

Traitement palliatif des carcinomes hépatocellulaires

Objectifs pédagogiques

- Connaître les indications, les moyens thérapeutiques, leurs résultats et leurs complications.

Introduction

Le carcinome hépatocellulaire est la deuxième cause de cancer digestif en France avec un nombre de nouveaux cas estimé à environ 6000 par an [1]. Ce cancer survient essentiellement sur foie de cirrhose (plus de 85% des cas), principalement d'origine alcoolique ou virale. D'autres facteurs (ou cofacteurs) de risques ont été identifiés de façon plus récente [2], en particulier des éléments du syndrome dysmétabolique (obésité, diabète [3]), à l'origine d'un nombre croissant de CHC sur foie pathologique mais non systématiquement cirrhotique.

Les programmes de surveillance des cirroses et de dépistage des CHC mis en place permettent de détecter un plus grand nombre de CHC à un stade précoce de la maladie [4] et donc accessibles à un traitement potentiellement curateur (résection chirurgicale, destruction percutanée, transplantation hépatique). Cependant, environ 50 à 70% des cancers sont encore diagnostiqués tardivement et ne pourront recevoir qu'un traitement palliatif qu'il soit régional ou systémique. Malgré

les nombreux essais cliniques réalisés, aucun traitement palliatif, n'a jusqu'en 2007, convaincu définitivement de son efficacité. L'arrivée des thérapies ciblées, les résultats positifs obtenus avec le sorafenib communiqués en juin 2007 modifient la situation. Ces traitements, associés aux progrès techniques de la radiologie interventionnelle, de la radiothérapie..., ouvrent de nouvelles perspectives qui seront exposées dans cette revue.

Classification des carcinomes hépatocellulaires et implication dans la prise en charge

La compréhension de l'évolution naturelle des CHC et l'identification de facteurs pronostiques sont indispensables pour la prise en charge des malades. La complexité de la maladie et du traitement provient en effet de la présence quasi systématique d'une perturbation sous-jacente des fonctions hépatiques.

Les principaux facteurs pronostiques sont maintenant bien identifiés. Il s'agit :

- Des caractéristiques tumorales définies par le nombre et la taille des nodules, la présence d'une invasion vasculaire macroscopique,



J.F. BLANC
(Bordeaux)

l'existence de métastases extra-hépatiques, l'élévation de l'alpha-fœtoprotéine ;

- Des travaux plus récents suggèrent que les caractéristiques histologiques des tumeurs (degré de différenciation, envahissement microvasculaire, présence de marqueurs potentiels de cellules souches dont la cyto-kératine 19 [5]) constituent des paramètres importants fortement prédictifs de l'évolution tumorale et du risque de récurrence après traitement. Des classifications moléculaires, corrélées à l'étiologie mais également au potentiel évolutif des CHC [6] sont également développées et pourraient avoir un impact dans le choix des traitements dans les années à venir [7]. En conclusion, bien que le diagnostic de CHC puisse être porté de façon non invasive grâce aux examens radiologiques dynamiques, la place de la biopsie devra donc être reconsidérée dans la prise en charge thérapeutique.
- De la fonction hépatique sous-jacente définie par le score de Child-Pugh, l'albumine, la bilirubine et l'existence d'une hypertension portale. L'évaluation précise de l'hépatopathie sous-jacente et sa prise en charge sont des éléments essentiels à prendre en compte.

- De l'état général du patient défini par l'index ECOG / OMS et par la présence de symptômes liés à la masse tumorale.

La combinaison de ces divers paramètres est à l'origine de plusieurs classifications à visée pronostique [8]. Certaines d'entre elles ont été validées prospectivement dans plusieurs cohortes dont la classification du CLIP (Cancer Liver Italian Program) [9, 10] et la classification BCLC (Barcelona Cancer Liver Center) [11]. Cette dernière [12, 13] permet d'appliquer une stratégie thérapeutique relativement standardisée, recommandée par les sociétés savantes internationales : EASL (European Association for the Study of Liver Diseases) et AASLD (American Association for The Study of Liver Diseases).

Elle permet en effet de regrouper schématiquement les CHC en trois grandes catégories (schéma 1) :

- stade précoce (A) de la maladie pour lequel un traitement curateur peut être envisagé avec un effet bénéfique sur la survie globale démontré pour la résection chirurgicale, les traitements percutanés et la transplantation hépatique. Il s'agit de patients avec une cirrhose compensée et une tumeur unique de moins de 5 cm ou 3 nodules de moins de 3 cm (critères

de Milan). La survie globale à 5 ans atteint 50 à 70% [14] ;

- stade terminal (D) de la maladie caractérisé par une altération profonde de la fonction hépatique (Child C), et de l'état général (ECOG > 2) avec une médiane de survie spontanée de 3 à 4 mois pour lequel le traitement ne peut et ne doit être que symptomatique ;
- stade intermédiaire-avancé de la maladie pour lequel un traitement curateur ne peut être envisagé et qui est donc la cible des traitements palliatifs. Ce stade est subdivisé en deux groupes :
 - Stade intermédiaire (B) correspondant à une atteinte multifocale hépatique sans extension extra-hépatique, ni envahissement vasculaire, avec une fonction hépatique préservée (Child A ou B) et un bon état général (ECOG 0). La médiane de survie spontanée de ces patients est de 16 mois. Les traitements locorégionaux (dont la chimio-embolisation) constituent le traitement de première intention ;
 - Stade avancé (C) correspondant à des tumeurs en évolution extra-hépatique ou avec envahissement vasculaire macroscopique ou altération de l'état général (ECOG 1-2). La survie spontanée des patients varie en fonction de la fonction

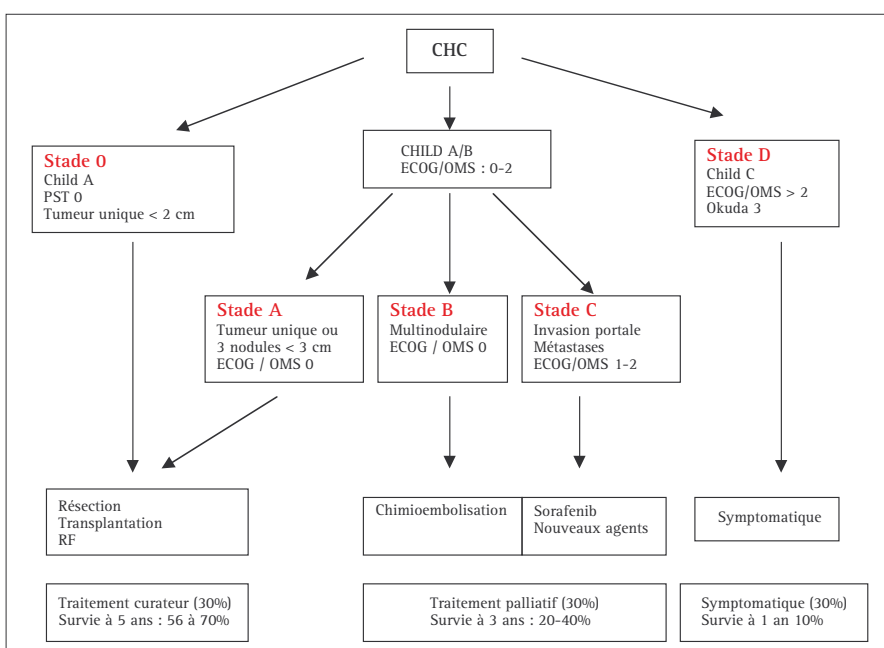
hépatique sous-jacente de 6 (Child B) à 8 mois (Child A). Cette catégorie de malade ne peut en général bénéficier d'un traitement locorégional et relève donc en théorie, de traitements systémiques.

Cette classification a l'avantage d'orienter le traitement de façon simple. La frontière entre les différents groupes est cependant quelque peu artificielle et va se modifier avec l'amélioration des moyens de traitement. Ainsi, la frontière entre traitement curateur (stade A) et palliatif (stade B), élément capital pour la prise en charge et le pronostic, est extrêmement ténue. A titre d'exemple, les critères de transplantation classiques de Milan (moins de 3 nodules de moins de 3 cm ou nodule unique de moins de 5 cm) définissant les malades au stade A sont actuellement remis en cause par de nombreuses équipes qui proposent plusieurs modèles d'extension de ces critères [15]. Les progrès techniques tels que la radiofréquence multipolaire [16, 17], la chimio-embolisation hyper-sélective avec particules chargées de chimiothérapie [18] voire certaines techniques de radiothérapie conformationnelle [19] vont modifier la prise en charge en permettant le down-staging de tumeurs voire le traitement curateur de tumeurs volumineuses (> 5 cm).

Un des enjeux majeurs avant de débiter un traitement palliatif est donc de s'assurer de l'absence de possibilité de traitement curateur. Compte tenu des innovations techniques précédemment décrites, des modifications envisageables des critères de transplantation, il est donc indispensable au moindre doute que le dossier soit discuté en réunion multidisciplinaire comportant des hépatologues, des oncologues avec des intervenants experts dans le domaine de la chirurgie (dont la transplantation hépatique) et de la radiologie interventionnelle.

CHC intermédiaires : place des traitements régionaux (chimio-embolisation, radiothérapie métabolique)

La chimio-embolisation s'applique aux patients non accessibles à un traite-



SCHEMA 1. - Classification BCLC d'après Bruix *et al.* [13]

ment curateur (classiquement avec plus de 3 nodules de moins de 3 cm ou un nodule de plus de 5 cm). Cette technique consiste à combiner l'injection d'un agent de chimiothérapie (en général anthracycline ou sel de platine) suivie d'une obstruction artérielle ayant pour but de ralentir le flux artériel (et donc d'efflux de chimiothérapie de la tumeur) et d'entraîner une nécrose tumorale. Ces traitements entraînent une nécrose tumorale chez la majorité des patients (60% de réponses objectives). Cependant, le bénéfice sur la survie globale reste controversé. En effet, malgré l'efficacité initiale, une reprise tumorale est souvent rapidement observée. D'autre part, la morbidité de ce traitement est non négligeable chez le patient cirrhotique ce qui peut retentir sur la survie. La démonstration de l'efficacité repose sur deux essais randomisés positifs [20, 21] et sur une méta-analyse [22] dont les résultats sont cependant fragiles. Une étude randomisée française plus récente [23] ne retrouve pas de bénéfice à la chimioembolisation dans une population composée majoritairement de cirrhotiques d'origine alcoolique avec des tumeurs symptomatiques dans 20% des cas et une altération de la fonction hépatique dans 30% des cas. L'ensemble des résultats suggère que la chimio-embolisation doit être réservée à des patients en bon état général, avec une fonction hépatique conservée, une fonction rénale normale, sans symptômes liés à la tumeur ni thrombose portale. Cette sous-population ne représente que 10 à 15% des patients avec un CHC.

La pratique de la chimio-embolisation est en train de se modifier avec le recours de plus en plus fréquent à des traitements hyper sélectifs (dans l'artère nourricière propre de la tumeur si possible) qui améliorent la tolérance du traitement. L'apport de nouvelles techniques (particules chargées avec de la chimiothérapie, avec un passage systémique minime) aux résultats prometteurs [18] pourraient amener à proposer la chimio-embolisation à des patients ayant des tumeurs plus volumineuses (> 5 cm) mais peu nombreuses (3 à 4 lésions au maximum). Ces traitements devront être évalués dans des essais thérapeutiques.

Le traitement par lipiocis (radiothérapie métabolique) est une alternative à la chimio-embolisation avec une efficacité voisine [24, 25]. Sa mise en œuvre est cependant lourde, ce qui limite son utilisation. Il est principalement indiqué en cas de CHC compliqué de thrombose portale (contre-indication de la chimio-embolisation). Cependant, son intérêt dans cette situation (impact sur la survie globale) n'est pas clairement validé dans de larges études. D'autres agents (Yttrium...) [26] sont en cours d'investigation.

Traitement systémique des carcinomes hépatocellulaires

Le traitement systémique est indiqué par défaut en cas d'impossibilité (ou d'échec) d'un traitement locorégional c'est-à-dire essentiellement en cas de thrombose portale tronculaire et/ou d'extension extra-hépatique ganglionnaire ou métastatique viscérale.

Sa mise en œuvre nécessite une fonction hépatique préservée (excluant les cirrhotiques au stade C de Child) et un état général globalement préservé (ECOG < 3). Les patients cibles sont donc dans le groupe C de la classification BCLC.

De multiples traitements, cytotoxiques ou non, ont été testés chez ces patients depuis près de 30 ans sans faire la preuve de leur efficacité jusqu'en 2007 avec la publication de résultats concernant une thérapie ciblée : le sorafénib. Ces résultats marquent un tournant dans le traitement palliatif du CHC et ouvrent la voie à l'utilisation de nouvelles thérapies ciblées et à des associations thérapeutiques.

1980-2007 :

ÉCHECS ET INCERTITUDES

De nombreuses molécules ont été testées dans le traitement palliatif du CHC. Pour la plupart des traitements non cytotoxiques, les résultats initiaux prometteurs n'ont pas été confirmés par les études ultérieures plus larges et randomisées. Les résultats des chimiothérapies systémiques sont difficiles à évaluer puisque la plupart des études sont de phase II avec un nombre restreint de patients et que seuls trois essais de phase III sont disponibles.

Les traitements par chimiothérapie cytotoxique

Ces traitements se heurtent à deux obstacles : 1) une tolérance et une maniabilité médiocre en cas de cirrhose ; 2) une résistance théorique de la cellule hépatique à de nombreux agents de chimiothérapie du fait de la présence de l'expression de produit des gènes MDR-1 (multi-drug resistance-1).

Les anthracyclines (essentiellement la doxorubicine) ont été largement utilisées en monothérapie dans les essais cliniques depuis 1980 selon des schémas variés de 20 à 75 mg/m³. Les taux de réponses sont variables selon les études, mais globalement malgré plus de 1000 patients traités en essais et un taux moyen de réponse de 18% (selon les critères radiologiques et les techniques disponibles dans les années 80), il n'a jamais été montré un bénéfice en survie globale du traitement. Un seul essai randomisé (phase II) a montré un bénéfice en survie au prix cependant d'une toxicité cardiaque majeure (25% de décès liés au traitement).

De multiples agents ont été testés en phase II en monothérapie avec des réponses variant de 0 à 20%, sans confirmation dans des études plus larges parmi lesquels 5FU et dérivés (UFT), sels de platine (Cisplatine, oxaliplatine), taxanes (paclitaxel, docetaxel), inhibiteurs de topo-isomérase (irinotecan, étoposide), gemcitabine...

L'association de chimiothérapie permet d'obtenir en phase II des taux de réponse plus importants variant de 8 à 40% (pour l'association épriubicine - VP16). Une seule étude randomisée de phase III a comparé une poly-chimiothérapie associant cisplatine, adriamycine, 5FU et interféron (PIAF) à la doxorubicine sans différence significative de survie globale entre les deux groupes.

Finalement, aucune des études randomisées n'a permis de montrer un bénéfice en survie de ces associations, probablement du fait des effectifs réduits et d'un manque de puissance statistique. Il n'est donc pas possible d'affirmer un quelconque bénéfice de ce type de traitement.

En résumé, bien qu'il existe des taux de réponses objectives notables dans

les phases II avec des chimiothérapies conventionnelles, l'utilisation d'agents cytotoxiques dans le CHC ne peut être recommandée en l'absence de données de phase III montrant un bénéfice du traitement sur la survie globale.

Une revue des essais de chimiothérapie dans le CHC peut être obtenue avec les références [27-29].

Les traitements non chimiothérapeutiques

Les résultats initiaux encourageants concernant le tamoxifène et l'octréotide ont été infirmés par de larges études randomisées [30, 31]. L'interféron 32, le seo-calcitol ont également fait l'objet d'études négatives.

Il n'est donc pas justifié actuellement d'utiliser ces médicaments même s'il n'est pas exclu que des sous-groupes de malades puissent en bénéficier. Ainsi, l'octréotide pourrait avoir un intérêt si les tumeurs fixent à l'octréo-scanner [33]. L'ensemble des résultats de ces études ne sera pas détaillé dans cette revue [34, 35].

Jusqu'en 2007, aucun traitement spécifique n'était donc recommandé chez ces patients avec CHC avancé.

2007 : LES THÉRAPIES CIBLÉES ET LE SORAFENIB

L'absence d'efficacité avérée des chimiothérapies conventionnelles a natu-

rellement conduit à évaluer de nouvelles armes qui sont les thérapies ciblées. Ces traitements bloquent, de façon plus ou moins spécifique, des voies de signalisation cellulaires impliquées dans la prolifération des cellules tumorales mais aussi dans l'angiogenèse tumorale. Le développement de ces molécules est concomitant d'un décryptage des voies de signalisation impliquées dans la carcinogenèse hépatique permettant de mieux utiliser ces traitements.

En cas de carcinome hépatocellulaire évolué, donc en situation palliative, de multiples voies de signalisation sont altérées. Il est actuellement illusoire de pouvoir agir sur l'ensemble de ces voies. En conséquence, les traitements visent actuellement les voies considérées comme prépondérantes dans le développement tumoral.

Ces voies et les molécules les ciblant sont indiquées dans les schémas 2 et 3. Il s'agit de :

- la voie des récepteurs tyrosine kinase aux facteurs de croissance ;
- la voie wnt-b-caténine ;
- l'angiogenèse.

La voie des facteurs de croissance

De nombreux facteurs de croissance sont impliqués dans la croissance des

cellules tumorales, parmi lesquels l'EGF (Epidermal Growth Factor), l'IGF (Insuline Growth Factor), le PDGF (Platelet Derived Growth factor) ou l'HGF (hepatocyte growth factor). Schématiquement, la fixation du facteur de croissance sur le récepteur induit une phosphorylation de résidus tyrosine intracellulaire (via une tyrosine kinase) ce qui active des voies de signalisation intracellulaire de prolifération. Ces récepteurs peuvent être bloqués par des anticorps tels que le cetuximab (Erbix®) ou par des petites molécules bloquant l'activité tyrosine kinase intracellulaire telles que le gefitinib (Iressa®) ou l'erlotinib (Tarceva®) pour les récepteurs à l'EGF.

La transmission du signal peut également être bloquée en aval du récepteur, en agissant sur les deux principales voies activées :

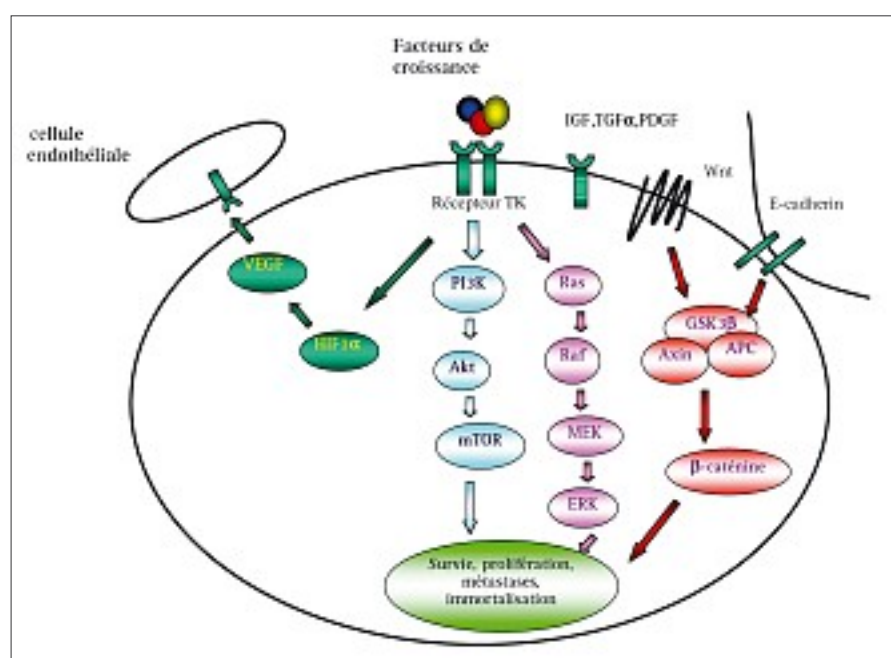
- la voie Raf - Ras - MAPK peut être bloquée par des inhibiteurs de farnesyl-transférases tels que les statines ;
- la voie PI3K - AKT -mTOR peut être bloquée par des dérivés de la rapamycine tels que l'évérolimus ou le temsirolimus.

Les résultats des études cliniques sont résumés dans le tableau I.

Les anticorps (cetuximab) et les inhibiteurs de tyrosine kinase (gefitinib, erlotinib, lapatinib) dirigés contre le récepteur à l'EGF ont fait l'objet d'études de phase II dans le CHC. L'interprétation des résultats est difficile car ces études portent sur un nombre restreint de malades, sélectionnés, avec des fonctions hépatiques en général préservées. Les réponses objectives, définies classiquement par une diminution de la taille des tumeurs, sont rarement observées. Par contre, des stabilisations parfois prolongées de la maladie sont notées avec des temps à progression variant de 4 à 7 mois.

Une étude de phase II randomisée, suggère que la pravastatine prolonge la survie globale des patients avec CHC évolués, ce qui demande à être confirmé.

Les études cliniques avec les dérivés de la rapamycine sont en cours. Ces molécules (temsirolimus, évérolimus)



SCHEMA 2. - Voies de signalisation cellulaire dans les carcinomes hépatocellulaires

● ● ● ● ● ● ● ●

TABLEAU I
THÉRAPIES CIBLÉES ET CHC: ÉTUDES DE PHASE II

Référence	Traitement	Nombre patients	Stade	Réponses	Temps à progression	Survie globale
AX. Zhu <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2006 Part I. Vol 24, A:14096	Cetuximab 400 mg/m ² puis 250 mg/m ² /sem	30	CLIP 0-3	0	1.7 mois	6 mois
V. Gruenwald <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2007 Part I. Vol 25, A:4598	Cetuximab 400 mg/m ² puis 250 mg/m ² /sem	29	CHILD A/C	0	8 semaines	-
R K. Ramanathan <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2006 Part I. Vol 24, A: 4010	Lapatinib 1500 mg/j	30	CHILD A partielles (RP)	2 réponses	1.8 mois	-
P J. O'Dwyer <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2006 Part I. Vol 24, A: 4143	Gefitinib 250 mg/J	31	CHILD A-B	1 RP	2.8 mois	6.5 mois
PA Philip <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2005; Vol 20: 6657-63	Erlotinib 150 mg/j	38	CHILD A-B	3 RP	3.2 mois	13 mois
MB Thomas <i>Cancer</i> . 2007 Sep 1;110(5):1059-67	Erlotinib 150 mg/j	40	CHILD A/B	0	43% survie à 16 semaines	10.75 mois
S Kawatra <i>Br J Cancer</i> . 2001 Apr 6;84(7):886-91.	Pravastatine	42	CHILD A/B	0	-	18 mois
J D. Schwartz <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2006 Part I. Vol 24, A: 4144	Bevacizumab 5-10 mg/kg	19	CHILD A/B	2 RP	6.5 mois	-
D Malka <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2007 Part I. Vol 25, A:4570	Bevacizumab 5-10 mg/kg	30	CLIP 0-3 CHILD A	4 RP	-	-
GK Abou-Alfa <i>J Clin Oncol</i> . 2006 Sep 10;24(26):4293-300	Sorafenib 800 mg/j	137	CHILD A/B	3 RP	4.2 mois	9.2 mois
AX. Zhu <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2007 Part I. Vol 25, A:4637	Sunitinib 37.5 mg 4 sem/6	19	CLIP 0-3	1 RP	4.1 mois	11.6 mois
S Faivre <i>ILCA 2007 ; CO 19</i>	Sunitinib 50 mg 4 sem/6	37	CHILD A/B	1 RP	-	45 semaines
ASSOCIATIONS						
MB Thomas <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2007 Part I. Vol 25, A:4567	Bevacizumab 10mg/kg erlotinib 150 mg/j	29	CHILD A/B	1 RC 5 RP	-	-
AX Zhu <i>Journal of clinical Oncology</i> 2006; 24: 1998-1903	Gemzar-eloxatine Bevacizumab	33	CHILD A	RP: 20 %	5.3 mois	9.6 mois
W Sun <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2007 Part I. Vol 25, A:4574	Capecitabine Eloxatine Bevacizumab	30	CHILD A	RP 10 %	5.4 mois	-
C Hsu <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2007 Part I. Vol 25, A:15190	Capécitabine Bevacizumab	25	CHILD A	RP 46 %	4.1 mois	10.7 mois

sont des immunosuppresseurs qui pourraient avoir un intérêt particulier chez les patients transplantés pour CHC pour prévenir à la fois le rejet et la récurrence tumorale.

La voie wnt-b-caténine

L'accumulation de b-caténine dans la cellule conduit à sa translocation dans le noyau induisant l'activation de gènes stimulant la prolifération et la survie cellulaire. Cette accumulation est liée soit à la liaison de glycoprotéines wnt sur les récepteurs frizzleds à la surface de la cellule, soit, plus fréquemment, à l'existence d'une mutation du gène de la b-caténine. L'activation de la voie b-caténine est fréquente (30% des cas) et importante dans la carcinogenèse hépatique. De nouveaux agents sont développés (au stade préclinique actuellement) pour cibler cette voie, tels que le PKF-115-854, l'ICG-001 ou des anticorps anti-Wnts.

La voie de l'angiogenèse (Tableau II)

Les CHC sont des tumeurs hyper-vascularisées très dépendantes de l'angiogenèse. Plusieurs facteurs de croissance sont impliqués de façon majeure dans l'angiogenèse : le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), le FGF (Fibroblast Growth Factor) ou le PDGF. Le VEGF est la principale cible des thérapies anti-angiogènes. Le bevacizumab (Avastin®), un anticorps anti-VEGF, a été étudié en phase II dans le CHC avec des résultats encourageants (12% de réponses objectives, 54% de stabilisation de la maladie) même si le risque d'hémorragie digestive liée à l'hypertension portale est peut-être accru.

L'association du bevacizumab à des chimiothérapies a été testée en phase II. L'absence de bras contrôle ne permet pas de juger de l'apport respectif de la chimiothérapie et de l'agent anti-angiogène dans ces études (Tableau II).

D'autres molécules sont en phase d'étude clinique précoce : une phase I/ II est en cours avec des inhibiteurs tyrosine-kinase du récepteur au VEGF, le cediranib (AZD2171) (Alberts SR, 2007 Gastrointestinal Cancer Symposium, Orlando, January 19-21, 2007.

A186) et le valatinib (PTK787) (Koch I, *J Clin Oncol* 2005 ; 23Ab 4134).

Les inhibiteurs multi-cibles de tyrosine kinase (Tableau II)

La difficulté d'utilisation des thérapies ciblées dans le CHC à un stade palliatif résulte du grand nombre de voies de signalisation dérégulées : bloquer de façon spécifique une seule voie ne peut pas permettre de contrôler de façon prolongée de la progression tumorale. Une solution passe par des associations de thérapies ciblées (telles que l'association d'erlotinib et de bevacizumab) et/ou par l'utilisation de molécules à spectre plus large agissant sur plusieurs voies de signalisation qui sont des inhibiteurs multi-cibles de tyrosine-kinases.

Le sorafenib (Nexavar®)

Le sorafenib est un inhibiteur de protéine-kinases avec un double mécanisme d'action. Cette molécule cible à la fois la cellule tumorale (en inhibant la prolifération cellulaire tumorale par inhibition de la voie ras - MAPK) et l'angiogenèse tumorale (en bloquant le récepteur au VEGF, au PDGF).

Dans un essai phase II ayant évalué le sorafenib chez 137 patients atteints de CHC évolué (Child-Pugh A/B : 72%/28%) une réponse partielle a été constatée chez 2,2% des patients ; 33,6% des patients ont eu une maladie stable pendant au moins 4 mois. La durée de survie sans progression a été de 4,2 mois et la survie globale de 9,2 mois. De façon intéressante, le bénéfice semblait plus important chez les patients ayant une activation dans la tumeur de la voie Raf-Ras-MAPK [36].

L'essai international SHARP (Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol) [37] a inclus de mars 2005 à avril 2006, 602 patients randomisés en 2 groupes traités par sorafenib 400 mg 2 fois par jour per os (N=299) ou par placebo (N=303). Le traitement était interrompu en cas de progression tumorale symptomatique ou en cas d'effet indésirable jugé inacceptable. Les malades inclus avaient un CHC évolué, histologiquement (ou cytologiquement) prouvé, étaient OMS 0-2 et Child-Pugh A. Les résultats de cette étude ont été pré-

sentés en juin 2007 (ASCO). Les médianes de survie globale (10,7 mois vs 7,9 mois) et de survie sans progression (5,5 mois vs 2,8 mois) étaient significativement allongées chez les malades traités par sorafenib (respectivement P = 0,00058 et 0,000007). Les effets indésirables les plus fréquents ont été : diarrhée (39%), syndrome main-pied (21%), anorexie (14%) et alopecie (14%). Deux effets indésirables grade 3-4 ont été plus fréquents chez les malades sous sorafenib : la diarrhée (8% vs 2%) et le syndrome main-pied (8% vs < 1%).

Une deuxième étude de phase III (selon le même schéma), réalisée en Asie confirme ces résultats. Ceci a conduit à l'obtention d'une AMM dans le traitement palliatif du CHC sur cirrhose en novembre 2007.

Les essais cliniques ayant concerné très majoritairement des patients avec une cirrhose compensée (CHILD A), nous ne disposons pas à ce jour de données sur la tolérance et l'efficacité du sorafenib en cas de cirrhose décompensée CHILD B (et *a fortiori* CHILD C). Dans ces conditions, les sociétés savantes françaises (FFCD, FNCLCC, AFEF), dans leurs recommandations conjointes, conseillent de n'utiliser le sorafenib qu'en cas de cirrhose CHILD A. L'intérêt du sorafenib en cas de cirrhose CHILD B mérite d'être évalué dans des essais cliniques.

Le sunitinib (Sutent®)

Cet inhibiteur multicible de tyrosine kinase a fait l'objet de deux phases II encourageantes en traitement palliatif du CHC (Tableau II). La dose optimale (50 mg/j ou 37.5 mg/j) et le rythme doivent être précisés. En effet, la dose de 50 mg quotidienne est associée à un pourcentage important de toxicités de grade 3 ou 4 telles que des perturbations hématologiques, des manifestations hémorragiques et des décompensations hépatiques sévères.

Il est à noter que dans les 2 études, un nombre significatif de nécrose tumorale a été observé. Ceci doit amener à discuter dans les futurs essais de thérapies ciblées, la méthode adéquate de mesure de la réponse tumorale : les critères traditionnels RECIST (évalu-

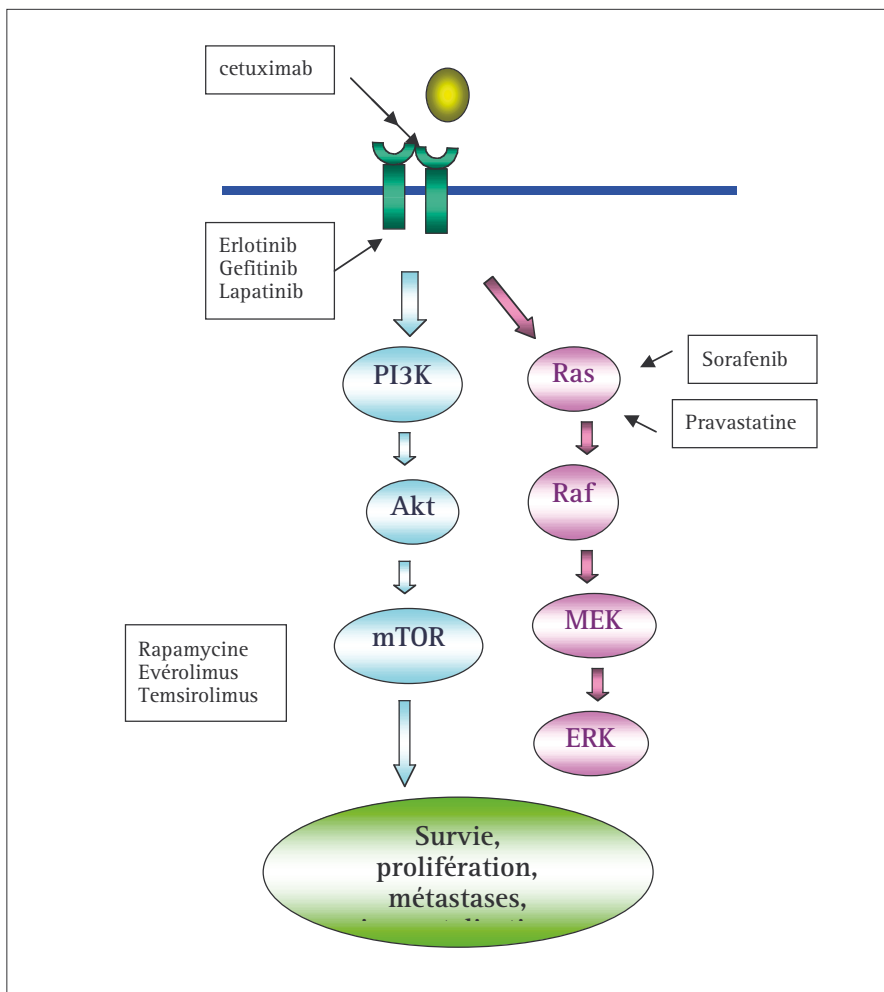


SCHÉMA 3. – Voies de signalisation et thérapies ciblées dans le carcinome hépatocellulaire.

tion de la taille tumorale) sont clairement inadaptés avec ces traitements qui induisent des ischémies et des nécroses sans modification significative du volume tumoral mesuré sur les examens radiologiques conventionnels. La quantification de la nécrose et sa corrélation à une efficacité clinique seront des paramètres importants à définir dans les futurs essais.

Conclusion

Après des années d'échecs, l'arrivée des thérapies ciblées va modifier la prise en charge palliative des CHC. Le sorafenib est la première molécule ayant fait la preuve de son efficacité dans cette indication et devient le traitement de référence lorsque la tumeur est inaccessible à un traitement locorégional. D'autres thérapies

ciblées et des associations de traitement sont et vont être évaluées dès les prochains mois.

En situation palliative, lorsque le traitement locorégional est possible, celui-ci doit être privilégié en première intention. La chimio-embolisation reste le traitement de référence sous réserve d'une sélection adéquate des patients pouvant supporter le traitement. Des innovations (chimio-embolisation avec particules chargées, radiofréquence multipolaire, radiothérapie stéréotaxique...) devront trouver leur place dans les prochaines années.

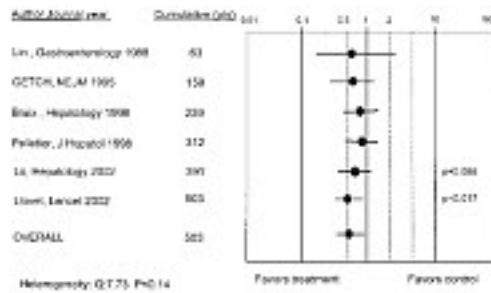
Ces nouveaux outils thérapeutiques ouvrent une ère nouvelle pour les patients atteints de CHC dont la prise en charge reste extrêmement complexe. Choisir la meilleure stratégie chez ces patients justifie donc plus que jamais une concertation multidisciplinaire spécialisée.

RÉFÉRENCES

1. Caumes JL, Nousbaum JB, Bessaguet C, et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Finistere. Prospective study from June 2002 to May 2003. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:259-64.
2. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007;132:2557-76.
3. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:369-80.
4. Lencioni R, Cioni D, Della Pina C, et al. Imaging diagnosis. *Semin Liver Dis* 2005;25:162-70.
5. Durnez A, Verslype C, Nevens F, et al. The clinicopathological and prognostic relevance of cytokeratin 7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor cell origin. *Histopathology* 2006;49:138-51.
6. Boyault S, Rickman DS, de Reynies A, et al. Transcriptome classification of HCC is related to gene alterations and to new therapeutic targets. *Hepatology* 2007;45:42-52.
7. Zucman-Rossi J, Laurent-Puig P. Genetic diversity of hepatocellular carcinomas and its potential impact on targeted therapies. *Pharmacogenomics* 2007;8:997-1003.
8. Chung H, Kudo M, Takahashi S, et al. Review of current staging systems for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2007;37:S210-5.
9. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998;28:751-5.
10. Llovet JM, Bruix J. Prospective validation of the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000;32:679-80.
11. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol* 2006;44:723-31.
12. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-38.

13. Bruix J, Hessheimer AJ, Forner A, et al. New aspects of diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2006;25:3848-56.
14. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25:181-200.
15. Lee HS: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: the controversies continue. *Dig Dis* 2007;25:296-8.
16. Frericks BB, Ritz JP, Roggan A, et al. Multipolar radiofrequency ablation of hepatic tumors: initial experience. *Radiology* 2005;237:1056-62.
17. Beaugrand M, Seror O. Transcutaneous treatments of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: present status and future developments. *Curr Pharm Des* 2007;13:3274-8.
18. Varela M, Real MI, Burrel M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007;46:474-81.
19. Mornex F, Girard N, Beziat C, et al. Feasibility and efficacy of high-dose three-dimensional-conformal radiotherapy in cirrhotic patients with small-size hepatocellular carcinoma non-eligible for curative therapies—mature results of the French Phase II RTF-1 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1152-8.
20. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-9.
21. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-71.
22. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-42.
23. Doffoel M, Vetter D, Bouche O, et al. Multicenter randomized phase III trial comparing Tamoxifen alone or with transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23:A 4006.
24. Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, et al. Prospective randomized trial of chemoembolization versus intra-arterial injection of ¹³¹I-labeled-iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997;26:1156-61.
25. Boucher E, Garin E, Gylligomarc'h A, et al. Intra-arterial injection of iodine-131-labeled lipiodol for treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol* 82:76-82, 2007
26. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, et al. Safety and efficacy of (90)Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 2007.
27. Burroughs A, Hochhauser D, Meyer T. Systemic treatment and liver transplantation for hepatocellular carcinoma: two ends of the therapeutic spectrum. *Lancet Oncol* 2004;5:409-18.
28. Zhu AX. Systemic therapy of advanced hepatocellular carcinoma: how hopeful should we be? *Oncologist* 2006;11:790-800.
29. Lopez PM, Villanueva A, Llovet JM. Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma—an updated analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1535-47.
30. Barbare JC, Bouche O, Bonnetain F, et al. Randomized controlled trial of tamoxifen in advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:4338-46.
31. Becker G, Allgaier HP, Olschewski M, et al. Long-acting octreotide versus placebo for treatment of advanced HCC: a randomized controlled double-blind study. *Hepatology* 2007;45:9-15.
32. Llovet JM, Sala M, Castells L, et al. Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000;31:54-8.
33. Dimitroulopoulos D, Xinopoulos D, Tsamakidis K, et al. Long acting octreotide in the treatment of advanced hepatocellular cancer and overexpression of somatostatin receptors: randomized placebo-controlled trial. *World J Gastroenterol* 2007;13:3164-70.
34. Beaugrand M, Trinchet JC. [Non-surgical treatment of hepatocellular carcinoma. An overview]. *Cancer Radiother* 2005;9:464-9.
35. Beaugrand M, N'Kontchou G, Seror O, et al. Local/regional and systemic treatments of hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25:201-11.
36. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4293-300.
37. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib improves survival in advanced hepatocellular carcinoma: Results of a Phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP study). *J Clin Oncol* 2007;25:LB A1.

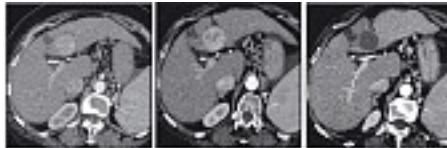
La chimio-embolisation



- Cirrhose Child A (B) : albumine > 35 g/l, TP > 50%
- CHC asymptomatique hypervasculaire multi-nodulaire
- Absence de thrombose portale
- Absence d'envahissement extra-hépatique
- Fonction rénale préservée
- Index ECOG 0

Résultats : - survie globale 16 vs 20 mois
- réponse objective 35%, complète 3,5%

Les particules chargées:



Traitement	Nombre patients	Stade	Réponses	Temps à progression	Survie globale
Cetuximab 400 mg/m ² puis 250 mg/m ² /sem	30	CLIP 0-3	0	1.7 mois	6 mois
Cetuximab 400 mg/m ² puis 250 mg/m ² /sem	29	CHILD A/C	0	1.9 mois	-
Lapatinib 1500 mg/j	30	CHILD A	2 réponses partielles (RP)	1.8 mois	-
Gefitinib 250 mg/j	31	CHILD A-B	1 RP	2.8 mois	6.5 mois
Erlotinib 150 mg/j	38	CHILD A-B	3 RP	3.2 mois	13 mois
Erlotinib 150 mg/j	40	CHILD A/B	0	43% survie à 16 semaines	10.75 mois
Pravastatine 40 mg/j	42	CHILD A/B	0	-	18 mois
Bevacizumab 5-10 mg/kg	19	CHILD A/B	2 RP	6.5 mois	-
Bevacizumab 5-10 mg/kg	30	CLIP 0-3 CHILD A	4 RP	-	-

Traitement	Nombre patients	Stade	Réponses	Temps à progression	Survie globale
Bevacizumab 10mg/kg erlotinib 150 mg/j	29	CHILD A/B	1 RC 5 RP	-	-
Gemzar-eoxatine Bevacizumab	33	CHILD A	RP: 20%	5.3 mois	9.6 mois
Capecitabine Eloxatine Bevacizumab	30	CHILD A	RP 10%	5.4 mois	-
Capecitabine Bevacizumab	25	CHILD A	RP 46%	4.1 mois	10.7 mois

Traitement	Nombre patients	Stade	Réponses	Temps à progression	Survie globale
Sorafenib 800 mg/j	137	CHILD A/B	3 RP	4.2 mois	9.2 mois
Sunitinib 37.5 mg 4 sem/6	19	CLIP 0-3	1 RP	4.1 mois	11.6 mois
Sunitinib 50 mg 4 sem/6	37	CHILD A/B	1 RP	-	10.1 mois

Les traitements systémiques

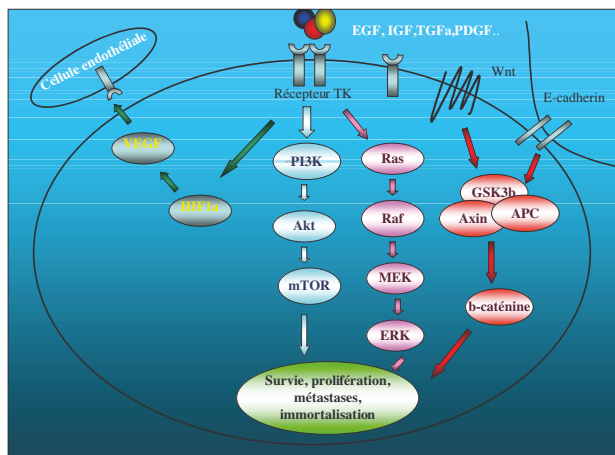
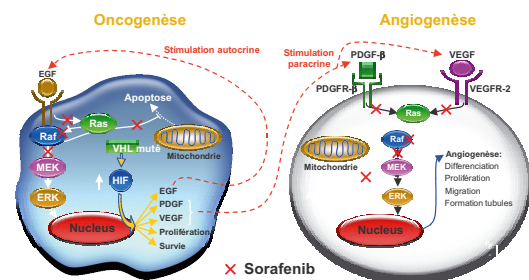
Les chimiothérapies conventionnelles

- réponses objectives : oui : jusqu'à 40%
- impact sur la survie globale : ?
 - toxicité....
 - phase II quasi exclusivement ...

Les autres drogues: phases III, essais randomisés

- tamoxifène
- octréotide
- interféron
- seocalcitol
- anti-androgènes

Le sorafenib en traitement palliatif dans le carcinome hépatocellulaire améliore la survie



Etude SHARP



- **Objectif principal:**
 - survie globale
- **Objectif secondaire:** temps jusqu'à progression

