

# Traitement systémique du carcinome hépatocellulaire (CHC)

 **Thomas DECAENS**

 Univ. Grenoble Alpes - CHU Grenoble Alpes - Service d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive - CS10217 - 38043 GRENOBLE Cedex 09

 [tdecaens@chu-grenoble.fr](mailto:tdecaens@chu-grenoble.fr)

## Introduction

### Épidémiologie

Le Carcinome Hépatocellulaire (CHC) est la forme la plus courante de cancer primitif du foie, représentant jusqu'à 70 à 90 % des cas. Dans le monde, le cancer du foie est désormais la troisième cause de mortalité liée au cancer et le sixième cancer le plus courant. Il est important de noter que le CHC a une incidence 2 à 4 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes, et cela dépend de facteurs génétiques, hormonaux, externes et liés au mode de vie. Au niveau mondial, le CHC est encore principalement causé par une infection virale, en particulier du virus de l'hépatite B (VHB) et du virus de l'hépatite C (VHC), suivies d'autres étiologies telles que la consommation excessive d'alcool et la surconsommation d'aliments gras et sucrés. La prévalence des cas de CHC induits par l'obésité et les anomalies métaboliques associées augmente régulièrement, en particulier dans le monde occidental. En conséquence, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a prévu qu'en 2030, plus d'un million de personnes mourront d'un cancer du foie. De plus, la survie globale tous stades confondus à 5 ans est de seulement 18 %. Une autre caractéristique du CHC repose sur l'âge moyen au diagnostic qui est très variable en fonction des régions du monde (44 ans en Afrique, 70 ans en France). En France, nous devons donc composer avec une population âgée présentant des comorbidités et une fragilité dont il est indispensable de tenir compte.

### Stadification

Afin de choisir le traitement le plus approprié pour un patient donné, il

est capital de pouvoir disposer de certains éléments indispensables et de présenter le dossier du patient dans une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) à laquelle participe au minimum, des hépatologues, des oncologues, des radiologues interventionnels et des chirurgiens hépatiques qui sont dans l'idéal formés à la transplantation hépatique.

Les éléments indispensables à la présentation en RCP permettront de définir le traitement de première intention le plus approprié selon l'algorithme de la BCLC ou celui du thésaurus national de cancérologie digestive (figure 1). À la différence de ce qui a pu être fait longtemps, le traitement de seconde ligne ne doit pas forcément être moins curatif que celui de première ligne. Il est donc important de présenter régulièrement les dossiers des malades en RCP afin de ne pas omettre une solution plus curative que celle envisagée initialement (transplantation après Chimio Embolisation Lipiodolée (CEL) ou résection chirurgicale ; thermo-ablation percutanée après CEL ou Radioembolisation (REL) ; etc.).

**Les éléments indispensables à la présentation en RCP tiennent compte de 3 dimensions des malades :**

#### Hépatopathie sous-jacente

Il est indispensable de déterminer si le patient présente une cirrhose/ fibrose avancée ou l'absence d'hépatopathie sous-jacente. Cela nécessite parfois la réalisation d'une biopsie hépatique en foie non tumoral. Si elle n'est pas déjà connue, la cause de l'hépatopathie sous-jacente doit être recherchée puis traitée selon les recommandations en vigueur.

Un bilan à la recherche de signes d'insuffisance hépatocellulaire et

## OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les indications et les contre-indications du traitement systémique du carcinome hépatocellulaire
- Connaître les différents traitements systémiques : molécules et séquences thérapeutiques
- Connaître le bilan pré-thérapeutique selon le traitement envisagé
- Connaître les modalités de suivi du traitement : gestion des effets indésirables, évaluation de la réponse tumorale

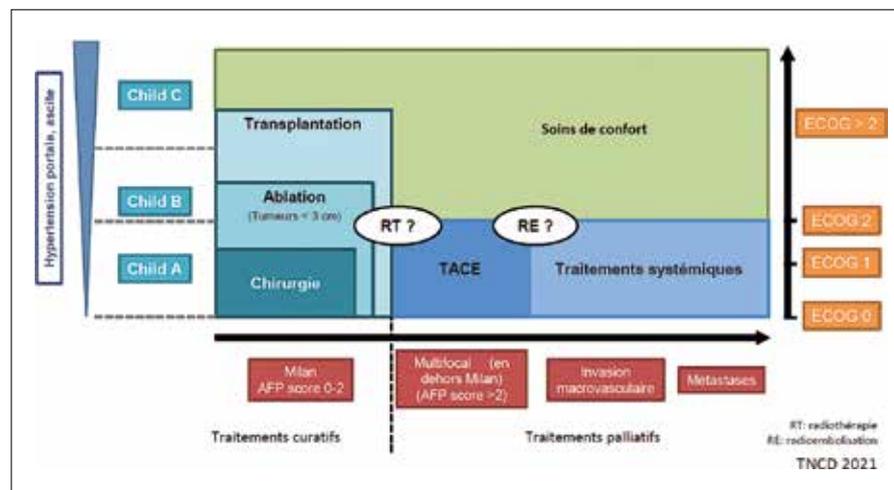
## LIENS D'INTÉRÊTS

Comités d'experts : Bristol Myers Squibb ; IPSEN ; Becton Dickinson ; AstraZeneca ; Bayer ; Roche ; Eisai ; Sirtex ; BTG ; AbbVie ; Gilead ; Merck ; Guerbet ; Terumo. **Projets de recherche** : ArQule ; Genoscience Pharma ; Guerbet ; Enyopharma.

## MOTS-CLÉS

Carcinome hépatocellulaire ; thérapie ciblée ; immunothérapie.

**Figure 1 : Algorithme thérapeutique du thésaurus national de cancérologie digestive**



d'hypertension portale est ensuite nécessaire. Il comprend un bilan clinique (encéphalopathie hépatique, ascite, ictère), un bilan biologique (NFS, plaquettes, iono, urée, créat, TP, INR, albuminémie, bilirubine totale et conjuguée, ASAT, ALAT, GGT, PAL), et un bilan endoscopique (EOGD). L'ensemble de ces explorations permettront de classer le malade selon le score de Child-Pugh, le score de MELD, voire le score ALBI.

### Caractéristiques tumorales

Une évaluation du nombre et de la taille des tumeurs présentant les caractéristiques radiologiques typiques de CHC est bien entendu indispensable mais la localisation de ces lésions est aussi indispensable. Il faut aussi tenir compte du nombre, de la taille et de la localisation des lésions atypiques. Cette évaluation radiologique permettra aussi de savoir s'il existe une invasion vasculaire tumorale, une thrombose portale crurorique, des métastases extra-hépatiques. Elle nécessite la réalisation d'une imagerie en coupe avec injection de produit de contraste selon un protocole hépatique avec coupes thoraciques et abdominales.

Bien qu'étant un mauvais marqueur diagnostic, le dosage du taux sérique de l'alpha-fœtoprotéine reste un marqueur pronostic utile pour le choix de traitement des patients et l'évaluation de leur efficacité.

Enfin, la confirmation histologique de la nature exacte de la tumeur doit être apportée le plus souvent possible. C'est un principe élémentaire en oncologie et cela doit devenir le standard ce d'autant que les traitements du

CHC se complexifient de plus en plus. En effet, la performance diagnostique des critères radiologiques de CHC n'est pas absolue.

### État général et co-morbidités du patient

Comme précisé plus haut, la population française atteinte de CHC est une population âgée et donc comorbide. Il est donc indispensable d'évaluer l'état de fragilité des malades afin de déterminer s'ils peuvent tolérer le traitement envisagé. Les scores d'évaluation actuellement disponibles sont imparfaits (ECOG, score G8), ou très compliqués à réaliser en pratique courante (*Comprehensive geriatric assessment*). Le score le plus fréquemment utilisé reste donc l'état de performance du patient selon le score ECOG.

### Quand et à qui proposer un traitement systémique ?

Selon l'algorithme thérapeutique du TNCd, le traitement systémique du CHC est réservé aux malades avec cirrhose compensée (Child  $\leq$  B7, ALBI 1 ou 2), en bon état général (OMS 0 ou 1), présentant un CHC avec invasion vasculaire, et/ ou métastases extra-hépatiques ou au stade moins avancé ayant résisté à deux séances consécutives de traitement loco-régional intra-artériel.

Dans l'état actuel des connaissances, le traitement systémique ne peut pas se substituer au traitement intra-artériel qui permet une réponse objective

dans environ 40 % des cas dans les séries internationales. La seule exception reconnue à cette règle, et avec seulement un grade d'avis d'expert, est la situation d'un CHC intra-hépatique très multi-focal (>15 tumeurs) disséminé dans l'ensemble du foie. On nomme ce stade le stade localement avancé pour lequel les traitements intra-artériels ont une efficacité très faible et une tolérance très médiocre avec un fort risque d'altération de la fonction hépatique sous-jacente.

Dans le cas particulier de l'attente de transplantation hépatique pour CHC avec impossibilité de poursuite des traitements intra-artériels (thrombose ou dissection de l'artère hépatique), de nombreuses séries rapportent l'utilisation d'inhibiteurs de tyrosine kinase qui ne semblent pas avoir entraîné de préjudice vis-à-vis du geste chirurgical ni du pronostic à moyen et long terme. L'utilisation d'inhibiteur des points de contrôle immunitaire est beaucoup plus incertaine mais devrait être étudiée plus sérieusement.

Jusqu'à ce jour, aucun traitement systémique n'a montré son intérêt en adjuvant ou néo-adjuvant des traitements chirurgicaux, ablatifs ou intra-artériels. Cependant, de nombreux essais thérapeutiques randomisés ont été menés ces dernières années et devraient permettre d'identifier un groupe de malades chez qui ces traitements systémiques permettraient de diminuer le risque de récurrence tumorale, voire d'augmenter leur efficacité.

### Traitements systémiques actuellement disponibles

Les traitements systémiques disponibles pour le traitement du carcinome hépatocellulaire sont de deux types : les thérapies ciblées et les immunothérapies.

#### Thérapies ciblées

Compte tenu d'une carcinogenèse complexe du CHC, aucune thérapie ciblant une altération spécifique du CHC n'a pu être développée jusqu'à ce jour. Les thérapies ciblées actuellement utilisées dans le CHC ciblent la néo-angiogenèse tumorale (mécanisme commun à tous les cancers), plus ou moins d'autres cibles spécifiques de chaque molécule.

Quatre traitements anti-angiogéniques ont obtenu une autorisation de mise sur le marché et un remboursement dans l'indication du carcinome hépatocellulaire avancé sur cirrhose de Child A chez des patients en bon état général (ECOG < 2) : le sorafénib, le regorafenib, le cabozantinib et le bevacizumab. Les trois premiers sont des inhibiteurs de tyrosine kinase et se prennent par voie orale. Le sorafénib a été validé en première ligne de traitement, le regorafenib en seconde ligne chez des malades tolérants au sorafénib mais progresser et le cabozantinib en seconde ligne quel que soit le motif d'arrêt du sorafénib (intolérance ou progression). Ces inhibiteurs de tyrosines kinases présentent une tolérance médiocre amenant à la réduction de la dose, voire un arrêt fréquent du traitement. Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé visant le VEGF. Il est très bien toléré mais nécessite une administration par voie intraveineuse. Dans l'indication du CHC avancé, il se prescrit en combinaison avec l'atezolizumab (anti-PD-L1).

### Immunothérapie

Le principe de l'immunothérapie est de réveiller le système immunitaire du patient pour que celui-ci détruise le cancer qui devrait être reconnu comme étranger à l'organisme hôte. Le carcinome hépatocellulaire se développant dans un contexte d'inflammation chronique, il est un prototype de cancer dans lequel l'immunothérapie devrait fonctionner. Cependant, cette inflammation chronique s'associe à une immuno-tolérance permettant au pathogène de résider dans le foie pendant des décennies. C'est sans doute en partie pour cela que de nombreux essais thérapeutiques ont échoué à montrer un bénéfice de l'immunothérapie en monothérapie par rapport au traitement standard par sorafénib.

L'atezolizumab (anti-PD-L1) en association au bevacizumab a finalement montré sa supériorité par rapport au sorafénib. Outre la médiane de survie significativement augmentée (19,2 vs. 13,4 mois), la qualité de vie était significativement meilleure avec la combinaison atezolizumab + bevacizumab. Ceci a amené à une AMM et un remboursement de ce traitement dans l'indication du CHC avancé sur cirrhose de Child A chez les patients en bon état général.

### Séquences thérapeutiques

Depuis l'autorisation de l'atezolizumab + bevacizumab, cette combinaison est le standard de traitement de première ligne du CHC avancé. Compte tenu d'une meilleure efficacité et d'une meilleure tolérance, ce traitement doit être préféré au sorafénib. En cas de contre-indication à l'utilisation de l'association atezolizumab + bevacizumab, il est possible d'utiliser le sorafénib.

Après une progression tumorale ou une intolérance à l'atezolizumab + bevacizumab, aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité et des essais thérapeutiques sont en cours. Cependant, en attendant les preuves scientifiques, il est licite d'utiliser les inhibiteurs de tyrosines kinase précédemment utilisés dans le CHC avancé en première et en seconde ligne. Il n'existe aucun argument scientifique solide pour favoriser tel ou tel traitement et les recommandations des sociétés savantes divergent sur ce point.

### Perspectives thérapeutiques à court terme

De nouvelles combinaisons thérapeutiques pourraient rapidement s'associer à l'arsenal décrit ci-dessus. En effet, les premiers résultats de l'étude comparant le sorafénib à la combinaison atezolizumab et cabozantinib sont positifs sur la survie sans progression mais n'atteignent pas la significativité en terme de survie globale (communication ESMO Asia). De même, un communiqué de presse signale la positivité de l'étude comparant le sorafénib à l'association du tremelimumab (anti-CTLA4) au durvalumab (anti-PD-L1), mais sans connaître les détails de cette étude qui sera présentée en communication à l'ASCO GI en janvier 2022. Les résultats d'autres études de phase 3 devraient aussi être communiquées dans les mois à venir, venant multiplier les possibilités thérapeutiques du CHC avancé. La question pourrait donc devenir *quels sont les critères de choix du traitement pour un patient donné ?*

### Bilan pré-thérapeutique

Avant d'initier un traitement systémique dans un contexte de carcinome hépatocellulaire, il est capital d'effec-

tuer un bilan pré-thérapeutique ayant pour but de faire le point sur l'hépatopathie sous-jacente du patient, et de rechercher des contre-indications aux traitements disponibles. Le bilan radiologique doit comporter une imagerie en coupe thoraco-abdomino-pelvienne récente (< 3 mois). L'imagerie cérébrale et la scintigraphie osseuse ne sont pas systématiques et ne doivent être prescrites qu'en cas de symptomatologie évocatrice. La TEP TDM au 18FDG ou à la fluoro-choline n'a pour le moment pas sa place dans le bilan pré-thérapeutique standard du CHC avancé.

Quel que soit le traitement envisagé, ce bilan comportera la réalisation d'une endoscopie digestive haute à la recherche de varices œsophagiennes nécessitant un traitement préventif (datant de moins de 6 mois pour le traitement à base de bevacizumab), un bilan biologique (NFS, plaquettes, ionic, urée, créatinine, TP, INR, albuminémie, bilirubine totale et conjuguée, ASAT, ALAT, GGT, PAL) permettant l'évaluation du score de Child et du score de MELD. Il convient aussi d'évaluer la fonction thyroïdienne qui est souvent perturbée par les traitements systémiques du CHC quel que soit leur type. Un dosage du taux sérique d'alpha-fœtoprotéine doit être fait afin de servir de valeur de référence permettant d'orienter sur l'efficacité ou l'inefficacité du traitement.

Pour les inhibiteurs de tyrosines kinases, il est théoriquement requis de faire un électrocardiogramme et il est parfois utile de faire pratiquer une échocardiographie pour évaluer la fonction cardiaque.

Pour l'association atezolizumab + bevacizumab, il est nécessaire d'évaluer la présence d'une protéinurie qui pourrait contre-indiquer le bevacizumab. De plus, compte tenu des effets secondaires immuno-médiés, il est recommandé de doser les CPK, la troponine et les BNP avant tout traitement afin d'avoir une valeur de référence. En cas de doute sur une maladie auto-immune préexistante, il ne faut pas hésiter à prendre avis auprès d'un interniste afin de ne pas contre-indiquer à tort le traitement.

**Figure 2 : Ordonnance type de surveillance biologique des inhibiteurs de tyrosines kinases**

Prescriptions relatives à l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste) (AFFECTION EXONERANTE)
Faire pratiquer par :
<b>LABORATOIRE</b> ou IDE à domicile
Tous les 14 jours
- NFS+ plaquettes
- Ionogramme sanguin + créatininémie + calcémie + Magnésium + bilirubinémie, phosphore
- ASAT ALAT GGT PAL
- TP
Tous les mois
- Albumine
- Alpha-fœtoprotéine
- TSH
Pendant 2 mois

**Figure 3 : Ordonnance type de surveillance biologique de l'immunothérapie**

Prescriptions relatives à l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste) (AFFECTION EXONERANTE)
Faire pratiquer par :
<b>LABORATOIRE</b> ou IDE à domicile
Tous les 21 jours à faire 72h avant la chimio
- NFS+ plaquettes
- Ionogramme sanguin + créatininémie + calcémie + Magnésium + bilirubinémie, phosphore
- ASAT ALAT GGT PAL
- TP
- Albumine
- Alpha-fœtoprotéine
- TSH, T3L, T4L
- Lipasémie
- Troponine, CPK, BNP
- Protéinurie sur échantillon
Pendant 6 mois

moindre doute, il est important de faire appel au spécialiste concerné pour faire le bilan de cette toxicité. De plus un bilan biologique sera effectué avant chaque injection qui ont lieu toutes les 3 semaines (figure 3). Il faut être vigilant à l'hyponatrémie que l'on considère presque physiologique chez les patients cirrhotiques alors qu'elle peut être le signe d'un hypophysite avec insuffisance cortico-surrénalienne.

### Évaluation de l'efficacité

L'évaluation de l'efficacité du traitement se fait par contrôle de l'imagerie en coupe tous les 2 à 3 mois. Cette évaluation doit se faire selon les critères mRECIST ne tenant compte que de la partie viable de la tumeur. Elle doit être comparée à l'imagerie faite avant le début du traitement systémique ou comparée à l'imagerie ayant retrouvé la meilleure réponse anti-tumorale (NADIR). Cette évaluation permettra d'indiquer une poursuite du traitement (réponse complète, réponse partielle ou stabilité) ou son changement pour une ligne ultérieure en cas de progression tumorale. L'évaluation RECIST sera bien sûr pondérée par l'importance du volume tumoral considéré, la tolérance au traitement et le nombre de lignes thérapeutiques encore faisable chez le patient.

En conclusion, le traitement systémique du carcinome hépatocellulaire a beaucoup changé avec l'arrivée de la combinaison atezolizumab + bevacizumab. Cette nouvelle thérapeutique nécessite de se former à la toxicité de ces traitements et notamment aux toxicités immuno-médiées avec un réseau de référents spécialisés dans la gestion de ces toxicités dans chaque spécialité. La place des inhibiteurs de tyrosines kinases en seconde ligne après atezolizumab + bevacizumab reste à définir par des études qui sont en cours. Les traitements systémiques du CHC sont réservés au stade avancé de la maladie chez des malades avec cirrhose de Child A en bon état général. Aux stades plus précoces de la maladie, de nombreux essais sont en cours pour définir la place de ces traitements en adjuvant et/ou néo-adjuvant.

## Modalité de suivi des malades sous traitement systémique

### Évaluation de la tolérance

L'évaluation de la tolérance du traitement est indispensable. Les effets secondaires des inhibiteurs de tyrosines kinases sont précoces et nécessitent donc une évaluation clinique entre 2 et 4 semaines d'utilisation

afin d'adapter la dose du traitement. Un bilan biologique standard simple sera réalisé tous les 14 jours en début de traitement pour ne pas omettre une toxicité hépatique précoce (figure 2).

Pour la combinaison atezolizumab + bevacizumab, il est nécessaire de rechercher des signes souvent discrets d'effet secondaire immuno-médié comme des lésions cutanées, des arthralgies, des myalgies, une diarrhée, une légère dyspnée... Au

# 5

## Les cinq points forts

- En occident, le CHC atteint souvent des patients âgés avec comorbidités compliquant la prise en charge thérapeutique.
- La décision thérapeutique sera prise en RCP après évaluation de l'état général du patient, du bilan de l'hépatopathie et d'une évaluation tumorale récente (< 3 mois).
- Les traitements systémiques incluant de l'immunothérapie sont mieux tolérés et plus efficaces que les inhibiteurs de tyrosine kinase en monothérapie. L'association atezolizumab/bevacizumab est recommandée en première ligne.
- Le dépistage des toxicités spécifiques des thérapies systémiques nécessite une vigilance accrue pour leur prise en charge précoce.
- L'évaluation de l'efficacité thérapeutique doit se faire par imagerie en coupe selon les critères mRECIST.