

Dissection 054 – Janvier 2026, écrite par :
Ana Vlasceanu, Christian Hobeika

Corresponding author:
Service de chirurgie Hépato-biliaire et Pancréatique, Transplantation
hépatique
Hôpital Beaujon, APHP

Journal : The Lancet, Volume 406, Issue 10515, 2089 – 2099, November 01, 2025

Perioperative camrelizumab plus rivoceranib versus surgery alone in patients with resectable hepatocellular carcinoma at intermediate or high risk of recurrence (CARES-009): a randomised phase 2/3 trial

Auteurs

Zheng Wang, Jia Fan*, Shaolai Zhou, Yunfan Sun, Fei Liang, Yuan Ji, Fangming Gu, Tao Li, Li Peng, Tao Peng, Xiaolun Huang, Zhenbin Ding, Dousheng Bai, Bangde Xiang, Guang Tan, Tianfu Wen, Yongyi Zeng, Feng Han, Yu Zhang, Shengdong Wu, Haitao Zhao, Yi Chen, Guoming Shi, Zhiguo Hou, Ying Sun, Wenqing Zhu, Jian Zhou*

Résumé

Les traitements systémiques néoadjuvants et adjuvants du carcinome hépatocellulaire (CHC) reviennent aujourd'hui au premier plan après des essais négatifs incluant des thérapeutiques ciblés telles que le sorafénib (1) ayant classé l'ablation, la chirurgie et la transplantation comme seules stratégies curatives. L'essor des combinaisons à base d'immunothérapie (IO), désormais standard dans le CHC avancé, relance la question de leur rôle en situation périopératoire. L'hypothèse sous-jacente est que l'approche néoadjuvante pourrait modifier la biologie tumorale et/ou permettre une réduction de la charge tumorale (downstaging) et/ou un traitement d'attente (bridging) avant résection ou transplantation tandis que l'IO adjuvante participerait à une réduction du risque de récurrence après résection. Toutefois, les résultats demeurent controversés (2,3). Dans ce contexte, l'essai CARES-009 (4) apporte le premier essai randomisé dont les résultats sont en faveur d'une stratégie systémique périopératoire susceptible d'améliorer les résultats après résection pour CHC.

CARES-009 est un essai multicentrique, randomisé, ouvert, de phase 2/3, mené dans 16 centres hospitaliers chinois, comparant une stratégie de traitement systémique périopératoire associant camrelizumab et rivoceranib (bras « expérimental ») à la chirurgie seule (bras « contrôle »), chez des patients atteints de CHC résecable. Il s'inscrit dans la continuité de l'essai CARES-310, qui a démontré un bénéfice de l'association camrelizumab + rivoceranib en phase 3 pour le CHC non résecable (5,6). Afin de pouvoir être randomisés, les patients devaient être jugés résecables d'emblée. Les critères d'éligibilité incluaient une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et un très bon état général, avec une maladie de stade CNLC Ib-IIIa, correspondant à un stade BCLC A avec tumeur unique >5 cm, BCLC B, ou BCLC C sans atteinte Vp4 ni métastases extra-hépatiques, excluant ainsi les CHC très précoces ainsi que les formes avec atteinte du tronc porte. Les patients étaient répartis (1:1) en deux groupes : camrelizumab + rivoceranib en périopératoire (deux cycles néoadjuvants, chirurgie puis camrelizumab + rivoceranib adjuvant jusqu'à 12 mois) vs chirurgie d'emblée avec surveillance. Dans les 2 bras, une TACE adjuvante étant autorisée chez les patients jugés à haut risque de récurrence. Le critère principal était la survie sans événement (EFS), définie comme tout événement à partir du moment de la randomisation empêchant la résection, une récurrence ou le décès.

L'essai est positif et rapporte un signal d'efficacité en faveur d'une approche systémique périopératoire dans le CHC. Lors de l'analyse intermédiaire (suivi médian 21,3 mois), la médiane d'EFS était de 42,1 mois avec le schéma périopératoire versus 19,4 mois avec chirurgie seule (HR 0,59 ; IC 95% 0,4-0,85 ; p=0,0040). En prenant en compte les données actualisées d'IMbrave050 (7) et les résultats négatifs de KEYNOTE-937 (NCT03867084) présentés à ASCO GI 2026 (pembrolizumab adjuvant vs placebo ; RFS ; HR 1,06 ; IC 95% 0,88-1,26 ; p=0,719), il s'agit à ce jour du seul essai randomisé de phase 3 soutenant une stratégie systémique adjuvante/périopératoire.

Discussion

La population (99% de participants d'ethnie Han, majoritairement porteurs d'une hépatite B) est déterminante pour l'interprétation des résultats et soulève des questions concernant l'application aux populations occidentales, où l'hépatite C, l'alcool et la maladie hépatique métabolique (MASLD) sont plus fréquents. CARES-009 ne correspond pas à une cohorte « classique » de résection précoce, en tout cas en Europe : l'étude porte sur des patients avec une charge tumorale et un risque biologique élevé, avec plus de 40% des patients présentant des tumeurs multiples ou une maladie au-delà des critères « up-to-seven » (8). Une proportion non négligeable de ces patients auraient été plutôt orientés vers une stratégie de traitement systémique en première intention ou/et vers un traitement d'attente vers la transplantation hépatique. Ceci reflète bien les variations régionales de la définition de la résecabilité, rappelant que la transposition internationale de tels résultats doit être faite avec prudence. Par ailleurs, dans CARE-009, une TACE adjuvante a été réalisée chez 86 % des patients dans les deux bras, ce qui indique clairement que le bras contrôle n'est pas « uniquement » la chirurgie. Cela renforce l'idée qu'il s'agit d'une cohorte à profil de risque élevé et complique l'interprétation des résultats (synergie TACE-IO ?). Enfin, la notion de stratégie « périopératoire » mérite une lecture nuancée ; dans CARES-009, seuls deux cycles d'IO étaient administrés avant chirurgie, avec un délai médian jusqu'à la chirurgie de 41 jours dans le bras périopératoire. En l'absence d'un comparateur « adjuvant seul », il est difficile de trancher si la composante préopératoire est indispensable, ou si l'intensification postopératoire incluant la TACE dans la majorité des cas, explique le bénéfice observé sur l'EFS.

CARES-009 doit être interprété en parallèle de l'essai IMbrave050 (7) et de KEYNOTE-937 (1)(9). IMbrave050 avait initialement rapporté une amélioration de la survie sans récurrence avec atézolizumab + bévacicumab versus surveillance active, mais des mises à jour plus récentes (10) n'ont pas confirmé un avantage durable. L'ampleur de l'effet dans CARES-009 apparaît supérieure à celle initialement observée dans IMbrave050, mais elle doit encore démontrer la durabilité de ses résultats ainsi que leur traduction sur la survie globale. Les populations diffèrent profondément : IMbrave050 incluait majoritairement des tumeurs uniques (~90%), avec environ 45% de tumeurs <5 cm, et une faible proportion de patients candidats à une TACE adjuvante (<15%, contre >80% dans CARES-009), cohérent avec une maladie globalement moins avancée. Les analyses de sensibilité de CARES-009 suggèrent que les stratégies périopératoires/adjuvantes pourraient surtout concerner un sous-groupe à haut risque de récurrence (par exemple : âge >65 ans, stades CNLC IIa/IIb, BCLC B, OMS 0, absence d'invasion macrovasculaire, grade ALBI favorable, dans les critères up-to-seven), un profil peu représenté dans IMbrave050 et qui, en Europe, serait orienté vers des trajectoires de transplantation ou vers des approches de traitement systémique en première intention. Ce profil de malade s'approche des protocoles ciblant les CHC intermédiaires comparant traitement systémique versus TACE tels qu'ABC-HCC (11). Dans ce cadre, un bras contrôle « provocateur » chez ces patients « borderline résecables » pourrait être un traitement systémique seul, ± TACE combinée, plutôt que la chirurgie seule.

Sur le plan de la tolérance, des événements indésirables liés au traitement de grade ≥ 3 sont survenus chez 38% des patients recevant la stratégie périopératoire, dont deux décès liés au traitement durant la phase néoadjuvante. L'annexe supplémentaire apporte des éléments cliniquement déterminants : la mortalité postopératoire à 30 jours était de 1% (2 patients) dans le bras périopératoire versus 0 dans le bras chirurgie seule et les complications de grade ≥ 2 selon Clavien-Dindo étaient de 35% versus 16%, respectivement. Ces données sont importantes quant à une application en routine d'un tel protocole, en particulier lorsqu'une thérapie anti-angiogénique est administrée dans un délai court avant la chirurgie, avec des enjeux de saignement et de cicatrisation. Elles ont d'autant plus d'importance dans des populations occidentales où les comorbidités métaboliques ont tendance à majorer les risques périopératoires. De plus, des données centrées sur le patient seraient précieuses : qualité de vie et expérience rapportée par les patients (PROMs/PREMs)

pourraient modifier l'interprétation clinique d'un bénéfice sur un critère de récurrence, en particulier si la démonstration d'un gain en survie globale s'avère difficile.

Conclusion

Pour résumer, CARES-009 décrit une stratégie périopératoire plausible pour améliorer la survie sans récurrence après résection chez des patients atteints de CHC. L'efficacité de **camrelizumab + rivoceranib** a d'abord été établie pour des CHC avancés (CARES-310), fournissant un rationnel biologique et clinique, même si une validation européenne, notamment pour le rivoceranib, est manquante pour le moment. En Europe, CARES-009 devrait être interprété comme une preuve de concept d'intensification thérapeutique chez des CHC à haut risque et « borderline résecables ». En parallèle, l'essai soulève une faiblesse importante dans notre domaine : sans définition consensuelle et biologiquement pertinente de la résecabilité (12), les stratégies périopératoires continueront d'être évaluées dans des populations hétérogènes, limitant l'interprétabilité et la transposabilité des résultats. CARES-009 cristallise également d'autres enjeux : la nécessité de mieux dissocier les contributions néoadjuvante et adjuvante (question non résolue), le choix entre l'IO en monothérapie versus associations, le rôle d'autres traitements adjuvants (TACE), la maturité du suivi pour établir la durabilité, l'hypothèse d'un bénéfice variable selon les sous-types biologiques et anatomopathologiques et l'intégration d'évaluations centrées sur le patient. Au total, l'utilisation en pratique de l'IO périopératoire dans le CHC dépendra de la capacité à identifier une « population cible » susceptible d'en tirer le plus grand bénéfice, tout en évitant le surtraitement.

Références

1. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* oct 2015;16(13):1344-54.
2. Kaseb AO, Hasanov E, Cao HST, Xiao L, Vauthey JN, Lee SS, et al. Perioperative nivolumab monotherapy versus nivolumab plus ipilimumab in resectable hepatocellular carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* mars 2022;7(3):208-18.
3. Ho WJ, Zhu Q, Durham J, Popovic A, Xavier S, Leatherman J, et al. Neoadjuvant Cabozantinib and Nivolumab Converts Locally Advanced HCC into Resectable Disease with Enhanced Antitumor Immunity. *Nat Cancer.* sept 2021;2(9):891-903.
4. Wang Z, Fan J, Zhou S, Sun Y, Liang F, Ji Y, et al. Perioperative camrelizumab plus rivoceranib versus surgery alone in patients with resectable hepatocellular carcinoma at intermediate or high risk of recurrence (CARES-009): a randomised phase 2/3 trial. *Lancet.* 1 nov 2025;406(10515):2089-99.
5. Qin S, Chan SL, Gu S, Bai Y, Ren Z, Lin X, et al. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): a randomised, open-label, international phase 3 study. *Lancet.* 30 sept 2023;402(10408):1133-46.
6. Qin S, Gu S, Chan SL, Bai Y, Ren Z, Lin X, et al. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): final analysis of a randomised, open-label, international, phase 3 study. *Lancet Oncol.* déc 2025;26(12):1598-611.
7. Qin S, Chen M, Cheng AL, Kaseb AO, Kudo M, Lee HC, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMbrave050): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet.* nov 2023;402(10415):1835-47.
8. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* janv 2009;10(1):35-43.

9. Adjuvant pembrolizumab for participants with hepatocellular carcinoma and complete radiologic response after surgical resection or local ablation: The phase 3 keynote-937 study. [Internet]. (ASCO). Disponible sur: <https://www.asco.org/abstracts-presentations/255591>
10. Yopp A, Chen M, Cheng AL, Kaseb A, Kudo M, Lee HC, et al. Updated data from IMbrave050: Adjuvant atezolizumab plus bevacizumab for high-risk hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* janv 2026;S0168827826000176.
11. IKF-035/ABC-HCC: A phase IIIb, randomized, multicenter, open-label trial of atezolizumab plus bevacizumab versus transarterial chemoembolization (TACE) in intermediate-stage hepatocellular carcinoma. [Internet]. (ASCO). Disponible sur: <https://www.asco.org/abstracts-presentations/255593>
12. Magyar CTJ, Rajendran L, Li Z, Banz V, Vogel A, O’Kane GM, et al. Precision surgery for hepatocellular carcinoma. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* avr 2025;10(4):350-68.