

Place des thérapies ciblées dans le traitement du carcinome hépatocellulaire

Objectifs pédagogiques :

- Connaître les principales voies de signalisation impliquées dans la carcinogenèse hépatique
- Connaître les indications du traitement par sorafenib
- Connaître les effets secondaires des thérapies ciblées et leur prise en charge

Mode d'action des thérapies ciblées dans le CHC

La recherche d'un traitement palliatif efficace pour le carcinome hépatocellulaire (CHC) a été longtemps considérée comme difficile en raison de la résistance habituelle de cette tumeur à la chimiothérapie cytotoxique conventionnelle. En outre, des chimiothérapies agressives comportant plusieurs molécules cytotoxiques non sélectives ne peuvent souvent pas être proposées à des patients cirrhotiques ayant une fonction hépatique compromise en raison du risque élevé d'effets secondaires systémiques. De nouveaux traitements médicaux du CHC avancé étaient donc attendus de façon urgente.

La connaissance de plus en plus précise des mécanismes moléculaires impliqués dans la carcinogenèse hépatique a permis le développement de nouvelles thérapies « dites ciblées » parce qu'elles inhibent spécifiquement par exemple des récepteurs de facteurs de croissance ou des voies de signali-

sation cellulaire (Figure 1). Parmi les principales cibles de ces nouvelles molécules figurent l'angiogenèse tumorale dépendante du VEGF, la prolifération et la survie cellulaires dépendantes de récepteurs de facteurs de croissance comme le récepteur à l'*Epidermal Growth Factor* (EGFR) ou à l'*Insulin-like Growth Factor* (IGFR) et des voies de signalisation intracellulaires dépendantes de PI3K-AKT-mTOR et de Ras-Raf-MEK-MAPK.¹

Inhibiteur du VEGF

Le bevacizumab, un anticorps monoclonal recombinant humanisé qui cible le VEGF est rapidement apparu comme un agent thérapeutique majeur en raison de ses effets anti-angiogéniques puissants et de la synergie avec la chimiothérapie cytotoxique observée en partie *via* la normalisation de la vascularisation tumorale. Plusieurs essais cliniques de phase II ont étudié l'effet du bevacizumab seul, ou en combinaison avec des drogues cytotoxiques ou d'autres thérapies ciblées chez les patients avec CHC (cf. *infra*).² La réponse tumorale a été de 6,4 à 13 % en monothérapie. La survie n'était disponible que dans une de ces études (survie sans progression à 6,9 mois et survie globale : 53 % à 1 an et 23 % à 3 ans). En outre, il existait des complications hémorragiques chez 11 % des patients (incluant une rupture de VO). La combinaison de bevacizumab et d'une chimiothérapie conventionnelle (gemcitabine-oxali-

Olivier Rosmorduc

platine) a montré un taux de réponse tumorale chez 20 % des patients évaluables. La survie globale médiane était de 9,6 mois et la survie sans progression était de 5,3 mois.³

Inhibiteur du récepteur de l'EGFR

Le rôle particulier de l'EGFR dans la prolifération du CHC et les résultats des études précliniques ont constitué très tôt un rationnel suffisant pour cibler particulièrement la voie de signalisation dépendant de ce récepteur. Cependant, des études en phase II avec l'erlotinib, le gefitinib, le lapatinib et le cetuximab n'ont montré qu'une faible survie sans progression (de 1,7 à 4,7 mois) et une survie de 2 à 13 mois malgré un contrôle de la maladie chez 20 à 60 % des patients (Tableau I).^{4, 5} Des résultats similaires ont été observés avec la combinaison de cetuximab, de gemcitabine et d'oxaliplatine. Plus récemment, une autre approche ciblant à la fois l'angiogenèse et la prolifération cellulaire, par deux molécules différentes, a montré des résultats prometteurs dans une étude de phase II combinant le bevacizumab et l'erlotinib avec 25 % de réponse partielle, 37,5 % de stabilité tumorale et une survie globale de 15,7 mois.⁶

Inhibiteur de plusieurs récepteurs à activité tyrosine kinases : le sorafenib

La pertinence de l'approche thérapeutique consistant à cibler l'angiogenèse

■ O. Rosmorduc (✉) Service d'Hépatologie, INSERM UMR-S938, Hôpital Saint-Antoine, Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, Paris.
E-mail : olivier.rosmorduc@sat.aphp.fr

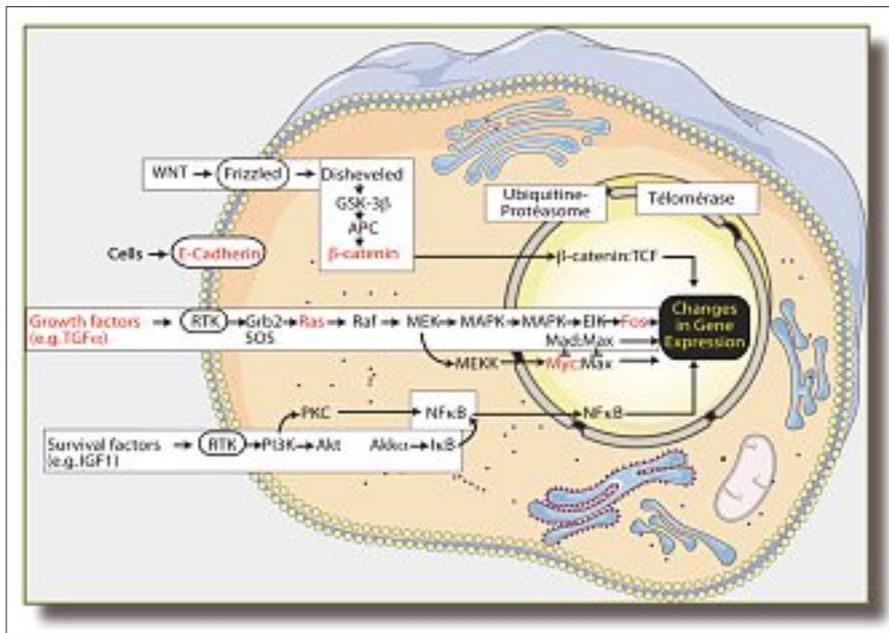


Figure 1. Principales voies d'activation de la prolifération et de la survie dans le CHC

Tableau 1. Résultats des études utilisant des molécules anti-EGFR dans le traitement du CHC avancé

		n	Réponse (%)	Survie médiane (mois)
Philip, 2005	erlotinib	38	9	13
Thomas, 2005	erlotinib	25	0	6,2
Zhu, 2006	cetuximab	30	0	2
Louafi, ASCO 2007	Gemcitabine oxaliplatine cetuximab	45	24	9,2

et la prolifération cellulaire en parallèle a été validée par les résultats de l'essai international SHARP utilisant le sorafenib, un inhibiteur de plusieurs récepteurs à activité tyrosine kinases (VEGF-R2, cKIT et PDGFR) qui a aussi la propriété de bloquer la kinase Raf, en monothérapie dans le traitement du CHC avancé. Cet essai a démontré pour la première fois dans une étude randomisée en double-aveugle un bénéfice sur la survie (survie globale médiane 10,7 mois et temps à progression 5,5 mois) avec une tolérance satisfaisante (Fig. 2).⁷ Un résultat équivalent a été observé dans une deuxième étude internationale randomisée ayant inclus uniquement des patients asiatiques (survie médiane : 5,6 mois et temps à progression : 2,8 mois).⁸ Cette molécule est actuel-

lement le seul médicament enregistré dans le monde comme traitement de référence du CHC avancé.

Autres inhibiteurs de kinases : sunitinib et brivanib

Le sunitinib, et plus récemment le brivanib, sont d'autres inhibiteurs de kinases ayant de puissantes propriétés anti-angiogéniques (Fig. 3).⁹ Ces molécules sont actuellement en évaluation dans des études internationales de phase III en comparaison avec le sorafenib pour le traitement du CHC avancé (Tableau II). Le sunitinib a déjà été approuvé pour le traitement du cancer du rein et des GIST. Les résultats de deux études en phase II ont été récemment publiés. À la dose de 37,5 mg/j, le traitement semblait bien

toléré, 47 % des patients ont présenté une maladie stable et la survie globale a été de 9,9 mois. À une posologie plus élevée (50 mg/j), les résultats ont été similaires mais la tolérance a été moins bonne puisque la posologie a dû être diminuée chez 27 % des patients en raison de la survenue d'effets secondaires parfois sévères.^{10, 11}

Bien que les études utilisant le sorafenib aient montré des résultats incontestablement positifs dans le traitement du CHC avancé, le bénéfice en termes de survie reste relativement modeste. Plusieurs pistes sont actuellement explorées afin d'améliorer encore l'efficacité de cette molécule : la combinaison avec d'autres molécules ciblant des récepteurs ou des voies de signalisation différents, la caractérisation des mécanismes moléculaires de résistance au sorafenib, la mise en évidence de facteurs sériques ou moléculaires permettant de mieux sélectionner les patients sensibles au sorafenib et la combinaison du sorafenib avec des traitements locorégionaux pour en améliorer en particulier les résultats et en diminuant les récives.

Inhibiteurs du récepteur IGF-1R

L'interaction avec d'autres facteurs de croissance comme IGF-1 et -2 avec leur récepteur IGF-1R jouent aussi un rôle majeur dans la carcinogenèse hépatique, comme de nombreuses études moléculaires l'ont montré et le risque augmenté de CHC probablement en partie lié à l'altération des voies de signalisation IGF chez les patients obèses ou diabétiques. Des anticorps spécifiques du récepteur IGF-1R ont été utilisés sur des lignées de cancers de la prostate, du sein et de CHC et ont permis d'inhiber la prolifération cellulaire *in vitro* et de réduire la croissance tumorale dans les modèles expérimentaux correspondants.¹² Des essais de phase I-II sont en cours avec différents anticorps ciblant l'IGF-1R. De façon intéressante, ces essais ayant pour but essentiellement d'étudier la tolérance, n'ont

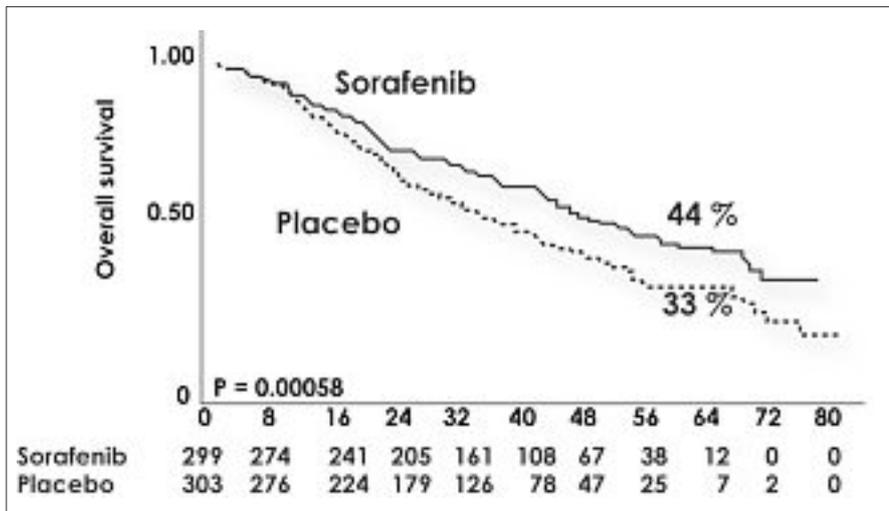


Figure 2. Résultat de l'essai SHARP en termes de survie globale

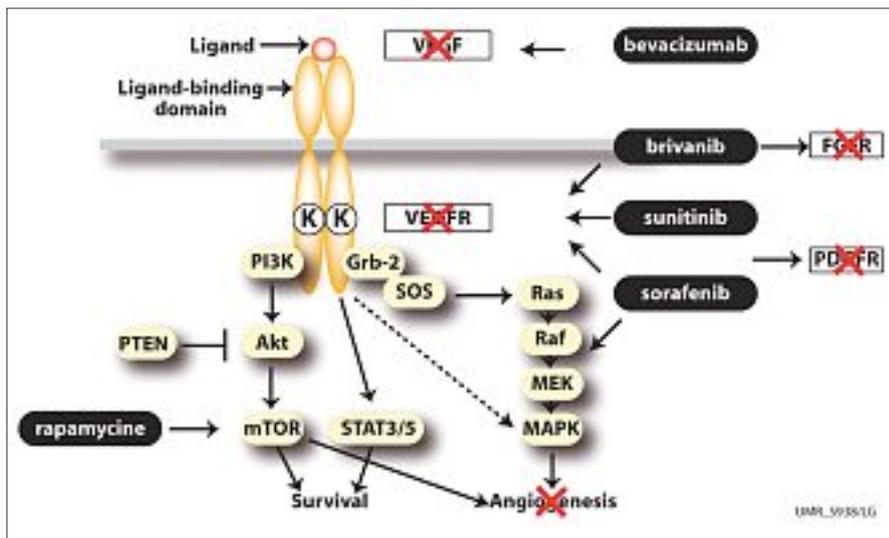


Figure 3. Principales molécules antiangiogéniques testées dans le CHC avancé

Tableau 2. Résultats des études utilisant les molécules antiangiogéniques dans le traitement du CHC avancé

		n	Réponse (%)	Survie médiane (en mois)
Schwartz, 2006	Bevacizumab	24	6,4	NR
Abou-Alfa, 2006	Sorafenib	137	2,2	9,2
Llovet, 2008	Sorafenib	602	2	10,7
Faivre, 2009	Sunitinib	37	2,7	8
Zhu, 2009	Sunitinib	34	2,9	9,8
Finn, 2010	Brivanib	101	5	9,8

pas confirmé l'hypothèse d'une augmentation du risque d'insulino-résistance ou de survenue d'un diabète (à cause de la forte homologie entre le récepteur IGF-1R et le récepteur à l'insuline) permettant de poursuivre le développement de ces molécules. D'autre part, une étude portant sur la combinaison entre un anticorps anti-IGFR (AVE 1642) et le sorafenib a aussi montré une tolérance satisfaisante (Faivre, AFEF et AASLD 2010).

Inhibiteurs de mTOR

Les inhibiteurs de mTOR, comme le temsirolimus et l'everolimus (RAD 001), ont été développés comme des dérivés de la RAPAMYCINE. Les résultats des premières études cliniques de phase I-II n'ont pas encore été publiés chez les patients avec CHC avancé. Cependant, les études précliniques ont montré un effet anti-tumoral synergique lorsque le sorafenib était combiné avec la rapamycine dans des modèles expérimentaux de CHC.^{13,14} Ces effets suggèrent qu'un ciblage parallèle de la voie de signalisation Ras-Raf-MEK-MAPK (par le sorafenib), de la voie PI3K-AKT-mTOR (par les dérivés de la rapamycine) et de l'angiogenèse (par les deux molécules) semble particulièrement pertinente comme approche thérapeutique du CHC avancé.¹⁵

Inhibiteur de la voie de signalisation MEK-ERK

Plus récemment, il a été rapporté que la molécule AZD 6244, un inhibiteur direct de la voie de signalisation MEK-ERK, pouvait aussi augmenter l'effet anti-tumoral du SORAFENIB dans un modèle expérimental avec une majoration de l'apoptose et une profonde inhibition de la prolifération cellulaire et de l'angiogenèse.¹⁶

La caractérisation des mécanismes cellulaires qui limitent l'effet anti-tumoral direct du SORAFENIB peut aussi aider à améliorer l'efficacité de ce traitement en prévenant les résistances primaires ou acquises. Dans ce contexte, nous avons examiné si

sont en cours pour valider ces concepts qui permettront d'aboutir à une thérapie ciblée à la carte du CHC quel que soit le stade de la maladie tumorale hépatique.

Indications et contre-indications du traitement par le sorafenib

La décision de traitement par sorafenib d'un malade atteint de CHC doit être prise lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) avec la présence d'un hépatologue ou d'un hépato-gastroentérologue, d'un radiologue ayant l'expérience du diagnostic et du traitement du CHC. Il est recommandé d'informer le patient, son entourage et le médecin en tenant compte du contexte et des modalités de prescription.

Les indications actuelles de prescription du SORAFENIB sont les suivantes : CHC non éligible en première intention pour un traitement spécifique (transplantation hépatique, résection chirurgicale ou destruction percutanée ou chimio-embolisation) ou en récurrence après un traitement spécifique. Les patients ayant une cirrhose compensée (Child Pugh A) et les patients ayant un grade OMS de 0 à 2.^{24, 25}

Le diagnostic de CHC doit reposer autant que possible sur des critères histologiques. En cas de difficulté ou de risque liés à la réalisation d'une biopsie, il est recommandé d'utiliser les critères diagnostiques non invasifs (limités aux malades atteints de cirrhose avérée) dits « de Barcelone » actualisés dans les recommandations de l'AASLD et définis dans le thésaurus de Cancérologie digestive de la SNFGE.^{26, 27}

Les contre-indications de la prescription de sorafenib définies dans la RCP du produit et utilisées pour les essais cliniques sont les suivantes : âge < 18 ans, insuffisance coronarienne instable ou infarctus datant de moins

de 6 mois, insuffisance cardiaque de stade ≥ 2 (patient dyspnéique à la moindre activité physique), HTA ou troubles du rythme cardiaque non contrôlés par le traitement, artériopathie sévère, infection sévère, hémorragie digestive datant de moins d'un mois, créatininémie > 1,5 N, Hb < 8,5 g/dL, plaquettes < 60 000, albumine < 28 g/L, bilirubine totale > 50 $\mu\text{mol/L}$, TP < 35 %, impossibilité de prise orale du médicament ou femmes enceintes.

La posologie est de 400 mg (2 cps) matin et soir en dehors des repas. En l'absence de données plus précises et de traitement de substitution (ou de protocoles de deuxième ligne pour les centres qui en disposent) les critères d'interruption du traitement par sorafenib sont les mêmes que dans l'essai SHARP : aggravation symptomatique cliniquement significative (aggravation de l'état général ou de la symptomatologie liée à l'hépatopathie) et survenue d'une toxicité jugée inacceptable. La progression radiologique ou la stabilité tumorale ne sont pas des critères d'arrêt du traitement quand ils ne sont pas associés à une dégradation de l'état général ou à une aggravation symptomatique.

L'étude SHARP et ASIE-PACIFIC ont sélectionné des patients avec une fonction hépatique bien préservée (Child Pugh A), de façon à étudier l'impact du sorafenib sur la survie sans effet délétère lié à la maladie chronique du foie. Cependant, une étude de phase II a suggéré une efficacité et une tolérance comparables chez les patients Child A et Child B. Dans cette étude, 28 % des patients étaient Child B. Cette étude n'a pas retrouvé de différence significative en termes de pharmacocinétique du sorafenib entre les patients Child A et Child B.²⁸ Cependant, les patients Child B avaient une tendance à une maladie plus rapidement progressive (temps à progression de 3 *versus* 4,8 mois) et une survie plus courte (3,2 *versus* 9,4 mois). La tolérance globale semblait similaire dans les deux

groupes bien que les effets secondaires sévères aient été un peu plus fréquents dans le groupe Child B (68 %) que dans le groupe Child A (52 %). Par exemple, le syndrome mains-pieds était plus fréquent dans le groupe de patients Child A que dans le groupe de patients Child B (30 *versus* 13 %) et moins de patients Child B ont nécessité une diminution de dose (21 *versus* 31 %). Une autre étude a confirmé ces résultats médiocres en termes de survie pour les patients Child B et a aussi montré que l'élévation de la bilirubine, l'aggravation de l'ascite et de l'encéphalopathie étaient plus fréquentes dans le groupe de patients Child B que dans le groupe de patients Child A.^{28, 29}

Une autre étude rétrospective portant sur 59 malades (dont 23 patients Child Pugh B et 10 Child Pugh A) avec CHC avancé a aussi été rapportée.³⁰ La survie a été plus courte dans le groupe de patients Child B et Child C (4,3 et 1,5 mois respectivement) que dans le groupe de patients Child A. Cependant, le temps à progression n'était pas différent dans les 3 groupes (2,2 – 2,9 et 4 mois) suggérant que l'activité anti-tumorale du sorafenib semblait peu affectée par le stade de la maladie hépatique sous-jacente.³⁰ Il n'y a pas eu de grande toxicité liée à la dysfonction hépatique et la majorité des effets secondaires était de faible grade et gérable indépendamment du statut de la fonction hépatique. Ainsi, les toxicités de grade 3/4 ont été de 15 % pour les patients Child A, 26 % pour le Child B et 20 % pour les patients Child C. Comme dans une autre étude de phase II²⁰, les syndromes mains-pieds ont été plus fréquents dans le groupe de patients Child A (31 %) que chez les patients ayant une maladie hépatique plus avancée (Child B 13 % et Child C 10 %). L'ensemble de ces résultats indique que la tolérance au sorafenib, au moins dans un sous-groupe de patients Child B, pourrait être acceptable sous réserve de surveiller de façon très attentive la survenue de ces effets secondaires.

Ces résultats préliminaires suggèrent que le traitement par sorafénib pourrait être une option thérapeutique à discuter dans un sous-groupe très particulier de patients Child B mais des études ultérieures doivent démontrer cette hypothèse en termes de tolérance et surtout de bénéfice clinique. En effet, en raison de l'aggravation majeure du pronostic qui accompagne la transition d'une cirrhose compensée vers une cirrhose décompensée, le bénéfice relatif d'une thérapie systémique antitumorale est probablement aussi réduit proportionnellement à la perte de la fonction hépatique autant qu'à la progression tumorale.³¹ Parallèlement, un score ECOG > 2 est associé à un très mauvais pronostic avec une survie médiane inférieure à 3 mois. Le SORAFENIB ne doit donc pas être recommandé en routine actuellement chez les patients Child B (et *a fortiori* C) ou avec un PS > 2.

Effets secondaires liés au sorafénib et leur prise en charge

Les effets secondaires qui semblent plus importants avec le sorafénib sont le syndrome mains-pieds, la diarrhée, la perte de poids, l'alopecie, l'anorexie et la dysphonie. Les deux principaux effets secondaires de grade 3 ou supérieur sont le syndrome mains-pieds (8 %) et la diarrhée (8 %). Dans les deux cas (sorafénib ou placebo), l'interruption du traitement en raison d'effets secondaires, a été similaire (38 % et 37 % respectivement) (tableau III).³² Ces effets indésirables étaient le plus souvent d'intensité légère à modérée (grade 1 ou 2 selon la classification CTC-NCI). Le sorafénib est généralement bien toléré et l'incidence globale des effets secondaires est comparable dans les groupes sorafénib et placebo (respectivement 52 et 54 %).

Chez les malades ayant les mêmes caractéristiques dans l'essai SHARP, on peut s'attendre à une tolérance

Tableau 3. Fréquence des principaux effets secondaires liés au sorafénib

Effets secondaires	EU-ARCCS (réf. 34) Sorafénib		SHARP (réf. 7) Sorafénib		Placebo	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
HTA	14	4	5	2/0	2	1/0
Diarrhée	43	5	39	8/0	11	2/0
Fatigue	34	8	22	3/1	16	3/1
SMP	47	12	21	8/0	3	1/0

acceptable avec des effets indésirables qui apparaissent généralement en début de traitement (6 premières semaines) et réversibles à l'arrêt du traitement. En cas de toxicité, il est recommandé de procéder à une diminution de doses suivant des niveaux prédéfinis : niveau de dose (- 1) soit 400 mg une fois par jour, niveau de dose (- 2) soit 400 mg un jour sur deux. Il est laissé, à la discrétion du prescripteur, la possibilité d'augmenter la posologie après la récupération complète de l'effet secondaire.

En tenant compte des connaissances actuelles, les patients qui doivent avoir une intervention chirurgicale majeure doivent interrompre le traitement au moins 2 semaines avant l'arrêt du sorafénib. Il faut aussi vérifier avant le début du traitement l'absence de volumineuses varices de l'œsophage (en particulier de VO de grade ≥ 2 avec présence de signes rouges) et instituer dans ce cas un traitement préventif de la rupture.

Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est un effet indésirable fréquent chez les patients traités par molécules antiangiogéniques. L'hypertension artérielle doit être prise en charge médicalement en cas d'élévation de la pression artérielle de 20 mmHg ou si la pression artérielle systolique est ≥ 150 mmHg³³. Son incidence est rapportée dans les essais cliniques selon les critères usuels de la classification NCI-CTCAE. L'incidence, tous grades confondus, de l'hypertension artérielle dans des essais pivots

concernant le sorafénib est comprise entre 5 et 17 % (2 à 4 % de grade 3/4).^{7, 34} Dans l'essai international de phase III SHARP, l'incidence de l'hypertension artérielle était de 5 % tous grades confondus et de 14 % dans l'essai mené en Asie. Pour le cancer du rein, cette incidence est de 17 %. Une métaanalyse (incluant 9 études et 4 599 patients traités par sorafénib) a montré que l'incidence de l'hypertension artérielle était de 23,4 % dont 5,7 % de grade 3/4.³⁵ L'élévation de la pression artérielle est un effet de classe commun aux inhibiteurs de l'angiogenèse. Elle est fréquente dès les premières semaines de traitement par SORAFENIB chez tous les patients qu'ils soient initialement hypertendus ou normotendus. Cette hypertension artérielle est dose-dépendante. Elle est généralement modérée, contrôlable par les traitements antihypertenseurs usuels et elle compromet rarement la poursuite du traitement par sorafénib.

La surveillance de la pression artérielle doit être régulière en ambulatoire, avec une mesure par semaine (voire 2 à 3 mesures par semaine chez les patients à risque) durant les 6 premières semaines de traitement. L'éducation du patient et de son entourage sur les signes d'hypertension artérielle menaçante (céphalées, troubles de la vision) est indispensable en indiquant aux patients les valeurs maximales de pression artérielle qui devraient l'inciter à consulter. Les modifications de traitements sont fonction du grade d'hypertension artérielle. Pour une hypertension artérielle de grade 2 (récurrente ou permanente)

asymptomatique avec une pression artérielle diastolique < 110 mmHg, une monothérapie antihypertensive est la règle avec poursuite du sorafenib. Si l'hypertension artérielle de grade 2 est symptomatique ou si la pression artérielle diastolique est \geq 110 ou si une hypertension artérielle est de grade 3 (difficile à contrôler), un traitement antihypertenseur est requis avec un éventuel arrêt temporaire du sorafenib, jusqu'à obtention d'une pression artérielle équilibrée. La reprise du sorafenib se fait alors à demi-dose, puis si la tension artérielle reste contrôlée, à pleine dose. Le traitement de l'hypertension artérielle fait appel à des traitements antihypertenseurs usuels avec en première intention, une monothérapie par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine 2 ou les bêta-bloquants. Les inhibiteurs calciques sont à éviter car ils inhibent le cytochrome CYP3A4 et peuvent interagir avec le métabolisme du sorafenib (en particulier l'amlodipine et la nifédipine).

Toxicité digestive et diarrhée

La toxicité digestive et notamment la diarrhée, est un effet indésirable fréquent du sorafenib et comporte un risque de déshydratation, en particulier chez les sujets âgés, mais en général les diarrhées sont réversibles à l'arrêt du traitement. Il s'agit en général de selles molles, fréquentes, parfois associées à des nausées, des crampes abdominales ou des ballonnements. L'incidence varie de 39 à 43 % tous grades confondus dans les essais pivots avec 2 à 8 % de diarrhées sévères (grade 3/4). Par exemple, dans l'étude ASIE-PACIFIC pour le CHC, 6 % de diarrhée sévère (grade 3/4) ont été rapportés et une réduction de dose du sorafenib pour ce symptôme a concerné 8 % des patients dans l'essai SHARP.

Le traitement symptomatique peut s'appuyer sur des molécules anti-diarrhéiques usuelles (Diosmectite, Lopéramide, Racécadotril) de la

manière suivante : les anti-diarrhéiques sont à prendre avant chaque repas en cas de diarrhée rebelle à distance du SORAFENIB et des autres médicaments. La Diosmectite peut être poursuivie durant tout le traitement par sorafenib et la prise de Lopéramide doit être adaptée en cas de besoin impérieux en tenant compte du risque d'encéphalopathie chez les patients insuffisants hépatiques. Pour la diarrhée de grade 1/2 (nombre de selles < 6/j) le traitement par SORAFENIB peut être poursuivi sans modification de dose. La diarrhée de grade 3 (> 7 selles/j) justifie l'interruption du traitement jusqu'à son retour à un grade \leq 2. La reprise du traitement se fait ensuite à demi-dose avec possibilité de l'augmenter ultérieurement.

La fatigue et l'asthénie

L'asthénie est présente chez une majorité de patients à tous les stades de la maladie. Au stade métastatique, elle concerne au moins 3 patients sur 4. Cette asthénie a une incidence de 22 à 37 % tous grades confondus dans les essais pivots de sorafenib. L'incidence de la fatigue de grade III ou IV est en moyenne de 3 à 8 % (3,4 % dans l'essai ASIE PACIFIC). Les sorties d'essai pour asthénie majeure concernent 5 % des patients dans l'essai SHARP. L'origine multifactorielle de l'asthénie doit, en outre, faire rechercher une anémie par carence en fer, en folates, en vitamine B12, une hypothyroïdie voire une dépression.

Les recommandations pour l'asthénie sont les suivantes : pour l'asthénie de grade 1/2 (modérée avec difficulté pour une activité quotidienne), le traitement doit être maintenu sans modification de dose. L'asthénie de grade 3 (asthénie sévère interférant avec les activités quotidiennes) nécessite une interruption temporaire du sorafenib jusqu'au retour à un grade \leq 2, la reprise du traitement se faisant ensuite à demi-dose.

Effets secondaires cutanés et syndrome mains-pieds

Les effets secondaires cutanés des inhibiteurs de tyrosine kinase sont nombreux et peuvent avoir un impact important sur la qualité de vie des patients. Ils sont à l'origine d'interruption du traitement parfois à l'initiative du patient lui-même.³⁶ L'analyse du profil d'intolérance cutanée dans l'essai Target (cancer du rein) a montré les résultats suivants : rash 28 % dont moins de 1 % de grade III sous sorafenib, alopecie 25 %, syndrome mains-pieds 19 %, prurit 17 %. L'incidence du syndrome mains-pieds était de 10,7 % dans l'essai Asie-Pacific et dans l'essai SHARP une réduction de dose du sorafenib pour un syndrome mains-pieds a concerné 5 % des patients. La proportion de patients ayant arrêté définitivement le traitement en raison d'un syndrome mains-pieds était de 3 %. Ces effets indésirables cutanés apparaissent en général dans les 6 à 8 premières semaines de traitement. Ils peuvent prendre les formes suivantes :

- Hémorragie sous-unguéale, en flammèches (40 à 70 % des patients)
- Xérose cutanée (20 à 30 % des patients)
- Erythème du visage et du cuir chevelu (50 % des patients), souvent très précoce
- Rash et maculo-papules sont plus rares
- Dermite séborrhéique
- Dysesthésie du cuir chevelu. Sous sorafenib, la texture des cheveux peut se modifier et l'alopecie est possible, mais en général transitoire.

C'est avant tout le syndrome mains-pieds qui peut être à l'origine d'une réduction des doses sous SORAFENIB ou même une interruption temporaire de traitement en raison de son impact sur la qualité de vie des patients. Il se caractérise par des lésions symétriques érythémateuses hyperkératosiques, parfois œdémateuses, voire bulleuses au niveau des zones de pression ou de

frottement (talons, métatarsiens, zones de friction avec les chaussures). Ces lésions sont souvent précédées par des dysesthésies et des paresthésies locales. Ce syndrome est rarement sévère et trois grades ont été décrits. Grade I : modifications cutanées ou dermatite minime sans douleur ; Grade II : modifications cutanées ou dermatite avec douleurs, sans gêne fonctionnelle ; Grade III : modifications cutanées ou dermatite ulcéralive accompagnées d'une gêne fonctionnelle.

La prévention du syndrome mains-pieds est essentielle car il apparaît le plus souvent au cours des 6 à 8 premières semaines, parfois dès la 2^e semaine de traitement. L'information des patients comporte des conseils, comme le port de chaussettes en coton, des semelles absorbant les chocs et des chaussures adaptées. Une hyperkératose préexistante nécessite des soins de pédicurie à visée préventive avec un décapage doux suivi de l'application d'une crème émolliente. Sur les zones d'hyperkératose, une crème kératolytique à base d'acide acétyl-salicylique ou d'urée à 30 % peut être proposée. Pour un syndrome mains-pieds de grade 1/2, une courte corticothérapie locale est proposée si les lésions sont inflammatoires en surveillant l'apparition d'une éventuelle surinfection. L'apparition de lésions bulleuses nécessite un avis dermatologique spécifique. Les ajustements de posologie sont à envisager pour les grades 2/3 (institution d'un traitement symptomatique et arrêt du sorafenib pour au moins 7 jours jusqu'à résolution d'un grade 0 ou 1, puis reprise à demi-dose). La réintroduction du traitement est souvent possible, même à dose pleine, car elle ne s'accompagne pas systématiquement d'une récurrence du syndrome mains-pieds.

Un risque de saignement a été souligné dans une métaanalyse de 23 essais incluant 6 779 patients.³⁷ Il était (tous grades confondus) de 16,7 % avec un événement indési-

nable hémorragique grave dans 2,4 % des cas. Le risque relatif de saignement (tous grades confondus) associé au sunitinib ou au sorafenib était de 2. L'augmentation de l'incidence des événements hémorragiques ne concernait que les événements de faible grade. La survenue de saignement (en général épistaxis) était plus fréquente chez les patients avec cancer du rein par rapport aux tumeurs non rénales. L'explication possible était la présence fréquente d'une inactivation du gène VHL qui peut augmenter l'expression de VEGF et la microangiogenèse systémique et tumorale (à noter que le risque de syndrome mains-pieds et de protéinurie est aussi plus élevé pour le cancer du rein probablement pour les mêmes raisons). Une autre explication possible est l'association à des médicaments comme les antiagrégants plaquettaires. Les hémorragies les plus graves rapportées ont été les hémorragies cérébrales et pulmonaires en particulier chez les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules par effet de cavitation. Avec le bevacizumab, à la différence du sunitinib ou du sorafenib, une augmentation significative des risques de saignement de haut grade a été rapportée (2,7 % des cas) dont des ruptures de VO.²

En conclusion, la mise à disposition du sorafenib dans le CHC avancé s'accompagne d'un bénéfice en termes de survie chez les patients avec une cirrhose compensée. Ces traitements comportent un certain nombre d'effets secondaires qui peuvent être prévenus ou corrigés. Une collaboration multidisciplinaire (hépatologues, oncologues, dermatologues, cardiologues, médecins généralistes et soignants) est indispensable tant au niveau de l'information que du traitement. Une prise en charge précoce et adaptée de ces effets indésirables devrait permettre d'optimiser le bénéfice clinique du traitement par sorafenib et ultérieurement par d'autres médicaments antiangiogéniques.

Références

1. Tanaka S, Arii S. Molecularly targeted therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2009;100:1-8.
2. Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, Lehrer D, Goldenberg A, Knox JJ, Chen H, Clark-Garvey S, Weinberg A, Mandeli J, Christos P, Mazumdar M, Popa E, Brown RS, Jr., Rafii S, Schwartz JD. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:2992-8.
3. Zhu AX, Blaskowsky LS, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, Horgan K, Sheehan S, Hale KE, Enzinger PC, Bhargava P, Stuart K. Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:1898-903.
4. Boucher E, Forner A, Reig M, Bruix J. New drugs for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2009;29 Suppl 1:148-58.
5. Greten TF, Korangy F, Manns MP, Malek NP. Molecular therapy for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2009;100:19-23.
6. Thomas MB, Morris JS, Chadha R, Iwasaki M, Kaur H, Lin E, Kaseb A, Glover K, Davila M, Abbruzzese J. Phase II trial of the combination of bevacizumab and erlotinib in patients who have advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:843-50.
7. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Haussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90.
8. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Tak WY, Pan H, Burock K, Zou J, Voliotis D, Guan Z. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III

- randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34.
9. Huynh H, Ngo VC, Fargnoli J, Ayers M, Soo KC, Koong HN, Thng CH, Ong HS, Chung A, Chow P, Pollock P, Byron S, Tran E. Brivanib alaninate, a dual inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and fibroblast growth factor receptor tyrosine kinases, induces growth inhibition in mouse models of human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2008;14:6146-53.
 10. Faivre S, Raymond E, Boucher E, Douillard J, Lim HY, Kim JS, Zappa M, Lanzalone S, Lin X, Deprimo S, Harmon C, Ruiz-Garcia A, Lechuga MJ, Cheng AL. Safety and efficacy of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: an open-label, multicentre, phase II study. *Lancet Oncol* 2009;10:794-800.
 11. Zhu AX, Sahani DV, Duda DG, di Tomaso E, Ancukiewicz M, Catalano OA, Sindhvani V, Blazskowsky LS, Yoon SS, Lahdenranta J, Bhargava P, Meyerhardt J, Clark JW, Kwak EL, Hezel AF, Miksad R, Abrams TA, Enzinger PC, Fuchs CS, Ryan DP, Jain RK. Efficacy, safety, and potential biomarkers of sunitinib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2009;27:3027-35.
 12. Tovar V, Alsinet C, Villanueva A, Hoshida Y, Chiang DY, Sole M, Thung S, Moyano S, Toffanin S, Minguez B, Cabellos L, Peix J, Schwartz M, Mazzaferro V, Bruix J, Llovet JM. IGF activation in a molecular subclass of hepatocellular carcinoma and pre-clinical efficacy of IGF-1R blockage. *J Hepatol* 2010;52:550-9.
 13. Huynh H, Ngo VC, Koong HN, Poon D, Choo SP, Thng CH, Chow P, Ong HS, Chung A, Soo KC. Sorafenib and rapamycin induce growth suppression in mouse models of hepatocellular carcinoma. *J Cell Mol Med* 2009;13:2673-83.
 14. Wang Z, Zhou J, Fan J, Qiu SJ, Yu Y, Huang XW, Tang ZY. Effect of rapamycin alone and in combination with sorafenib in an orthotopic model of human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2008;14:5124-30.
 15. Semela D, Piguet AC, Kolev M, Schmitter K, Hlushchuk R, Djonov V, Stoupis C, Dufour JF. Vascular remodeling and antitumoral effects of mTOR inhibition in a rat model of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007;46:840-8.
 16. Huynh H, Ngo VC, Koong HN, Poon D, Choo SP, Toh HC, Thng CH, Chow P, Ong HS, Chung A, Goh BC, Smith PD, Soo KC. AZD6244 enhances the anti-tumor activity of sorafenib in ectopic and orthotopic models of human hepatocellular carcinoma (HCC). *J Hepatol* 2010;52:79-87.
 17. Boyault S, Rickman DS, de Reynies A, Balabaud C, Rebouissou S, Jeannot E, Herault A, Saric J, Belghiti J, Franco D, Bioulac-Sage P, Laurent-Puig P, Zucman-Rossi J. Transcriptome classification of HCC is related to gene alterations and to new therapeutic targets. *Hepatology* 2007;45:42-52.
 18. Hoshida Y, Villanueva A, Kobayashi M, Peix J, Chiang DY, Camargo A, Gupta S, Moore J, Wrobel MJ, Lerner J, Reich M, Chan JA, Glickman JN, Ikeda K, Hashimoto M, Watanabe G, Daidone MG, Roayaie S, Schwartz M, Thung S, Salvesen HB, Gabriel S, Mazzaferro V, Bruix J, Friedman SL, Kumada H, Llovet JM, Golub TR. Gene expression in fixed tissues and outcome in hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:1995-2004.
 19. Engelman JA, Chen L, Tan X, Crosby K, Guimaraes AR, Upadhyay R, Maira M, McNamara K, Perera SA, Song Y, Chirieac LR, Kaur R, Lightbown A, Simendinger J, Li T, Padera RF, Garcia-Echeverria C, Weissleder R, Mahmood U, Cantley LC, Wong KK. Effective use of PI3K and MEK inhibitors to treat mutant Kras G12D and PIK3CA H1047R murine lung cancers. *Nat Med* 2008;14:1351-6.
 20. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figer A, De Greve J, Douillard JY, Lathia C, Schwartz B, Taylor I, Moscovici M, Saltz LB. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4293-300.
 21. Ebos JM, Lee CR, Christensen JG, Mutsaers AJ, Kerbel RS. Multiple circulating proangiogenic factors induced by sunitinib malate are tumor-independent and correlate with antitumor efficacy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:17069-74.
 22. Hanrahan EO, Lin HY, Kim ES, Yan S, Du DZ, McKee KS, Tran HT, Lee JJ, Ryan AJ, Langmuir P, Johnson BE, Heymach JV. Distinct patterns of cytokine and angiogenic factor modulation and markers of benefit for vandetanib and/or chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:193-201.
 23. Shao YY, Lin ZZ, Hsu C, Shen YC, Hsu CH, Cheng AL. Early alpha-feto-protein response predicts treatment efficacy of antiangiogenic systemic therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2010;116:4590-6.
 24. Boige V, Barbare JC, Rosmorduc O. [Use of sorafenib (Nexavar) in the treatment of hepatocellular carcinoma: PRODIGE AFEF recommendations]. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:3-7.
 25. Peck-Radosavljevic M, Greten TF, Lammer J, Rosmorduc O, Sangro B, Santoro A, Bolondi L. Consensus on the current use of sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:391-8.
 26. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-36.
 27. Thésaurus National de Cancérologie Digestive. <http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliothèque/0G-Thésaurus-cancerologie/publication5/sommaire-thesaurus.asp>.
 28. Abou-Alfa GK. Selection of patients with hepatocellular carcinoma for sorafenib. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:397-403.
 29. Worns MA, Weinmann A, Pflingst K, Schulte-Sasse C, Messow CM, Schulze-Bergkamen H, Teufel A, Schuchmann M, Kanzler S, Duber C, Otto G, Galle PR. Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma in consideration of concomitant stage of liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:489-95.
 30. Pinter M, Sieghart W, Graziadei I, Vogel W, Maieron A, Konigsberg R, Weissmann A, Kornek G, Plank C, Peck-Radosavljevic M. Sorafenib in

- unresectable hepatocellular carcinoma from mild to advanced stage liver cirrhosis. *Oncologist* 2009;14:70-6.
31. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217-31.
32. Rosmorduc O, Chevreau C, Dielenseger P, Ederhy S, Goldwasser F, Grange JD, Mortier L, Neidhardt-Berard ME, Robert C, Scotte F, Seitz JF. [Use of sorafenib in patients with hepatocellular or renal carcinoma]. *Gastroenterol Clin Biol* 2010;34:161-7.
33. HAS. Recommendations 2005; <http://www.has-sante.fr/portail/jcms/272459/prise-en-chage-des-patients-adultes-atteints-dhypertension-arterielle-essentielle-actualisation-2005>.
34. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125-34.
35. Wu S, Chen JJ, Kudelka A, Lu J, Zhu X. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2008;9:117-23.
36. Robert C, Mateus C, Spatz A, Wechsler J, Escudier B. Dermatologic symptoms associated with the multi-kinase inhibitor sorafenib. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:299-305.
37. Je Y, Schutz FA, Choueiri TK. Risk of bleeding with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lancet Oncol* 2009;10:967-74.

Les 5 points forts

- ❶ Les approches thérapeutiques orales multicibles et antiangiogéniques ont prouvé leur efficacité dans le CHC avancé.
- ❷ La décision de traitement par sorafenib doit être prise lors d'une RCP.
- ❸ Le sorafenib doit être réservé à des patients avec CHC avancé ayant une cirrhose compensée (Child A) et OMS 0 à 2, en l'absence d'autres alternatives.
- ❹ Les principaux effets secondaires de ces traitements antiangiogéniques sont vasculaires (HTA), cutanés (syndrome mains-pieds), digestifs (diarrhée) et généraux (amaigrissement, asthénie, anorexie).
- ❺ Les principales voies de développement sont les combinaisons de molécules ciblées, leur association à des traitements locorégionaux et la recherche de facteurs prédictifs de réponse.

Question à choix unique

Question 1

Le sorafenib est un traitement oral du CHC avancé qui :

- A. Cible exclusivement le VEGF
- B. Est recommandé chez les patients cirrhotiques jusqu'à Child B 9 ou C 10
- C. Est le seul traitement actuellement enregistré pour le traitement du CHC avancé
- D. Est associé à une incidence élevée de complications septiques
- E. Est inefficace si l'origine de la cirrhose est virale B

Question 2

Les deux complications sévères (grade 3 et 4) du sorafenib les plus fréquentes sont :

- A. Hypertension artérielle et diarrhée
- B. Syndrome mains-pieds et hypothyroïdie
- C. Hémorragie digestive et diarrhée
- D. Asthénie et pneumopathie interstitielle
- E. Hypertension artérielle et décompensation de la cirrhose

Question 3

Un patient présente un premier épisode de syndrome mains-pieds (SMP) de grade 3 (douloureux avec impotence fonctionnelle). Que proposez-vous ?

- A. Continuer le sorafenib à la dose initiale (800 mg/j) et ajouter un traitement local
- B. Arrêter le sorafenib jusqu'à résolution du SMP (grade 0 ou 1) puis reprise à demi-dose
- C. Arrêt immédiat et définitif du sorafenib
- D. Continuer le sorafenib à demi-dose avec un traitement local
- E. Traitement anti-inflammatoire oral (cortancyl 40 mg/j) jusqu'à résolution du SMP