed at an advanced stage. There is no consensus on systemic anti-tumor treatments. Main objective was to determine whether an anti-tumor treatment appeared to give favorable results in terms of morphological objective response rate according to RECIST 1.1 criteria.

Patients and methods: This retrospective multicentric French cohort of 44 patients from 14 centers included patients with fibrolamellar carcinoma who received at least one systemic treatment (chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors) and has one morphological evaluation.

Results: 41 were analyzed for the main objective. Seven patients had localized disease and received neoadjuvant treatment: 1 TACE and 6 chemotherapies. There was no objective and 4 patients had stable disease. There was no complete response observed, 15% had a partial response (PR), 38% had stable disease (SD) and 47% were progressive disease. GEMOX was the most prescribed regimen with an overall response rate (ORR) of 13% and a disease control rate (DCR) of 25%. Doxorubicine-platine was the second association most prescribed with an ORR of 40% and a DCR of 80%. Tyrosine kinase inhibitors like sorafenib and sunitinib showed no response with a DCR at 40% and 33% respectively. The association of doxorubicine-platine plus sorafenib was used in few patients, with a PR of 25% and a DCR of 100%. Median overall survival was 3.3 years. Five years survival was 35%. After surgery, all patients relapsed, with a median disease-free survival of 11 months.

Conclusion: Fibrolamellar carcinomas are not chemosensitive tumors. Chemotherapies and TKI show low activity. In future studies, targeted approach against fusion transcript of the DNAJB1-PRKACA gene might be an interesting research treatment option.

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	14
II. MATERIEL ET METHODES	17
A. Type d'étude	17
B. Critères d'inclusion	17
C. Critères d'exclusion	17
D. Recueil de données	18
1. Méthode	18
2. Paramètres recueillis	18
3. Objectifs de l'étude	19
4. Analyses statistiques	19
III. RESULTATS	20
A. Données au diagnostic	20
1. Sélection des patients	20
2. Caractéristiques de la population	20
3. Caractéristiques tumorales	21
B. Caractéristiques des patients localisés	21
C. Réponse des patients à la 1 ^{ère} ligne du traitement anticancéreux des CFL avancés	21
D. Résultats de survie	24
E. Autres traitements utilisés toute ligne confondue	24
IV. DISCUSSION	26
V. CONCLUSION	27
VI. ANNEXES	29
VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	32
VIII. RESUME DE LA THESE ET ABSTRACT	36

LISTE DES ABREVIATIONS

CFL : Carcinome fibrolamellaire

CHC : Carcinome hépatocellulaire

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

ADICAP : Association pour le Développement de l'Informatique en Cytologie et Anatomopathologie

CNIL : Comité nationale de l'informatique et des libertés

OMS : Organisation mondiale de la santé

TNM : Tumor, nodes, metastasis

ACE : Antigène carcino-embryonnaire

CA 19-9 : Antigène carbohydrate 19-9

AFP : Alpha foeto-protéine

GGT : Gamma glutamyl-transférase

PAL : Phosphatases alcalines

MSI : Microsatellite instability

NGS : Next-generation sequencing

RC : Réponse complète

RP : Réponse partielle

PKA : Protéine kinase A

AGEO : Association des Gastroentérologues Oncologues

GEMOX : Gemcitabine-Oxaliplatine

FOLFOX : 5FU-Oxaliplatine

5FU : 5-fluorouracile

CEL : chimio-embolisation

ITK : inhibiteurs de tyrosine kinase

mTOR : mammalian target of rapamycin

I. INTRODUCTION :

Les carcinomes fibrolamellaires (CFL), décrits pour la première fois par Edmondson en 1956, sont des tumeurs malignes du foie. Historiquement, ils ont été classés comme une variante rare de carcinome hépatocellulaire (CHC) et ne représentaient que 0.6%–8.6% de tous les CHC [1-2]. Ils sont maintenant devenus une entité à part avec des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et histologiques distinctes par rapport aux CHC.

Ces tumeurs touchent dans la majorité des cas des adultes jeunes avec un âge médian de 21 ans [3], sans cirrhose sous-jacente [4] et concernent plus la population caucasienne (80%) [5-6]. La plupart des études montrent un sex-ratio aux alentours de 1.

Le diagnostic repose sur des arguments cliniques, biologiques, radiographiques et histologiques.

Cliniquement, les signes sont assez peu spécifiques [7] : douleurs abdominales, ictère, nausée, amaigrissement ou palpation d'une masse abdominale ; plus rarement fièvre, trouble de conscience sur hyperammoniémie, etc...

Biologiquement, les valeurs hématologiques et biochimiques sont généralement normales ou légèrement élevées. Il n'existe pas de marqueur tumoral spécifique, l' α -foetoprotéine (AFP) n'étant élevée que dans 10% des cas [3].

Radiologiquement, les CFL sont des lésions de grande taille, uniques dans 67% des cas [8], de contour lobulé, en hypodensité en phase non-injectée, avec un rehaussement hypervasculaire hétérogène à la phase artérielle, puis isodense en phase retardée dans la majorité des cas. Une cicatrice étoilée centrale avec calcification, ainsi qu'une nécrose tumorale sont présentes dans 65-70% des cas [9]. A l'IRM, la lésion apparaît généralement en hyposignal T1 et hypersignal T2 [10]. La présence d'une grande cicatrice (largeur > 2 cm) et de bandes fibreuses ou septa rayonnants sont pathognomoniques [11].

Histologiquement, le CFL se caractérise par la présence de bandes de collagènes fibreuses épaisses entourant les cellules tumorales, d'où le terme fibrolamellaire ; de grandes cellules éosinophiles ; des corps pâles et des corps hyalins sont caractéristiques mais ne sont

pas spécifiques [7].

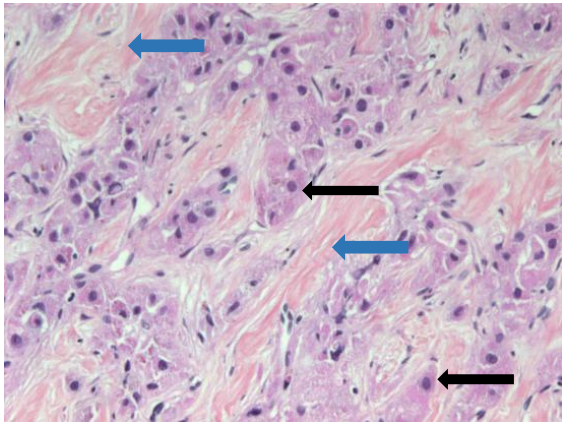


Photo 1 (Pr D. Chatelain – Service d'Anatomopathologie – CHU d'Amiens) : métastase ganglionnaire d'un carcinome fibrolamellaire. Grandes cellules éosinophiles (flèche noire). Bandes de collagène fibreuses qui séparent les cellules (flèche bleue).

Sur le plan immunohistochimique, la cytokeratine 7 et le CD68 sont des marqueurs sensibles et confirment le diagnostic dans 85 à 90% des cas lorsque la morphologie est compatible avec un CFL [12-13].

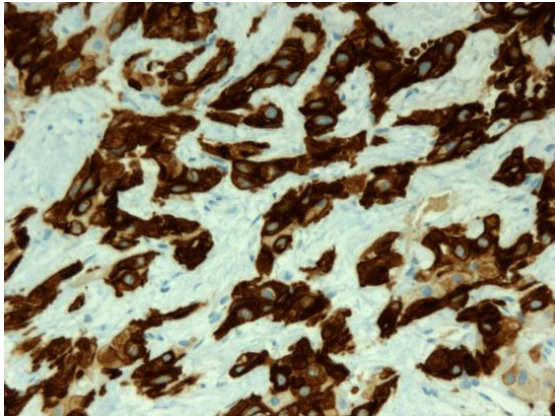


Photo 2 (Pr D. Chatelain – Service d'Anatomopathologie – CHU d'Amiens) : métastase ganglionnaire d'un carcinome fibrolamellaire. Immunohistochimie avec la CK7

Récemment, la délétion segmentaire sur le chromosome 19 entraînant la fusion des gènes DNAJB1 et PRKACA a été découverte dans cette maladie, responsable de l'activation de l'unité catalytique de la Protéine Kinase A (PKA). Elle est présente dans plus de 95% des cas [14], et participe à l'oncogenèse de cette maladie en entraînant une surexpression de l'Aurora kinase A (AURKA). À ce jour, aucun agent spécifique n'a encore été développé pour cibler la PRKACA ou le transcrit de fusion de ce gène. Une étude de phase II multicentrique évaluant une nouvelle molécule, l'ENMD-2076 qui est un inhibiteur sélectif anti-AURKA, testé sur 35 patients, a démontré une seule réponse partielle (3%) avec 20 (57%) de stabilité et avec une médiane de survie sans progression de 3.9 mois et une survie globale de 19 mois [15].

Au diagnostic, la maladie est dans 42.3% à 60.0% des cas au stade IV de la

classification AJCC 2010 (IVa pour une atteinte ganglionnaire et IVb pour une atteinte métastatique) [3, 16-17]. La survie globale médiane au stade IV est significativement inférieure qu'aux stades I-III avec une survie globale à 5 ans de 35% et 74% respectivement [17].

AJCC TNM 2010		
T	N	M
T1 : lésion unique sans invasion vasculaire	N0 = pas d'atteinte ganglionnaire	M0 = pas de métastase
T2 : lésion unique avec invasion vasculaire, lésions multifocales, lésion < 5cm	N1 = atteinte ganglionnaire	M1 = métastatique
T3a : lésions multifocales avec au moins une > 5cm		
T3b : lésion unique ou multifocale avec une atteinte d'une branche portale ou atteinte de la veine hépatique		
T4 : atteinte des organes adjacents autre que la vésicule biliaire ou perforation		
Stades		
Stade I	T1 N0 M0	
Stade II	T2 N0 M0	
Stade IIIA	T3a N0 M0	
Stade IIIB	T3b N0 M0	
Stade IIIC	T4 N0 M0	
Stade IVA	N1 M0	
Stade IVB	M1	

Tous stades confondus, la médiane de survie globale des CFL est de 39 mois, avec un taux de survie à 1 an de 85%, à 3 ans de 53% et à 5 ans de 44% [3]. Lorsque cela est possible, la résection chirurgicale avec des marges de résection saines représente la seule option curative potentielle. En effet, la survie médiane est meilleure après un traitement chirurgical (survie globale médiane à 74 vs 20 mois). Une résection R0 permet d'avoir une survie globale à 5 ans de 62% [18]. Néanmoins, malgré une prise en charge chirurgicale curative initiale, le risque de récurrence est élevé, de l'ordre 33% à 100% en fonction de la durée du suivi et du type d'opération effectués dans les différentes séries de la revue [3]. Une cohorte de 197 patients a montré que les facteurs de bon pronostic étaient l'âge, une taille tumorale < 7 cm, une maladie unifocale, l'absence d'infiltration vasculaire et d'envahissement ganglionnaire [5].

A notre connaissance, il n'existe pas de consensus pour la prise en charge des CFL localement avancés ou métastatiques. Aucune cohorte de grande taille n'a étudié ou comparé la réponse tumorale des différents protocoles de chimiothérapies ou d'autres traitements

systémiques. Les schémas les plus étudiés issus de petites séries sont des combinaisons utilisant l'interféron α -2b ou un sel de platine. Une série de 27 cas traités par 5FU-interféron α -2b avait montré une réponse complète chez 2 patients et une réponse partielle chez 6 patients [16]. Une étude de phase II prospective avec le même schéma sur 9 patients [20] rapporte une réponse complète (RC) chez 1/8 patients évalués et une RP chez 4/8. L'association de 5FU-cisplatine [19] permet d'obtenir une réponse partielle (RP) chez 2/9 cas et une stabilité chez 3/9. Il existe également des études avec de la doxorubicine associée au cisplatine ou au carboplatine, dans une petite cohorte pédiatrique de CFL montrant une RP chez 31% (4/13) des cas et une stabilité chez 46% (6/13) [21]. Enfin, quelques petites séries rapportées sont dignes d'intérêt (une RC sur 2 patients traités par nivolumab ; quelques patients initialement métastatiques ou avec envahissement vasculaire, traités par GEMOX en néoadjuvant ont pu avoir une réponse complète avec une résection R0).

Le but de cette étude de cohorte rétrospective multicentrique était de déterminer si un traitement anti-tumoral semblait donner de bons résultats en termes de réponse objective morphologique selon les critères RECIST 1.1.

II. MATERIEL ET METHODES

A. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective non interventionnelle multicentrique française portant sur une cohorte de patients atteints de CFL localement avancé, métastatique ou non curables après récurrence post-opératoire.

B. Critères d'inclusion

Tous les patients consécutifs atteints de carcinome fibrolamellaire dans les centres investigateurs, histologiquement prouvé, ayant eu au moins une ligne de traitement systémique antitumoral au stade avancé ou métastatique et non-opposés à la participation de l'étude ont été inclus.

C. Critères d'exclusion

Les patients exclus étaient ceux n'ayant jamais reçu de traitement systémique, si leur

tumeur n'était pas histologiquement prouvé ou si une composante mixte était présente. Ont également été exclus les patients vivants s'étant opposés à l'utilisation de leurs données ou la prise en charge date avant l'an 2004.

D. Recueil de données

1. Méthode

Les données ont été recueillies de manière rétrospective entre mai et août 2020. Les oncologues ou gastroentérologues de l'AGEO ainsi que les hépatologues ont été contactés par mail afin d'identifier les patients atteints de CFL diagnostiqués après 2004. Ces patients ont été identifiés à partir des bases de données de chaque centre et grâce au code ADICAP : FF pour le foie, et A7X5 pour les fibrolamellaires. Chaque histologie a été vérifiée afin de ne pas inclure les tumeurs mixtes ou les CHC.

Les données pseudonymisées étaient saisies sur un tableur Microsoft Excel 2010 sécurisé par un code et sur un ordinateur également sécurisé en suivant la méthodologie MR003 propre à une étude rétrospective descriptive (pseudonymisation des données, protection de la base de données par un code, déclaration de la base de donnée à la CNIL au-n° d'enregistrement 2218839).

Les analyses statistiques ont été réalisées par Mr Olivier CALIEZ, interne de DES d'Hépatogastroentérologie à Paris.

2. Paramètres recueillis

Étaient recueillis les paramètres suivants :

- caractéristiques démographiques : date de naissance, sexe, date de décès ou à défaut, date des dernières nouvelles ;
- paramètres cliniques : date et âge au diagnostic, statut OMS, présence ou non d'une cirrhose, signes cliniques (amaigrissement, nausée, vomissement, douleur, ictère, encéphalopathie hépatique, ascite), localisation de la tumeur (foie droit/gauche), taille tumorale, statut TNM ainsi que le stade et la localisation des métastases ;

- paramètres biologiques : taux des marqueurs tumoraux au diagnostic et à chaque changement de ligne thérapeutique (α -foetoprotéine (AFP), Antigène carcino-embryonnaire (ACE), Antigène carbohydrate 19.9 (CA19.9); bilan hépatique avec ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine, TP et albumine au diagnostic ;
- paramètres histopathologiques et biomoléculaires : présence d'invasion vasculaire microscopique, d'une instabilité microsatellite, présence d'un transcrit de fusion DNAJB1-PRKACA, de mutations identifiées dans le panel « Lung and Colon » par séquençage haut débit (Next-generation sequencing - NGS) ;
- caractères radiologiques : présence de thrombose porte, d'une cicatrice centrale, la prise en contraste au temps artériel, lavage au temps portal ou tardif ;
- paramètres thérapeutiques : type de traitement si prise en charge initiale de la maladie non métastatique et type de traitement de la maladie métastatique : curatif ou palliatif; type de traitement systémique (chimiothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie), date et nombre des cures, réponse pour chaque ligne thérapeutique.

3. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était de déterminer si un traitement antitumoral semblait meilleur que les autres en première ligne (soit en néoadjuvant soit en situation métastatique) dans la prise en charge des carcinomes fibrolamellaires avancés en déterminant les taux de réponses pour chaque association de traitement.

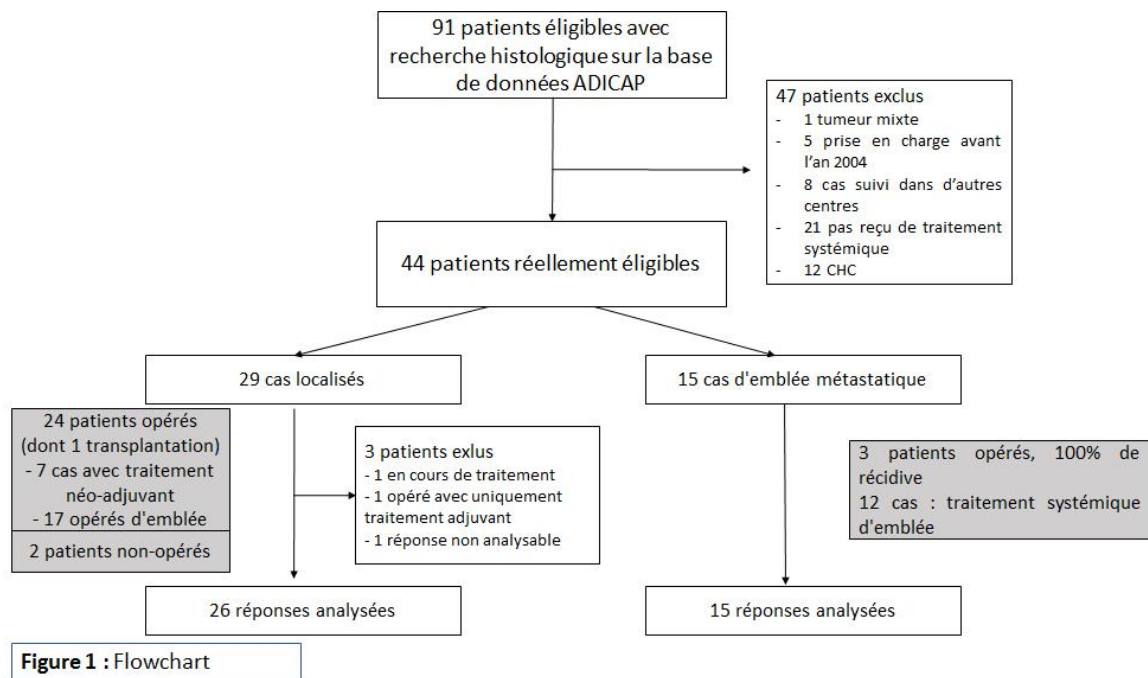
Les objectifs secondaires étaient d'étudier les caractéristiques cliniques, radiologiques, biologiques et moléculaires (lorsqu'elles étaient disponibles) de la population de CFL ainsi que la survie globale au stade localement avancé ou métastatique.

4. Analyses statistiques

Les variables continues étaient exprimées en médiane et intervalle de confiance à 95% (IC95%). Les variables catégorielles étaient exprimées en pourcentage et effectif total. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative. Les analyses statistiques des données de survie ont été réalisées selon une méthode de Kaplan-Meier et test

du Log rank.

III. RESULTATS



A. Données au diagnostic

1. Sélection des patients

Sur les 91 patients initialement identifiés sur 14 centres de France métropolitaine, 12 cas n'étaient pas éligibles en raison d'erreur de classement histologique (= CHC), 35 autres cas ont été exclus en raison : de tumeurs mixtes (n=1) ; d'une prise en charge avant l'an 2004 (n=5) ; dossiers non retrouvés ou suivi dans un autre centre non participant (n=8) ; ou d'une absence de traitement systémique (n=21). Au total, 44 patients ont pu être inclus [Figure 1].

2. Caractéristiques de la population

La cohorte était constituée majoritairement de sujets jeunes, avec un âge médian de 24 ans (13-62), avec 27% (12/44) d'adolescents, en bon état général avec 90.3% (28/31) des cas un indice de performance OMS 0 ou 1 au diagnostic. Il y avait plus de femmes (59,1%), le CFL survenait toujours sans hépatopathie chronique ou cirrhose sous-jacente (0%) [Tableau 1].

3. Caractéristiques tumorales

L'AFP est augmentée dans 11% des cas seulement. Les CFL sont en général des lésions volumineuses avec une taille moyenne de 10.2 cm. La répartition foie droit / foie gauche était respectivement de 50% et 40%. Dans 10% des cas, les lésions étaient bilobaires. Les lésions multiples concernaient 29% des cas. A noter qu'une invasion vasculaire sur les examens morphologiques a été retrouvée dans 75.0% des cas.

Au diagnostic 79.4% des patients étaient au stade IV : 38.2% avec atteinte ganglionnaire exclusive (stade IVa) et 41.2% au stade métastatique (stade IVb).

Les métastases étaient principalement ganglionnaire (47%), pulmonaire (39%), hépatique (37%) et péritonéale (26%).

La recherche de la fusion du gène de DNAJB1-PRKACA n'avait été effectuée que pour 3 patients et retrouvée chez 2 CFL [Tableau 1].

B. Caractéristique des patients localisés

Au diagnostic, sur les 29 patients ne présentant pas de métastase, 26 ont été inclus. Trois patients ont été exclus car la réponse au traitement antitumoral n'était pas analysable (un patient en cours de traitement, un opéré d'emblée sans traitement néoadjuvant et un où la réponse n'est pas précisée sur le scanner). 24 patients sur 26 ont été opérés (dont un ayant bénéficié d'une transplantation hépatique). Sept ont eu un traitement néoadjuvant : une CEL et 6 chimiothérapies [tableau 2] permettant 4 stabilisations et aucune réponse partielle. Sur les 24 patients opérés 23 ont récidivé.

C. Réponse des patients à la 1^{ère} ligne du traitement anticancéreux des CFL avancés

Il y avait 97.7% des patients qui ont eu un traitement de 1^{ère} ligne, 86.3% un traitement de 2^{ème} ligne, 52.3% une 3^{ème} ligne et 34.1% une 4^{ème} ligne.

Au total, 34 sur 35 patients ont été regroupés pour l'analyse de la réponse au traitement antitumoral (soit local de type CEL soit de type traitement systémique oral ou intraveineux) : 15 patients d'emblée métastatique au diagnostic et 19 patients initialement localisés (dont 17 ayant été opérés) puis inclus lors de la récurrence métastatique ou ganglionnaire et 2 patients

localisés devenus avancés sous L1 [tableau 3].

Caractéristiques	Population (n =44)
Age médian (années)	24 (13-62)
Sexe féminin (n, %)	26/44 (59.1%)
Score OMS	
0-1	28/31 (90.3%)
> 1	3/31 (9.7%)
Hépatopathie sous-jacente (n, %)	0 (0%)
AFP augmenté (n, %)	5/44 (11.3%)
Taille (cm) n=43	10,2 (1.5-20.0)
Localisation (n, %)	
- Foie droit	20/40 (50.0%)
- Foie gauche	16/40 (40.0%)
- Bilobaire	4/40 (10.0%)
Nombre de lésion (n, %)	
- unique	29/41 (70.7%)
- multiples	12/41 (29.3%)
Invasion vasculaire (n, %)	19/26 (73.0%)
Atteinte ganglionnaire (n, %)	25/35 (71.4%)
Métastases à distance (n, %)	12/34 (35.3%)
Métastases en général (n, %)	
- Ganglionnaire	18/38 (47%)
- Pulmonaire	15/38 (39%)
- Hépatique	14/38 (37%)
- Péritoine	10/38 (26%)
- Autres (osseuse, surrénalienne)	3/38 (8%)
Stade au diagnostic (n, %)	
- I	1/34 (2.9%)
- II	0/34 (0.0%)
- III	6/34 (17.6%)
- IVa	13/34 (38.2%)
- IVb	14/34 (41.2%)
Mutation DNAJB1-PRKACA (n, %)	2/3 (66.6%)

Tableau 1 : caractéristiques générales

Tableau 2 : Réponse au traitement du groupe de patients localisés avec traitement néoadjuvant

Traitement	Nombre	Meilleure réponse			
		Réponse complète	Réponse partielle	Stabilité	Progression
Platine-Doxorubicine-Sorafénib	4	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)	2 (50%)
GEMOX	1	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
Platine-Doxorubicine	1	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
Chimio-embolisation	1*	-	-	-	-

* Donnée manquante

Globalement, on n'observait aucune réponse complète, il y avait 15% de réponse partielle, 38% de stabilité et 47% de progression après la première évaluation morphologique. Les doses des schémas prescrits sont détaillées dans l'annexe 4.

Pour les chimiothérapies cytotoxiques, le régime le plus prescrit était le schéma GEMOX avec un taux de réponse objective de 13% et un taux de contrôle de 25%, suivie par l'association doxorubicine-platine avec des taux de 40% et 80% respectivement. Avec les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), le sorafénib et le sunitinib ne montraient aucune réponse objective et un taux de contrôle de 40% et de 33% respectivement.

Deux centres utilisaient une association de chimiothérapie et d'ITK (doxorubicine-platine et sorafénib) avec des taux de 25% et 100% respectivement. Concernant la CEL, le taux de réponse était de 33% et le taux de contrôle de 67%. Enfin, le seul patient ayant reçu du FOLFOX était stable.

Tableau 3 : Réponse au traitement du groupe de CFL avancés

Traitement	Nombre	Meilleure réponse			
		Réponse complète	Réponse partielle	Stabilité	Progression
Sorafénib	10	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (40%)	6 (60%)
GEMOX	8	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	6 (75%)
Platine-Doxorubicine	5	0 (0.0%)	2 (40%)	2 (40%)	1 (20%)
Platine-Doxorubicine-Sorafénib	4	0 (0.0%)	1 (25%)	3 (75%)	0 (0.0%)
Sunitinib	3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	2 (66.6%)
Chimio-embolisation	3	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
Folfox	1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100%)	0 (0.0%)

D. Autres traitements utilisés toute ligne confondue

Concernant les autres lignes de chimiothérapie, le docetaxel en monothérapie chez 3 patients montrait 0% de taux de contrôle ; de même que la navelbine chez 2 patients ; le 5FU en monothérapie, employé que chez un seul cas permettait une stabilité [Annexe 1].

Deux autres ITK étaient prescrits : le sunitinib et le regorafénib, évalués chez 10 et 3 patients, avec un taux de contrôle de 60% et 0% respectivement ; le lenvatinib évalué chez 2 patients permettait un taux de contrôle de 100% ; et le cabozantinib utilisé chez un seul malade permettait une réponse partielle.

Concernant les inhibiteurs de mTOR, l'everolimus et le temsirolimus étaient évalués chez 4 et 3 patients respectivement avec un taux de contrôle de 50% et de 33%.

A noter un cas de pembrolizumab d'emblée progressif à la première évaluation [Annexe 2].

E. Résultats de survie

La survie médiane des 44 cas de notre cohorte était de 3.3 ans soit 39.5 mois. La survie à 1 an était de 88% (IC95%= [0.78-0.98]) ; à 3 ans de 54% (IC95%= [0.40-0.71]) et de 35% à 5 ans (IC95%= [0.23-0.54]) [Figure 2].

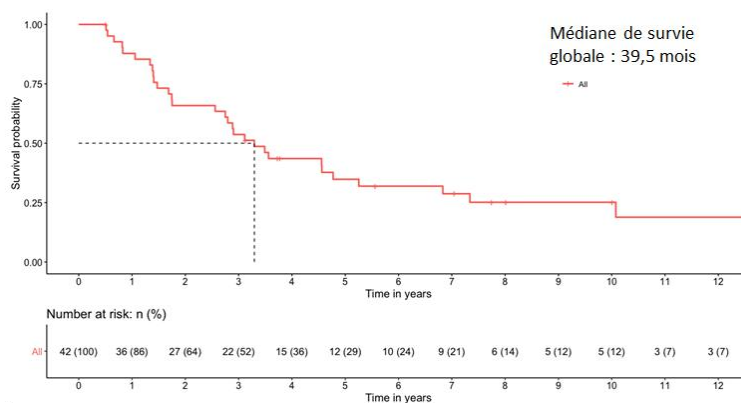


Figure 2 : Survie globale de notre cohorte*

* Donnée manquante pour 2 cas

La survie globale médiane des patients opérés est supérieure à celle des patients non-opérés, respectivement de 55 et 15.5 mois (p=0.022) [Figure 3].

Après la chirurgie, la médiane de survie sans maladie était de 11 mois [Figure 4]. Il n'y avait pas de différence significative en terme de survie sans maladie après chirurgie selon la réalisation ou non d'un traitement néoadjuvant (14.5 mois pour les patients avec traitement néoadjuvant contre 11 mois pour ceux sans chimiothérapie préopératoire (p=0.2) [Figure 5].

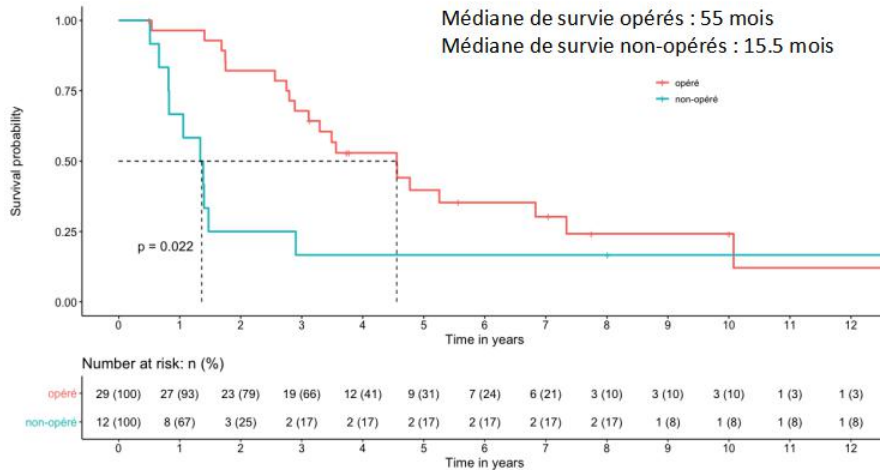


Figure 3 : courbe de survie comparant les patients opérés et les patients non-opérés

* Donnée manquante pour 2 cas, cas de transplantation hépatique non inclus

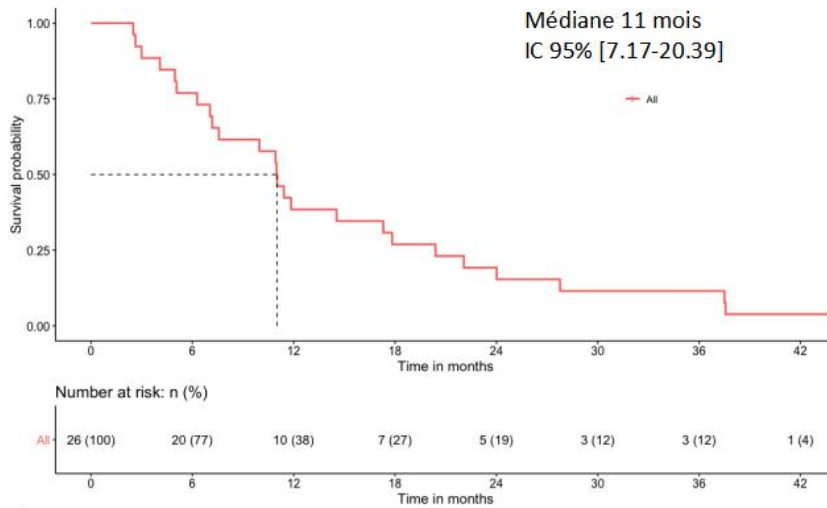


Figure 4 : Survie sans maladie des patients localisés opérés

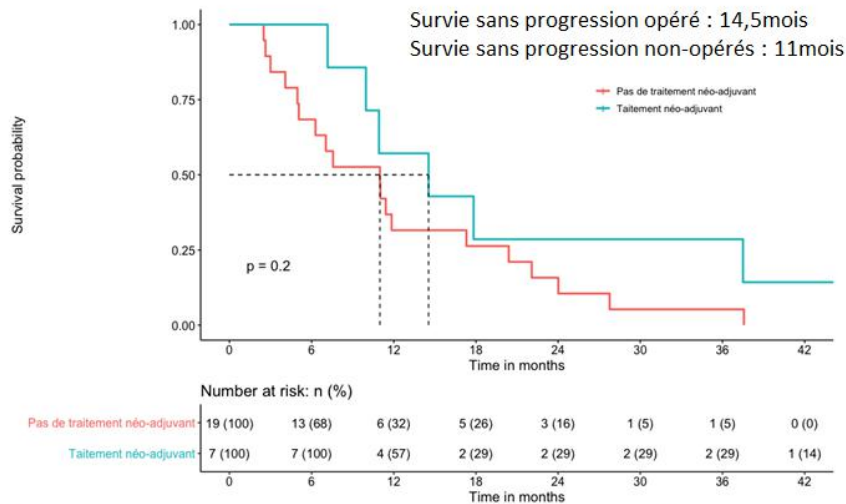


Figure 5 : Courbes de survie sans progression des cas localisés avec ou sans traitement néo-adjvant

IV. Discussion

Le carcinome fibrolamellaire est une tumeur hépatique maligne, rare et mal connue, pour laquelle les options thérapeutiques sont limitées. Cette maladie touche l'adolescent et l'adulte jeune avec une prédominance féminine (59%), en bon état général (90% sont OMS 0-1) et sans histoire d'hépatopathie sous-jacente. Les symptômes d'appel restent peu spécifiques. La lésion est souvent unique, volumineuse avec une taille médiane de 10 cm ce qui explique probablement son caractère très localement avancé au diagnostic avec 73% des tumeurs ayant un envahissement vasculaire macroscopique et 41% des patient qui sont d'emblée métastatique.

Les caractéristiques clinico-biologiques de la population de notre étude sont globalement similaires aux données de la littérature. La prédominance féminine n'est pas certaine, comme le montre une large cohorte de 575 patients avec un sex ratio proche de 1 [3].

Le pronostic des CFL est médiocre, la survie globale n'étant que de 3.3 ans. Malgré la chirurgie initiale, la récurrence est quasi systématique. Dans notre série, la totalité des patients opérés a récidivé, hormis un patient ayant bénéficié d'une résection chirurgicale après traitement néoadjuvant. La survie sans maladie après chirurgie n'était, elle, que de 11 mois. Il semble y avoir un bénéfice à la chirurgie. Néanmoins, du fait de l'absence d'appariement, on ne peut pas conclure à son intérêt formel.

Cette étude est la plus large série s'étant intéressée à l'efficacité des traitements anticancéreux. En effet, peu de données dans la littérature aident à faire un choix entre les différents schémas thérapeutiques, puisque seuls de petites série allant de 3 à 21 cas [16, 19-22] sont publiées. Une série de 53 cas traités entre 1992-2008 évaluant majoritairement l'interféron α -2b donnait de bons résultats avec 7% (2/27) de réponse complète, 22% (6/27) de réponse partielle et 37% (10/27) de stabilité. Il est ainsi difficile de définir une première ligne thérapeutique basée sur les preuves, ce d'autant plus qu'un essai thérapeutique prospectif sur le sujet risque de ne jamais voir le jour, du fait de la rareté de ces tumeurs.

Malgré un effectif conséquent, il est difficile de dégager de ce travail un schéma semblant plus efficace qu'un autre, du fait de l'hétérogénéité des pratiques entre les centres.

Deux traitements représentent plus de 50% des prescriptions (le sorafenib et le GEMOX), ce

qui est probablement le reflet de la prise en charge de ces patients par des hépatologues puisque ces 2 traitements ont montré une efficacité dans la prise en charge du CHC [23-25]. Néanmoins, les taux de contrôle avec ces 2 schémas dans notre série sont relativement modestes, inférieurs à 40%. L'association doxorubicine, platine +/- sorafenib semble tout de même intéressante avec un taux de contrôle de 80% sans le sorafenib (n=5) et 100% avec l'ITK (n=3), les résultats de doxorubicine-platine de notre série sont similaires à la cohorte hollandaises des 13 cas pédiatriques pour laquelle le taux de contrôle était de 77% [21]. Les effectifs de notre étude sont cependant trop petits pour pouvoir conclure à une réelle efficacité et pour réaliser des tests statistiques comparatifs de survie sans progression. Enfin, la CEL montre des résultats intéressants (66% de contrôle) mais les effectifs sont petits également.

Ces tumeurs semblent répondre, au moins partiellement, aux traitements utilisés dans les CHC. Leur caractère hypervasculaire rend légitime l'utilisation soit d'un anti-angiogénique soit d'un traitement intra-artériel. Une association à une immunothérapie de type anti-PD(L)1 voire d'une triple association cytotoxique + anti-PD(L)1 + anti-angiogénique pourrait être étudiée.

Un de nos patients a été traité par une association de gemcitabine et d'un inhibiteur de l'aurorakinase dans une étude de phase I. Cette association n'a malheureusement pas permis de stabilisation, avec une progression à la première évaluation.

Les limites de cette étude sont liées à l'hétérogénéité de la prise en charge médicale à un faible effectif pour chaque traitement, rendant la comparaison entre les traitements difficile.

Les forces de notre étude sont le caractère multicentrique avec participation des grands centres d'Oncologie digestive ou d'Hépatologie, le nombre de cas ayant reçu un traitement anticancéreux et la similitude des données clinco-biologique et de réponse aux traitements avec celles retrouvées dans la littérature.

V. Conclusion :

Les carcinomes fibrolamellaires sont des tumeurs rares, chimio-résistantes et de mauvais pronostic. Les traitements traditionnels (chimiothérapie cytotoxique et ITK) sont peu actifs, rendant essentiel la découverte de nouvelles molécules ou associations. A ce titre, un

inhibiteur du transcrit de fusion des gènes DNAB1-PRKACA pourrait se révéler efficace, comme peut l'être l'imatinib dans le traitement des leucémies myéloïdes chroniques, qui bloque l'activité tyrosine kinase du transcrit de fusion bcr-abl à l'origine de la maladie.

VI. ANNEXES

ANNEXE 1 : TRAITEMENTS TOUTE LIGNE CONFONDUE CHIMIOThERAPIE

Annexe 1 : Réponse aux chimiothérapies toutes ligne confondue					
Traitement	Nombre	Meilleure réponse			
		Réponse complète	Réponse partielle	Stabilité	Progression
GEMOX	30	0 (0.0%)	1 (3.3%)	11 (36.6%)	18 (60%)
Gemzar	3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (66.6%)	1 (33.3%)
Gemox-Sorafénib	1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100%)	0 (0.0%)
Gemzar- i aurokinase	1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100%)
5 FU	1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100%)	0 (0.0%)
Docétaxel	3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (100%)
Navelbine	2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (100%)

ANNEXE 2 : TRAITEMENTS TOUTE LIGNE CONFONDUE THERAPIE CIBLEE

Annexe 2 : Réponse aux thérapies ciblées toutes ligne confondue					
Traitement	Nombre	Meilleure réponse			
		Réponse complète	Réponse partielle	Stabilité	Progression
Sunitinib	10	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (60%)	4 (40%)
Régorafénib	3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (100%)
Lenvatinib	2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (100%)	0 (0.0%)
Cabozantinib	1	0 (0.0%)	1 (100%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pembrolizumab	1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100%)
Everolimus	4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (50%)	2 (50%)
Temsirolimus	3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	2 (66.6%)

ANNEXE 3 : CENTRES INCLUEURS FRANCAIS

Ville	Nombre de cas
Beaujon (APHP)	12
Institut Gustave Roussy (CRLCC)	12
Lyon CHU	4
Lille CHU	3
Angers CHU	2
Bordeaux CHU	2
Cochin (APHP)	2
Mondor (APHP)	1
Paul Brousse (APHP)	1
Amiens CHU	1
Hôpital Européen Georges Pompidou (APHP)	1
Tours CHU	1
Rouen CHU	1
Saint-Antoine (APHP)	

ANNEXE 4 : POSOLOGIES DES TRAITEMENTS

Traitement	Différente posologie
GEMOX	1000mg/m ² + 85-100mg/m ²
Cisplatine-Doxorubicine-Sorafénib	80mg/m ² + 30mg/m ² J1J2 + 100 -200mg*2/j 21j
SIOPEL 3 : alternance Cisplatine/Carboplatine-Doxorubicine	
Sorafénib	200mg/j - > 800mg/j
Sunitinib	37.5-50mg/j
FOLFOX	Oxaliplatine 64,52mg/m ² - 5FU bolus : 387 mg/m ² - 5FU sur 22 heures : 580 mg/m ²

VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Njei B, Konjeti VR, and Ditah I. Prognosis of Patients With Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma Versus Conventional Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastrointest Cancer Res.* 2014 Mar-Apr; 7: 49–54.
2. Ang CS, Kelley RK, Choti MA, Cosgrove DP, Chou JF, Klimstra D, et al. Clinicopathologic Characteristics and Survival Outcomes of Patients With Fibrolamellar Carcinoma: Data From the Fibrolamellar Carcinoma Consortium. *Gastrointest Cancer Res.* 2013 Jan-Feb ; 6: 3–9.
3. Mavros MN, Mayo SC, Hyder O, Pawlik TM. A Systematic Review: Treatment and Prognosis of Patients with Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. *Journal of the American College of Surgeons* Volume 215, Issue 6, December 2012, Pages 820-830.
4. Kassahun WT. Contemporary management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma: diagnosis, treatment, outcome, prognostic factors, and recent developments. *World J Surg Oncol.* 2016 ; 14: 151.
5. Lafaro KJ, Eng OS, Raoof M, Ituarte P, Warner SG, Singh G, et al. A prognostic nomogram for patients with resected fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2019 Aug; 8: 338–344.
6. Mayo SC, Mavros MN, Nathan H, Cosgrove D, Herman JM, Kamel I, et al. Treatment and Prognosis of Patients with Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma: A National Perspective. *Journal of the American College of Surgeons.* 2014 Feb; 218: 196–205.
7. Chaudhari VA, Khobragade K, Bhandare M, Shrikhande SV. Management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Chin Clin Oncol.* 2018 Oct; 7:51.

8. Ganeshan D, Szklaruk J, Kaseb A, Kattan A, Elsayes KM. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: multiphasic CT features of the primary tumor on pre-therapy CT and pattern of distant metastases. *Abdom Radiol (NY)*. 2018 Dec ;43:3340-3348.
9. Ichikawa T, Federle MP, Grazioli L, Madariaga J, Nalesnik M, Marsh W. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: imaging and pathologic findings in 31 recent cases. *Radiology*. 1999 Nov ;213:352-61.
10. Do RKG, McErlean A, Ang CS, DeMatteo, Abou-Alfa GK. CT and MRI of primary and metastatic fibrolamellar carcinoma: a case series of 37 patients. *Br J Radiol*. August 2014; 87: 20140024.
11. Friedman AC, Lichtenstein JE, Goodman Z, Fishman EK, Siegelman SS, Dachman AH. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Radiology*, 1985, 157, 583-587.
12. Eyken PV, Sciort R, Brock P, Daele MCV, Ramaekers FCS, Desmet VJ. Abundant expression of cytokeratin 7 in fibrolamellar carcinoma of the liver. *Histopathology* Volume 17, Issue 2, August 1990, Pages 101-107.
13. Garg R, Srinivasan R, Dey P, Singh P, Gupta N, and Rajwanshi A. Utility of Cytokeratin 7 Immunocytochemistry in the Cytopathological Diagnosis of Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. *J Cytol*. 2018 Apr-Jun; 35: 75–78.
14. Cao BH, Lu TW, Martinez Fiesco JA, Tomasini M, Fan LX, Simon SM, et al. Structures of the PKA RI α holoenzyme with the FLHCC driver J-PKA α or wild type PKA α . *Structure*. 2019 May 7 ; 27 : 816–828.e4.
15. Abou-Alfa GK, Mayer R, Venook AP, O'Neill AF, Beg MS, LaQuaglia M, et al. Phase II Multicenter, Open-Label Study of Oral ENMD-2076 for the Treatment of Patients with

Advanced Fibrolamellar Carcinoma. *Oncologist*. 2020 Mar 10.

16. Kaseb AO, Shama M, Sahin IH, Nooka A, Hassabo HM, Vauthey JN, et al. Treatment outcome and prognostic indicators in 94 cases of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2013; 85: 197–203.

17. Chakrabarti S, Tella SH, Kommalapati A, Huffman BM, Yadav S, Riaz IB, et al. Clinicopathological features and outcomes of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Oncol*. 2019 Jun ; 10: 554–561.

18. Groeschl RT, Miura JT, Wong RK, Bloomston M, Lidsky ML, Clary BR, et al. Multi-institutional analysis of recurrence and survival after hepatectomy for fibrolamellar carcinoma. *Journal of Surgical Oncology* Volume110, Issue4, September 15, 2014, Pages 412-415.

19. Maniacia V, Davidsonb BR, Rollesb K, Dhillonc AP, Hackshawd A, Begenta RH, Meyer T, et al. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma – Prolonged survival with multimodality therapy. *European Journal of Surgical Oncology*, Volume 35, Issue 6, June 2009, Pages 617-621.

20. Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, Brown TD, Vauthey JN, Curley SA, et al. Phase II Trial of Systemic Continuous Fluorouracil and Subcutaneous Recombinant Interferon Alfa-2b for Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 21, No 3 (February 1), 2003: pp 421–427.

21. Weeda VB, Murawskib M, McCabec AJ, Maibachd R, Brugièrese L, Roebuck D, et al. Fibrolamellar variant of hepatocellular carcinoma does not have a better survival than conventional hepatocellular carcinoma – Results and treatment recommendations from the Childhood Liver Tumour Strategy Group (SIOPEL) experience. *European Journal of Cancer*,

22. Hammond WJ, Lalazar G, Saltsman JA, Farber BA, Danzer E, Sherpa TC, et al. Intracranial metastasis in fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Apr;65.
23. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24; 359:378-90.
24. Zaanan A, Williet N, Hebbar M, Dabakuyo TS, Fartoux L, Mansourbakht T, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin in advanced hepatocellular carcinoma: a large multicenter AGEO study. *J Hepatol*. 2013 Jan; 58:81-8.
25. Louafi S, Boige V, Ducreux M, Bonyhay L, Mansourbakht T, de Baere T, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase II study. *Cancer*. 2007 Apr 1; 109:1384-90.

Etude de la réponse tumorale aux traitements systémiques des carcinomes fibrolamellaires à partir d'une cohorte rétrospective multicentrique

RESUME

Introduction : Les carcinomes fibrolamellaires (CFL) sont des tumeurs malignes hépatiques rares, souvent diagnostiqués à un stade avancé. Il n'existe pas de consensus sur les traitements systémiques anti-tumoraux. L'objectif principal était de déterminer si un traitement anti-tumoral semblait donner de bons résultats en termes de réponse objective morphologique selon les critères RECIST 1.1.

Patients et méthodes : Il s'agissait d'une cohorte multicentrique rétrospective française de 44 patients suivis dans 14 centres porteurs d'un CFL ayant reçu au moins une ligne de traitement systémique (chimiothérapie, thérapie ciblée ou immunothérapie) afin d'évaluer leur réponse tumorale morphologique.

Résultats : Au total, 41 cas ont pu être analysés pour l'objectif principal. Sept patients localisés ont eu un traitement néoadjuvant : une chimioembolisation (CEL) et 6 chimiothérapies permettant 4 stabilisations et aucune réponse partielle. Aucune réponse complète n'a été observée, il y avait 15% de réponse partielle, 38% de stabilité et 47% de progression après la première évaluation morphologique. La chimiothérapie la plus prescrite était le GEMOX avec un taux de réponse objective de 13% et un taux de contrôle de 25%, suivie de l'association doxorubicine-platine (40% et 80% respectivement). Avec les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), le sorafénib et le sunitinib ne montraient aucune réponse et un taux de contrôle de 40% et de 33% respectivement. L'association de doxorubicine-platine-sorafénib donnait des taux de 25% et 100% respectivement. Concernant la CEL, le taux de réponse était de 33% et le taux de contrôle de 67%. La survie globale médiane était de 3.3 ans, la survie à 5 ans de 35%. Après chirurgie, tous récidivaient, avec une médiane de survie sans maladie de 11 mois.

Conclusion : Les carcinomes fibrolamellaires sont des tumeurs chimio-résistantes. Les traitements traditionnels (chimiothérapie cytotoxique et ITK) sont peu actifs, rendant essentielle la découverte de nouvelles molécules ou associations. A ce titre, un inhibiteur du transcrit de fusion des gènes DNAJB1-PRKACA pourrait se révéler efficace.

Mots clés : carcinome fibrolamellaire, traitement systémique, chimiothérapie, thérapie ciblée.

ABSTRACT

Introduction: Fibrolamellar carcinomas (FLC) are rare hepatic malignancies, often diagnosed at an advanced stage. There is no consensus on systemic anti-tumor treatments. Main objective was to determine whether an anti-tumor treatment appeared to give favorable results in terms of morphological objective response rate according to RECIST 1.1 criteria.

Patients and methods: This retrospective multicentric French cohort of 44 patients from 14 centers included patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma who received at least one systemic treatment (chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors) and has one morphological evaluation.

Results: 41 were analyzed for the main objective. Seven patients had localized disease and received neoadjuvant treatment: 1 TACE and 6 chemotherapies. There was no objective and 4 patients had stable disease. There was no complete response observed, 15% had a partial response (PR), 38% had stable disease (SD) and 47% were progressive disease. GEMOX was the most prescribed regimen with an overall response rate (ORR) of 13% and a disease control rate (DCR) of 25%. Doxorubicine-platine was the second association most prescribed with an ORR of 40% and a DCR of 80%. Tyrosine kinase inhibitors like sorafenib and sunitinib showed no response with a DCR at 40% and 33% respectively. The association of doxorubicine-platine plus sorafenib was used in few patients, with a PR of 25% and a DCR of 100%. Median overall survival was 3.3 years. Five years survival was 35%. After surgery, all patients relapsed, with a median disease-free survival of 11 months.

Conclusion: Fibrolamellar hepatocellular carcinomas are not chemosensitive tumors. Chemotherapies and TKI show low activity. In future studies, targeted approach against fusion transcript of the DNAJB1-PRKACA gene might be an interesting research treatment option.

Keywords: fibrolamellar carcinoma, systemic treatment, chemotherapy, tyrosine kinase inhibitor.