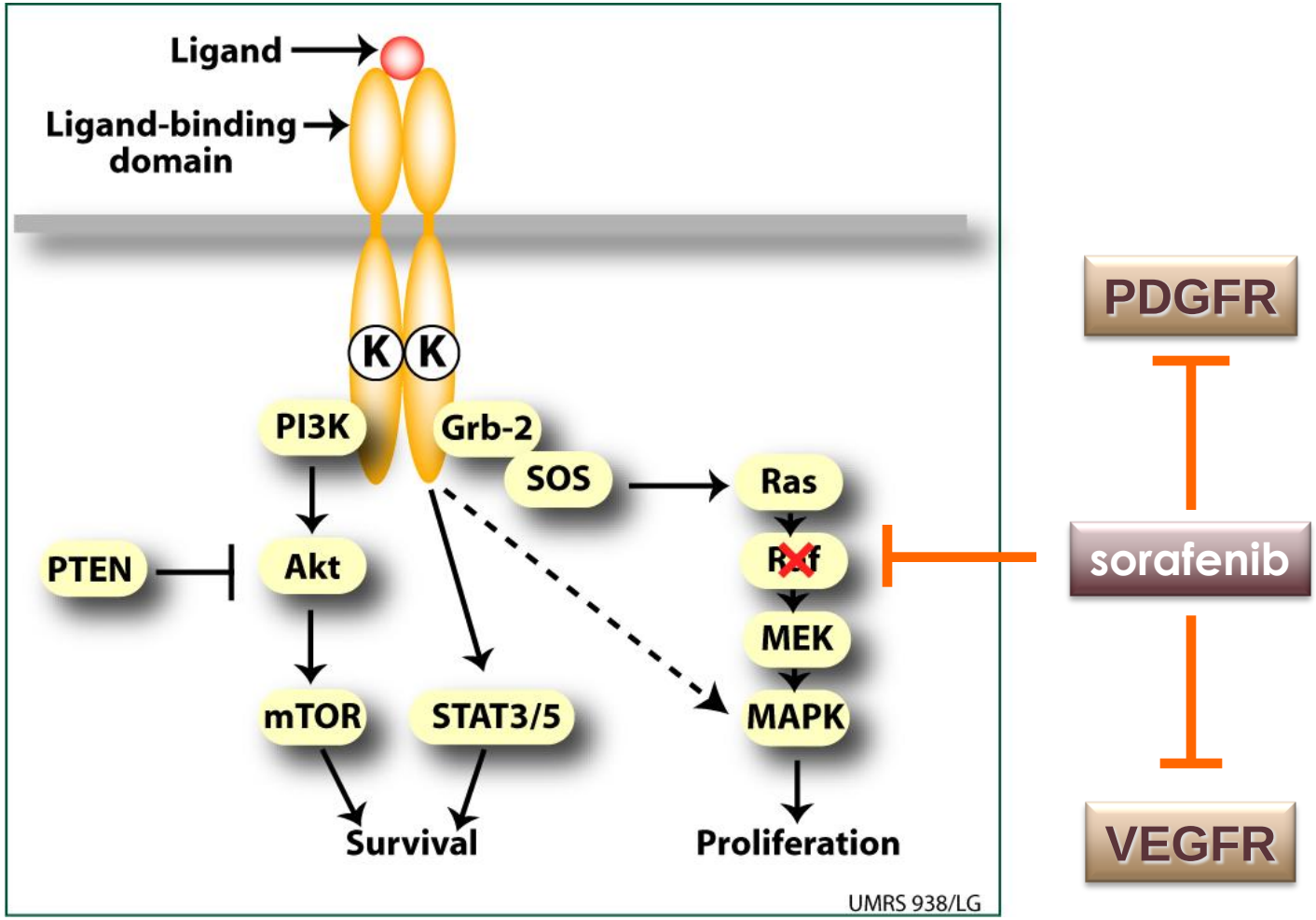
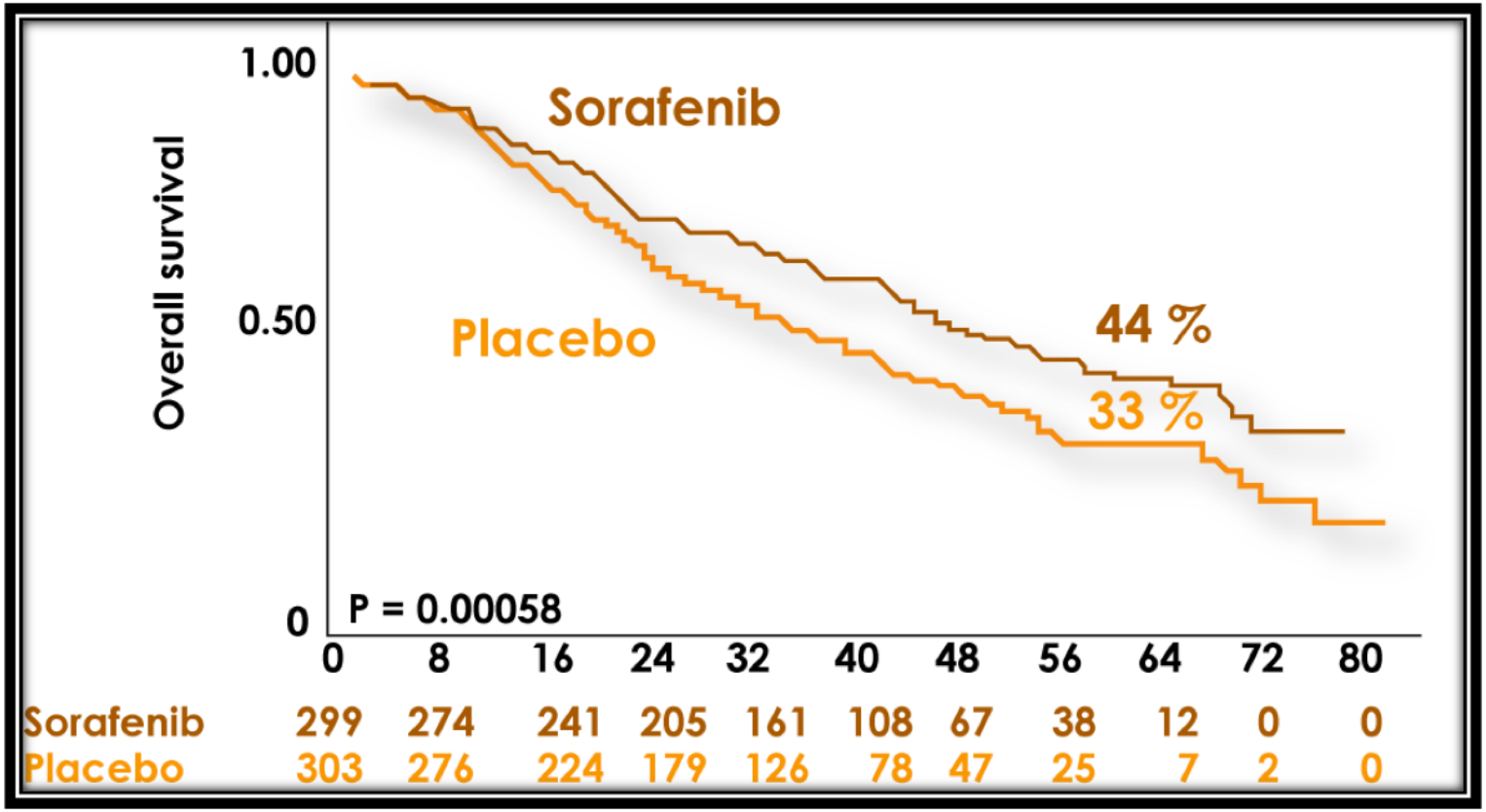
Thérapies ciblées dans le traitement du CHC : Acquis et perspectives

Pr. Olivier Rosmorduc
Service d'Hépatologie
Hôpital Saint-Antoine
Inserm UMR_S938
Faculté Pierre et Marie Curie. Paris 6

Thérapies multi-cibles dans le CHC : une brèche ouverte par le sorafenib



Etude SHARP :
Bénéfice en terme de survie dans le CHC avancé



Llovet, NEJM 2008

Indications du sorafenib dans le CHC avancé: Recommandations PRODIGE – AFEF

- Indication posée en RCP
- CHC non éligible en première intention ou après récidive pour un traitement spécifique (TH, résection, destruction percutanée, ou CE)
- CHC prouvé autant que possible par histologie. En cas de biopsie risquée ou difficile, utiliser les critères d'imagerie définis par l'AASLD et repris dans le Thésaurus SNFGE.
- Cirrhose compensée (Child Pugh A)
- Etat général conservé (OMS 0 à 2)

Boige, Barbare et Rosmorduc, GCB 2008

Critères d'arrêt du sorafenib: Recommandations PRODIGE – AFEF

- En l'absence de données plus précises et de traitement de substitution, les critères d'arrêt sont les mêmes que dans l'essai SHARP:
  - Aggravation symptomatique significative
  - Toxicité jugée inacceptable
  - Critères d'indication non remplis
  - La progression ou la stabilité tumorales ne sont pas des critères d'arrêt

Boige, Barbare et Rosmorduc, GCB 2008

Fréquence des principaux effets secondaires liés au sorafenib

Effets secondaires	EU-ARCCS Sorafenib		SHARP Sorafenib	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous Grades (%)	Grades 3-4 (%)
HTA	14	4	5	2
Diarrhée	43	5	39	8
Fatigue	34	8	22	3
SMP	47	12	21	8

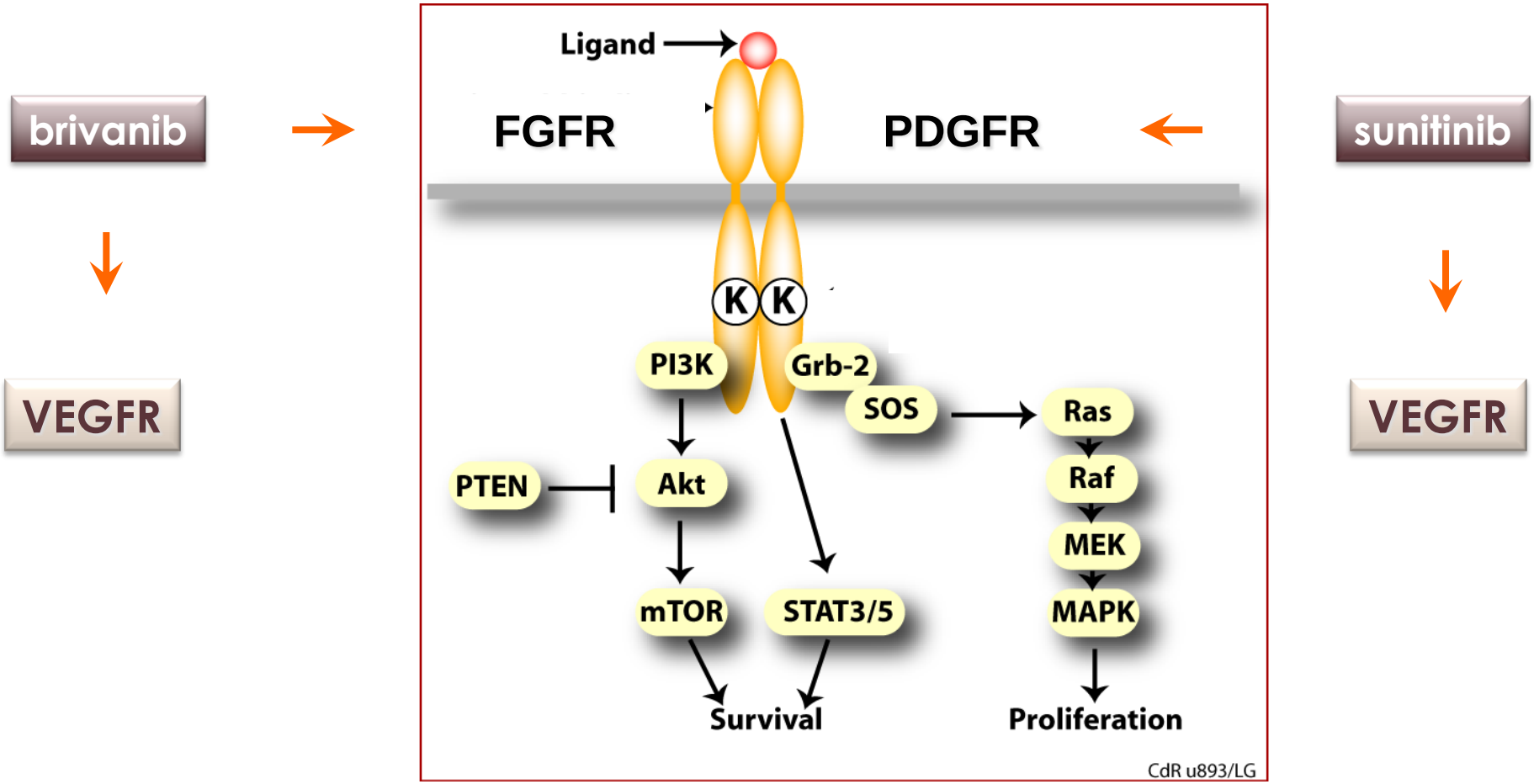
Rosmorduc, GCB 2010

Gestion des principaux effets secondaires du sorafenib

- HTA
  - Grade 2 : monothérapie anti-hypertensive et poursuite du sorafenib
  - Grade 3 : plurithérapie anti-hypertensive et arrêt temporaire du sorafenib
- Diarrhée et asthénie
  - Grade 3: arrêt du sorafenib jusqu'à résolution (< grade 2) et reprise à demi-dose
- Syndrome main-pied
  - Prévention +++ (pédicure, crème émolliente)
  - Grade 3: arrêt du sorafenib et reprise ½ dose

Rosmorduc, GCB 2010

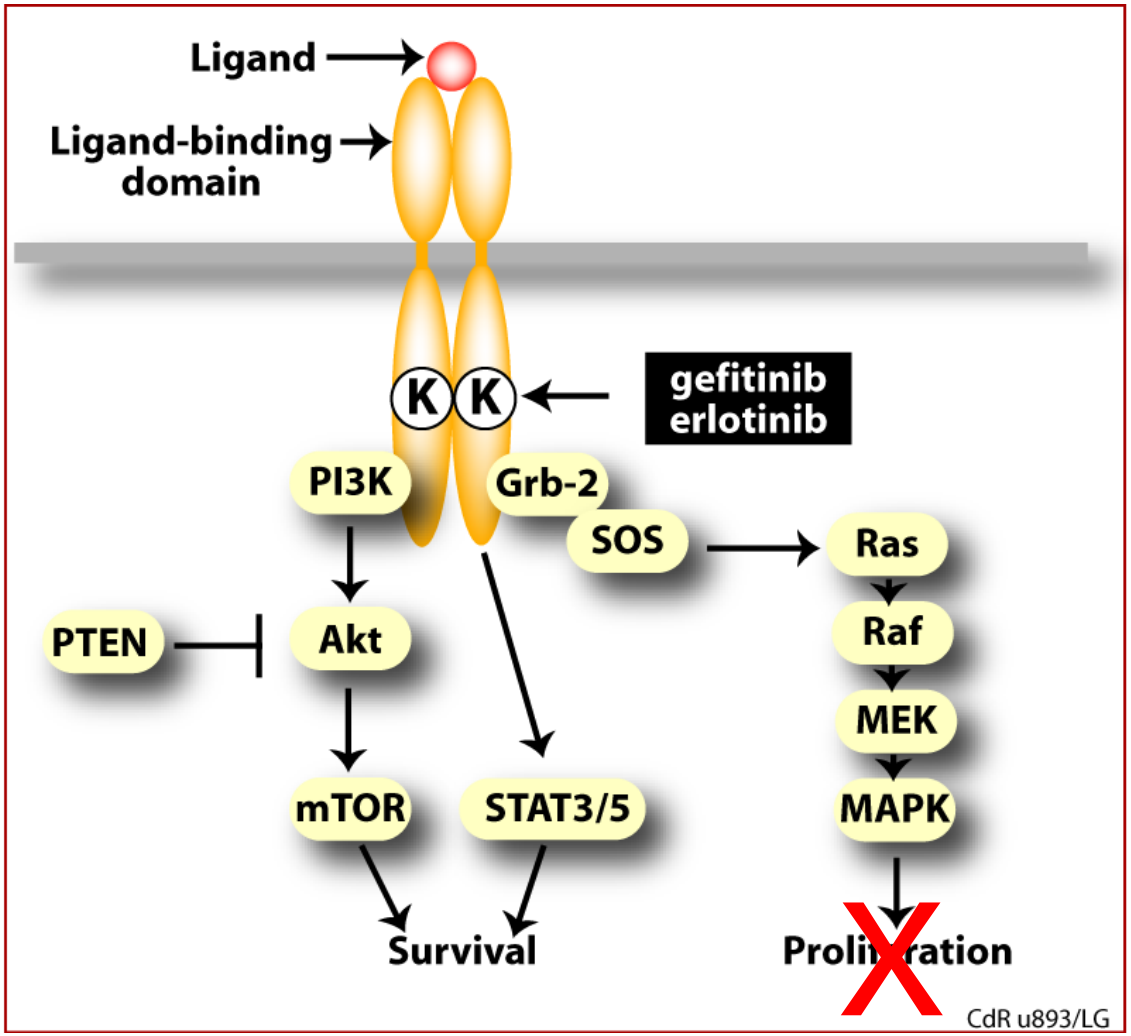
Thérapies multicibles dans le CHC avancé : Molécules antiangiogéniques concurrentes



Résultats des études utilisant les molécules antiangiogéniques dans le CHC

Auteurs	Molécules	n	Réponse (%)	Survie médiane (mois)
Schwart 2006	bevacizumab	24	6,4	NR
Llovet 2008	sorafenib	602	2	10,7
Zhu 2009	sunitinib	34	2,9	9,8
Finn 2010	brivanib	101	5	9,8

Thérapies multi-cibles dans le CHC avancé : Combinaison d'inhibiteurs de MEK et de VEGF

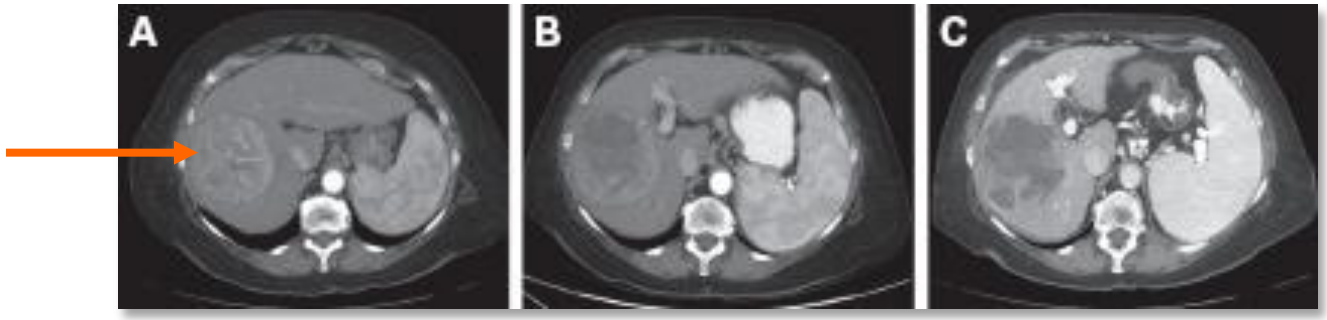


bevacizumab

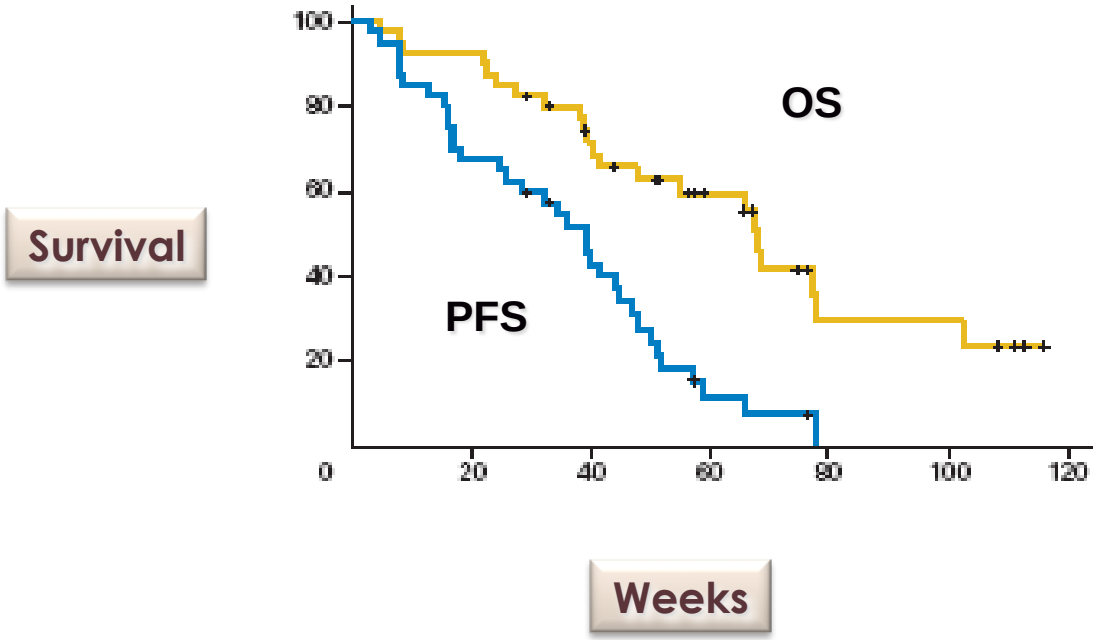
VEGF

Angiogenesis

Combinaison du bevacizumab et de l'erlotinib dans le CHC avancé : Etude de phase II



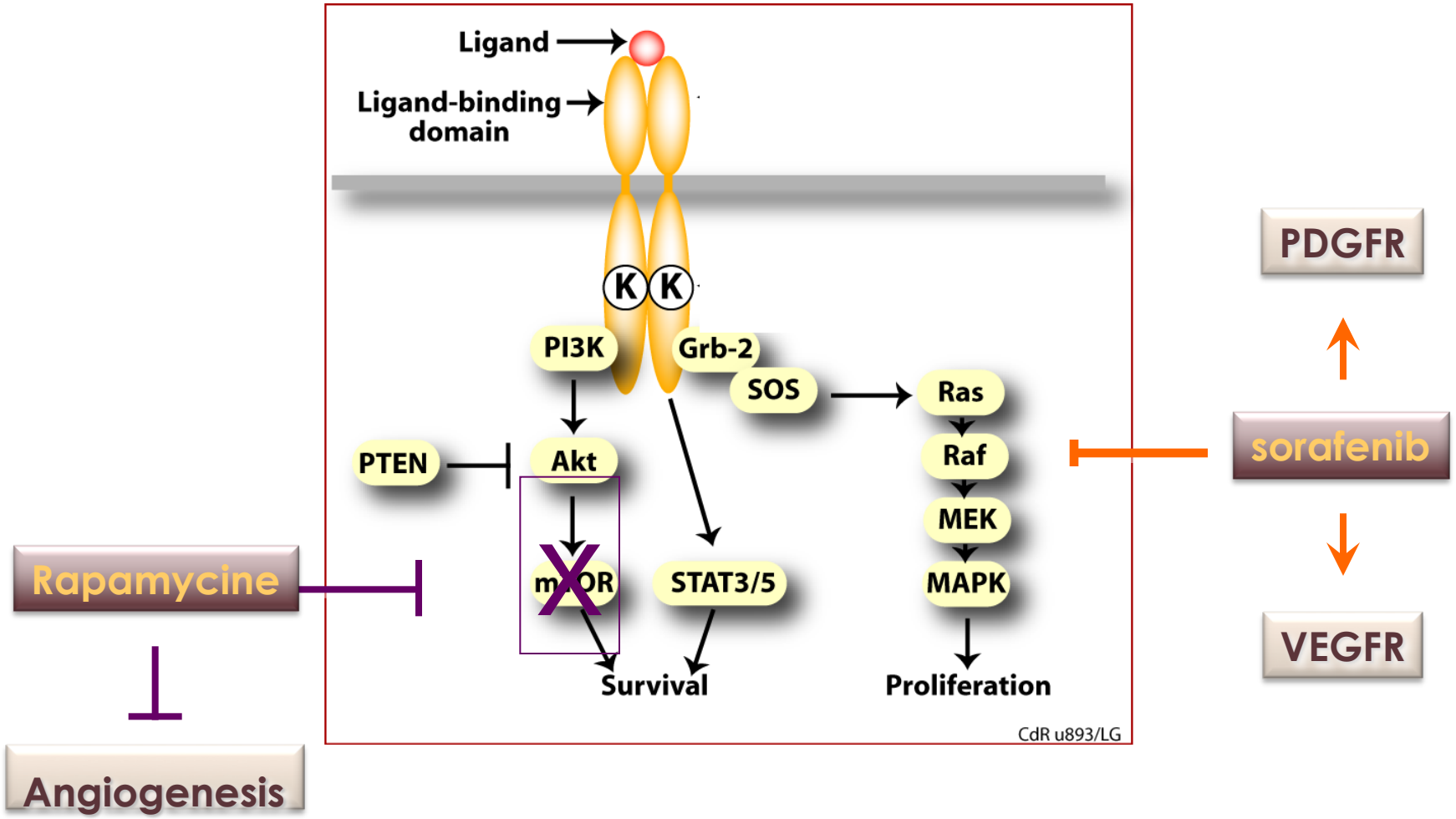
Wo W8 W16



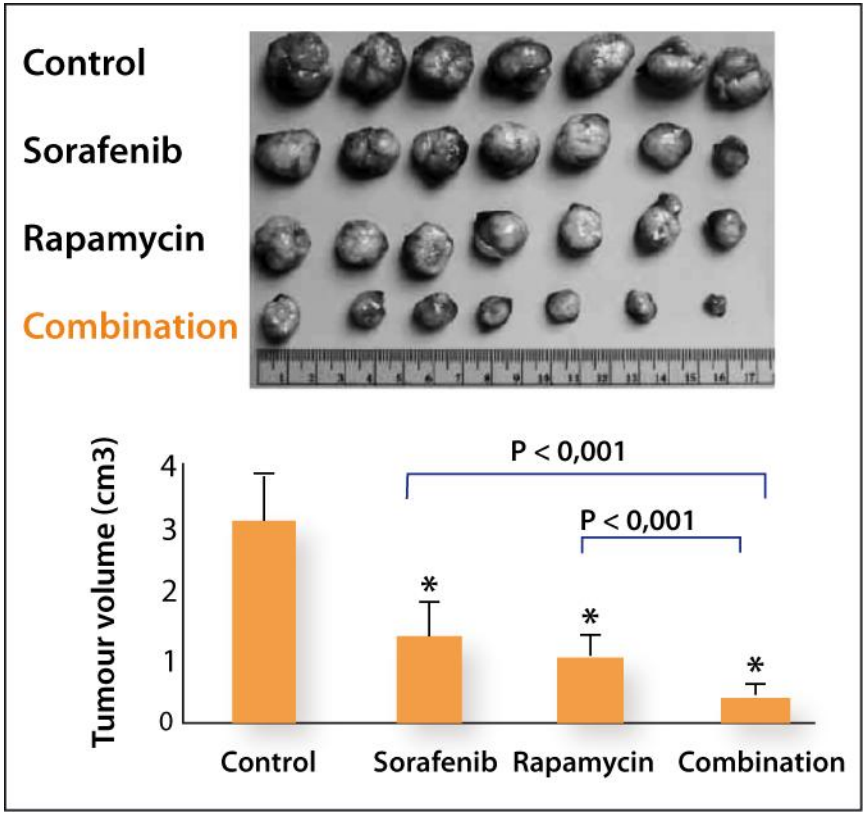
N = 40
PR : 25 %
SD : 37,5 %
OS : 15,7 months

Thomas, JCO 2009

Majoration potentielle de l'effet du sorafenib par une inhibition associée des voies AKT-mTOR



Effet synergique du sorafenib combiné à la rapamycine dans un modèle expérimental de CHC

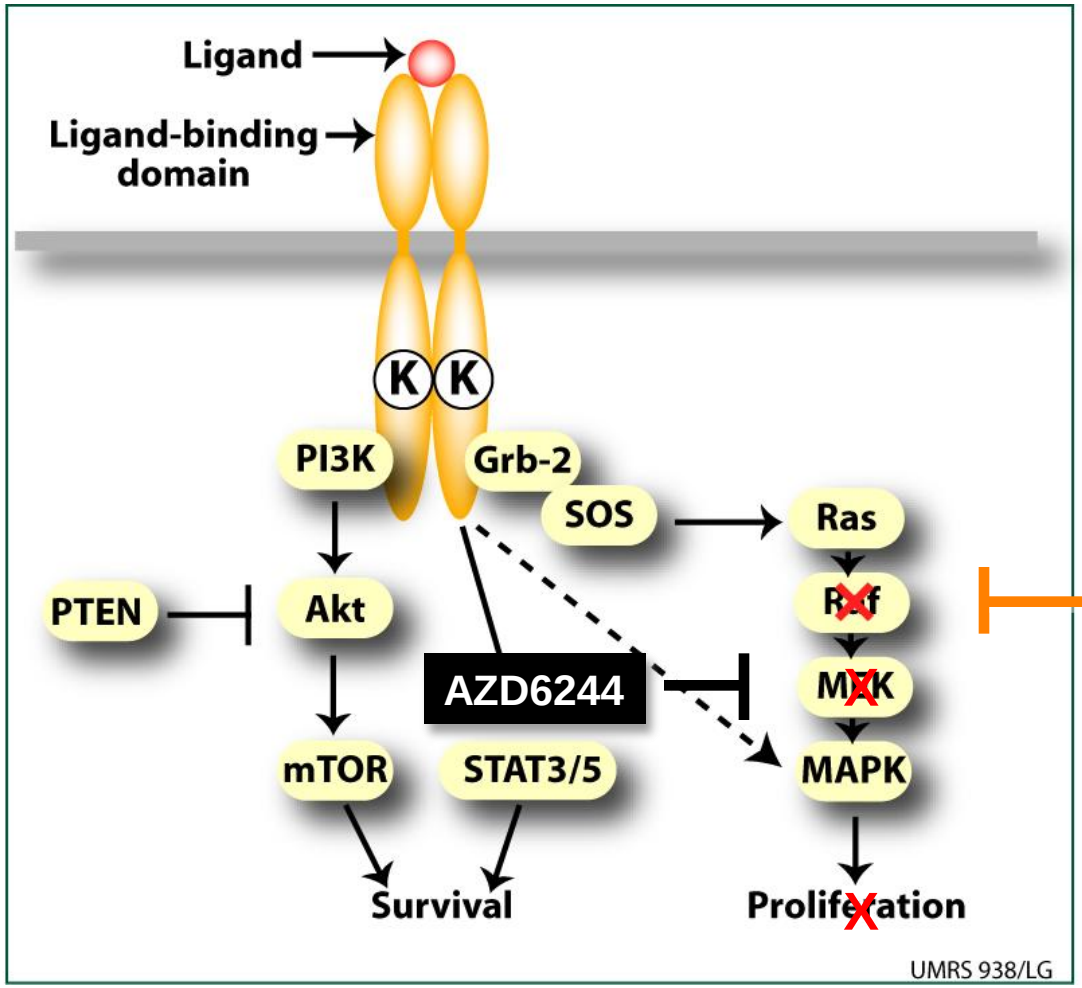


Treatment Group	Mice-bearing Pulmonary metastasis/total mice	Percentage
Control	7/7	100%
Sorafenib	5/7	71.4%
Rapamycin	2/7	42.9%*
Combination	1/7	**14.3%***

*P<.05, Fisher's exact test *vs* control group.
All statistical tests were two-sided

Wang, Cancer Res 2008

Majoration potentielle de l'effet du sorafenib par une inhibition des voies MEK-ERK

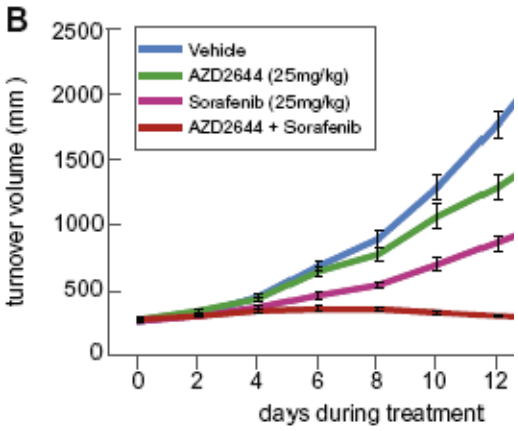


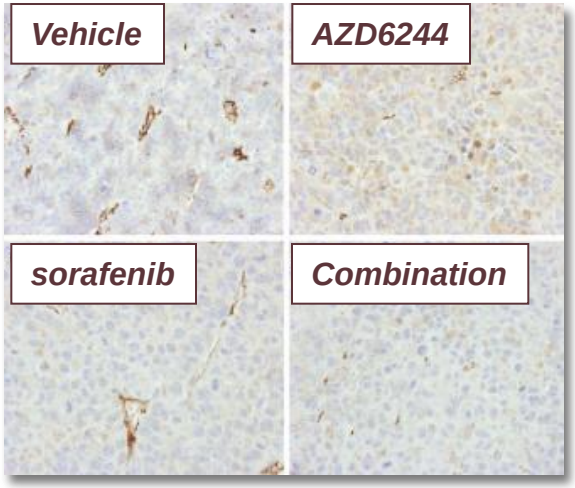
PDGFR

Sorafenib

VEGFR

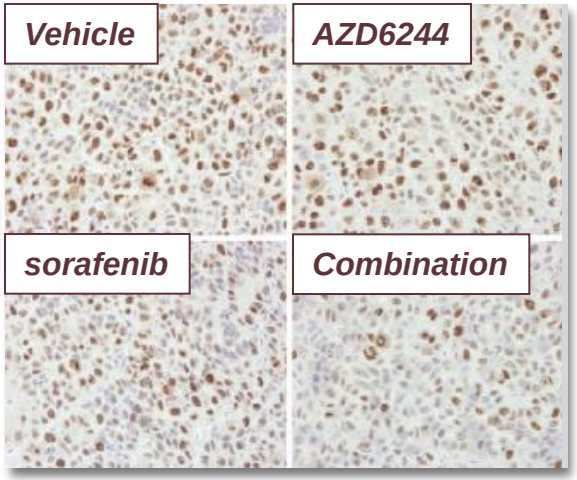
AZD6244 majore l'activité anti-tumorale du sorafenib dans un modèle expérimental de CHC

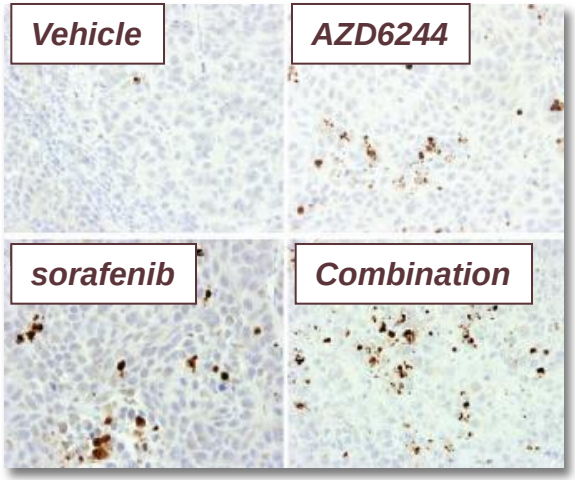




CD31

Ki67

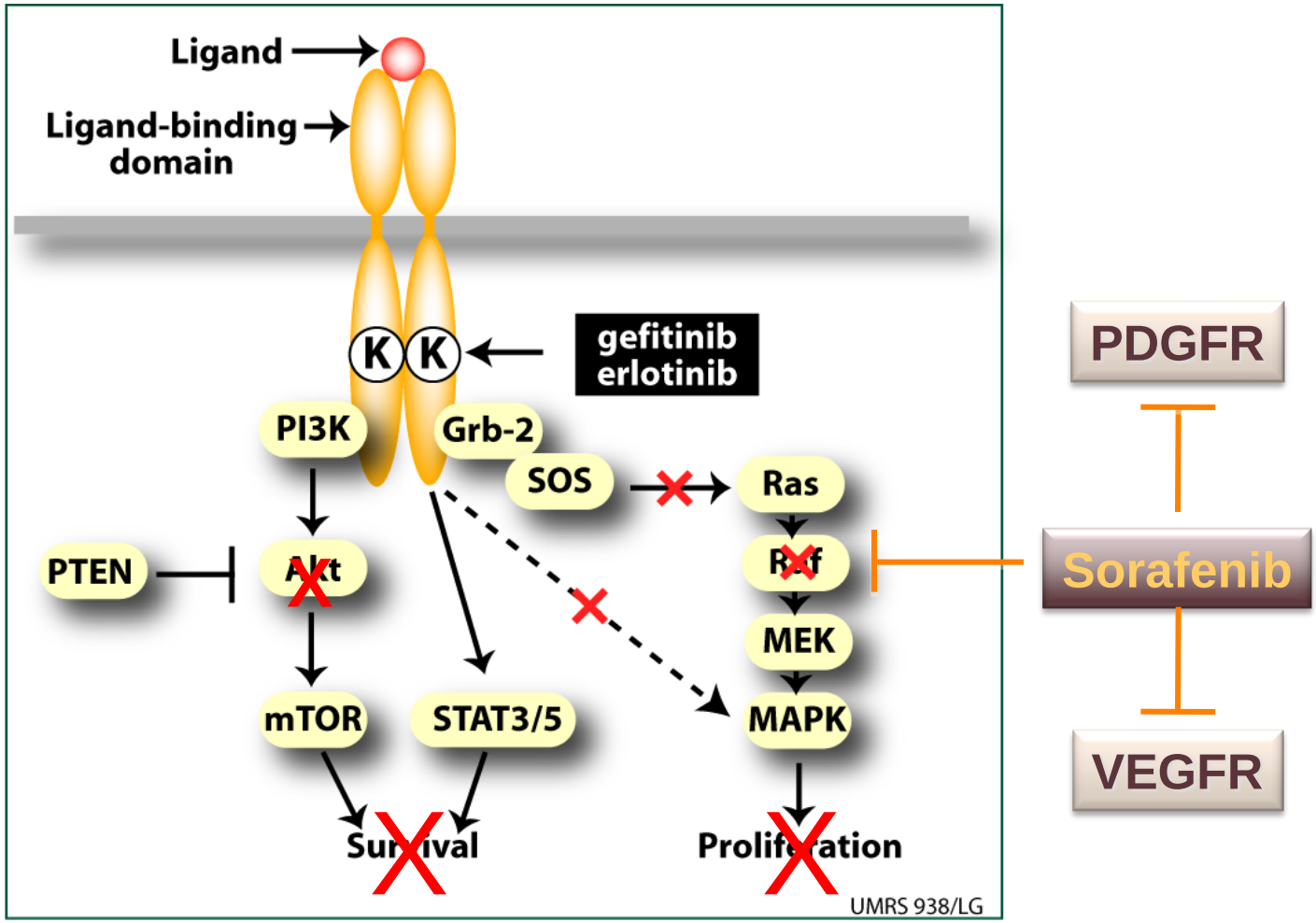




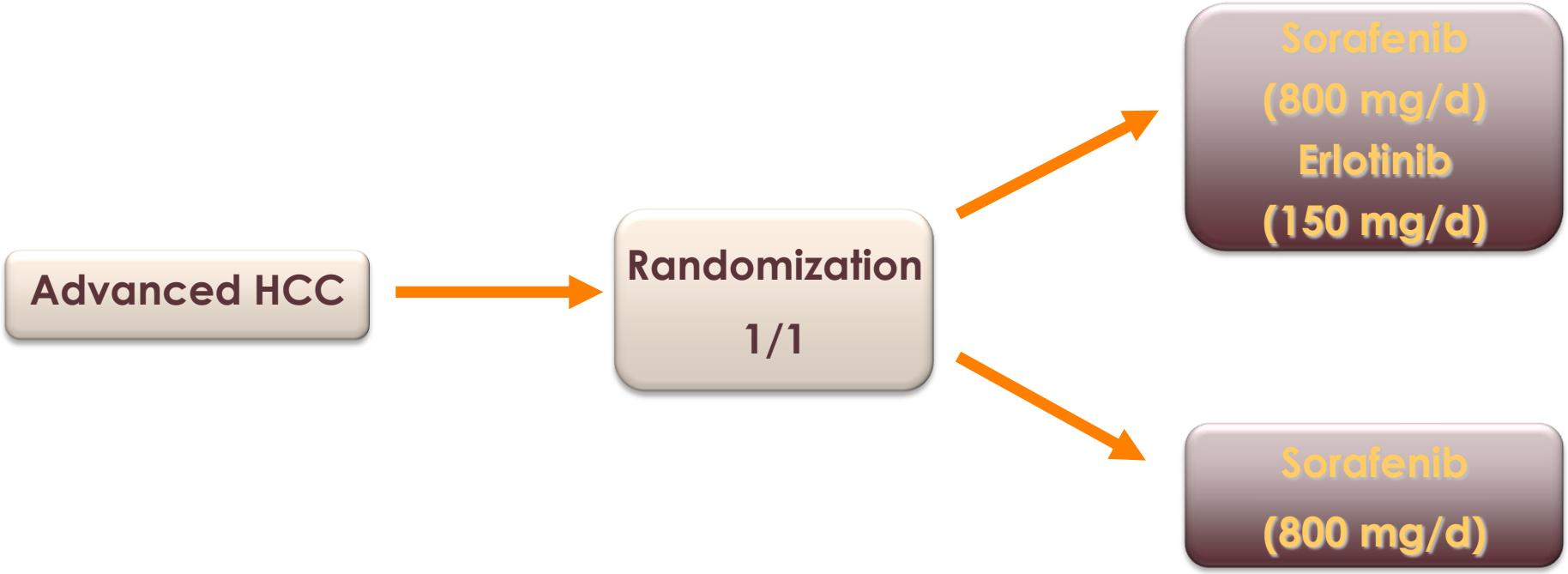
Cleaved PARP

Huynh, J Hepatol 2010

Effet synergique du sorafenib combiné au gefitinib sur la prolifération et la survie des cellules de CHC



Combinaison du sorafenib et de l'erlotinib dans le CHC avancé : Etude multicentrique de phase III



International multicentre study

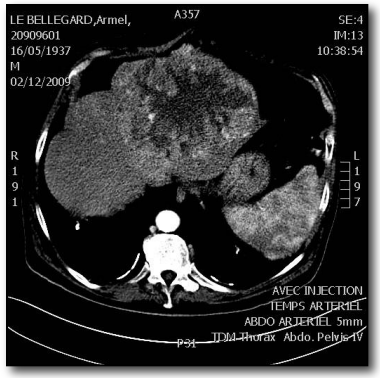
Overall survival

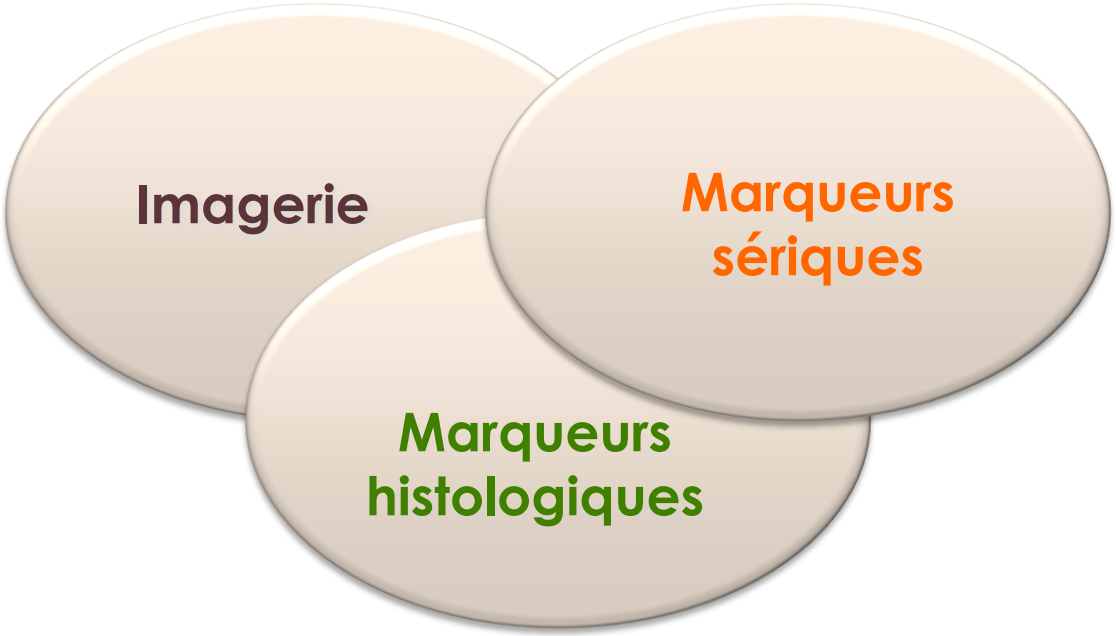
Progression free survival, TTP, safety

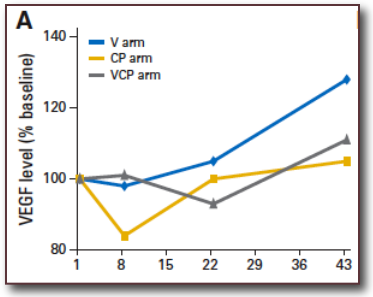
Sponsor Bayer

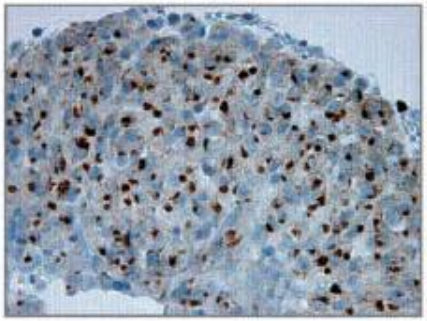
Zhu, JCO 2009

Réponse du CHC aux molécules anti-angiogéniques: Vers une combinaison de marqueurs ?

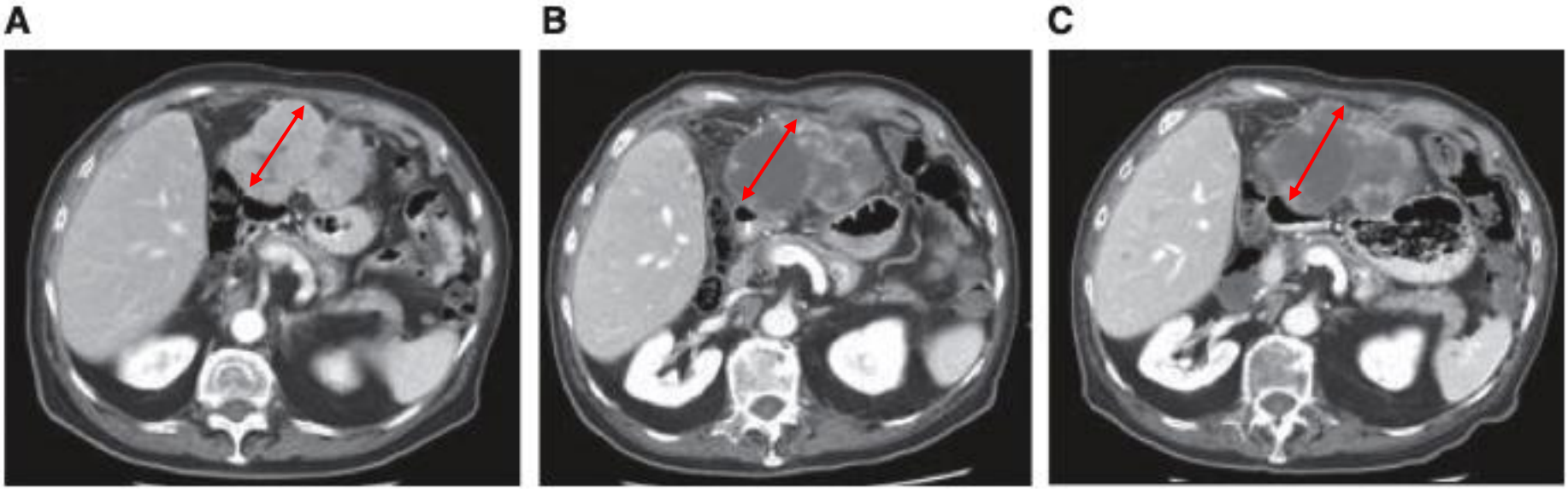








Réponse dissociée du carcinome hépatocellulaire au sorafenib

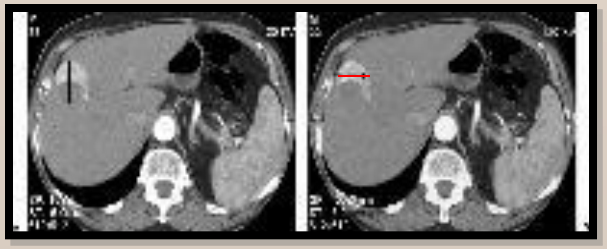


Volume (cm^3)	295	341	285
Nécrose (%)	2,1	53,1	51,1

Abou-Alfa, JCO 2006

Evaluation de la réponse par mRECIST

- **CR** : disparition de tout rehaussement artériel
- **PR** : > 30 % de diminution de la somme des **diamètres** les plus longs de la **partie viable** des lésions cibles
- **SD** : tout ce qui n'est pas PR ou PD
- **PD** : > 20 % d'augmentation de la somme des diamètres les plus longs de la partie viable des lésions cibles

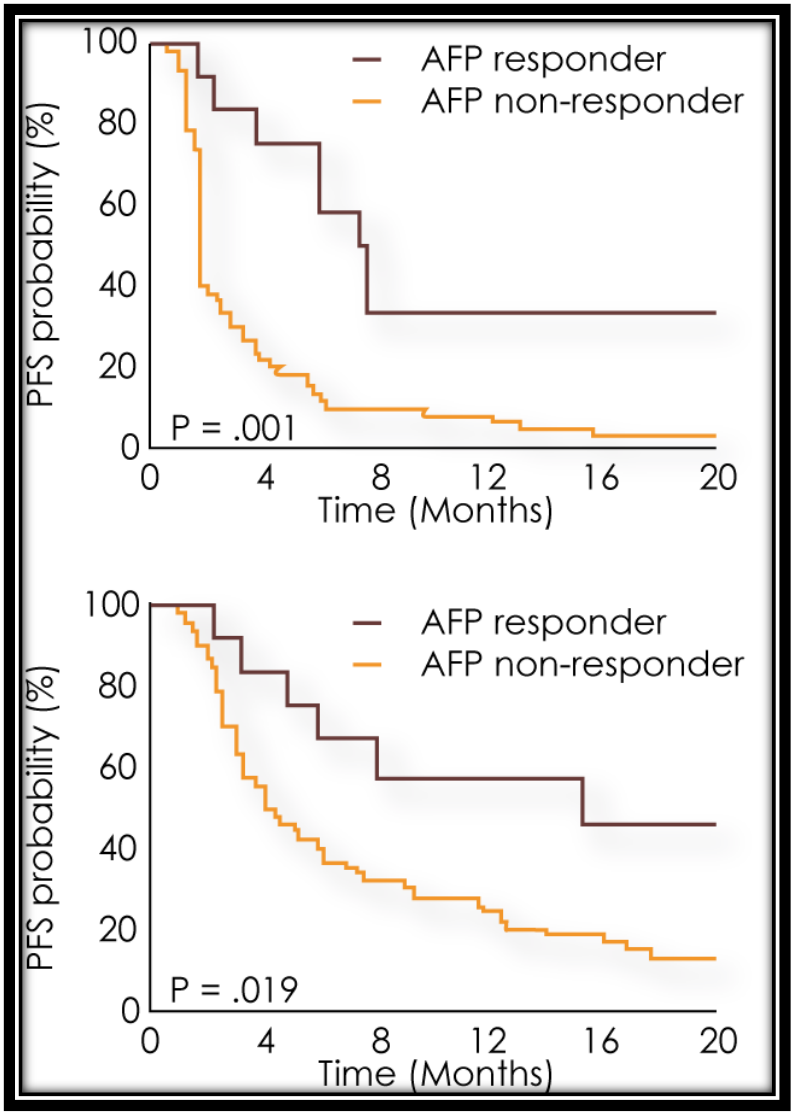


Lencioni, Sem Liver Dis 2010

La diminution de l'AFP est prédictive de la réponse au sorafenib ou au bevacizumab

PFS

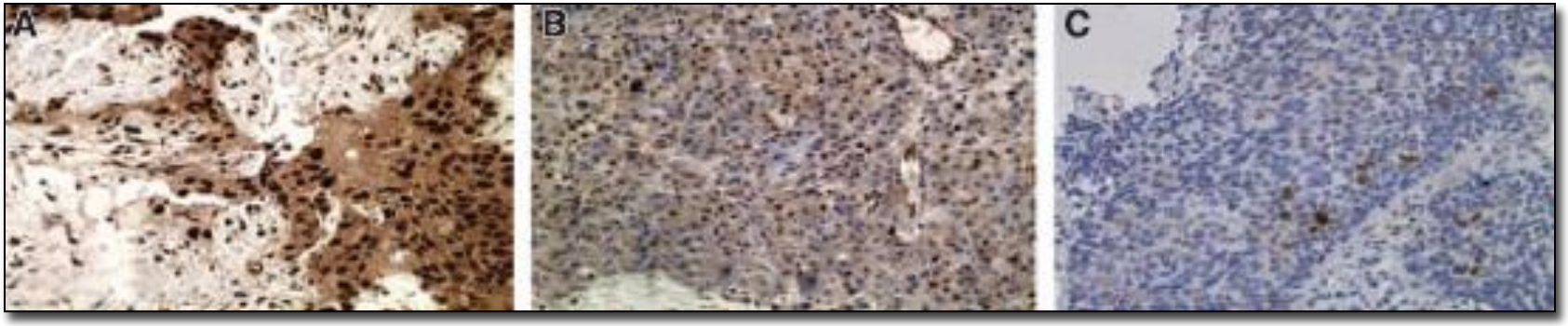
OS



Shao, Cancer 2010

Amélioration du traitement ciblé du CHC par identification de biomarqueurs de la réponse

Tissu tumoral :
pERK et TTP

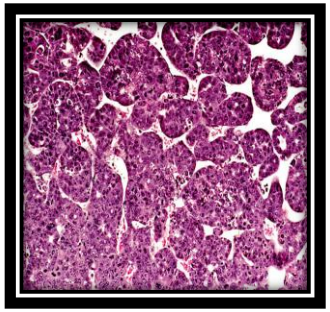


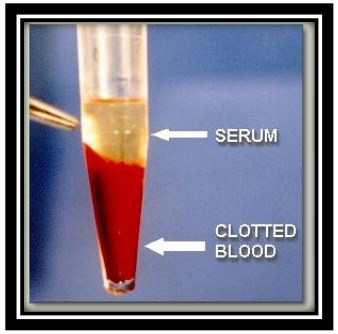
TTP	178 jours	134 jours	46 jours

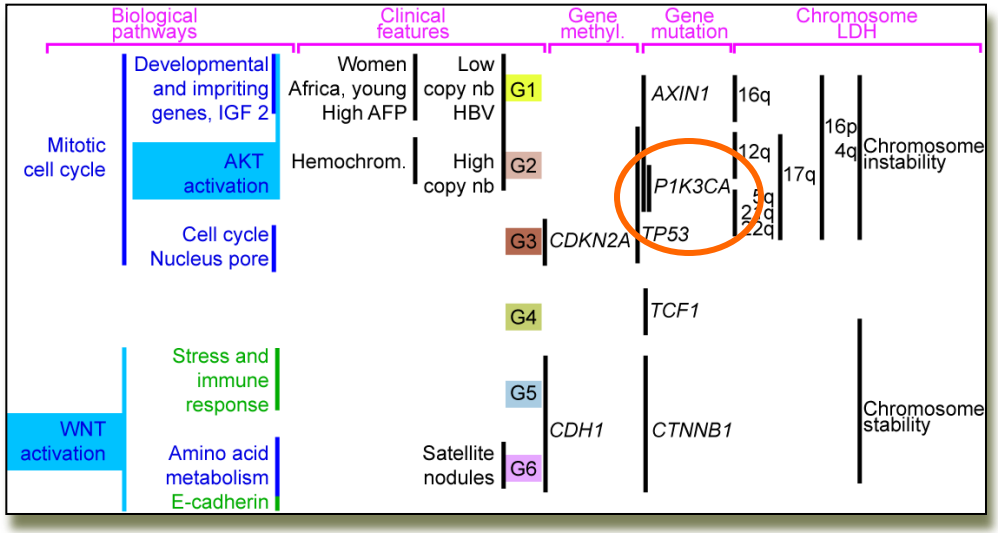
Serum :
Ang 2 et VEGF pour la survie
Pas de marqueur de réponse

Abou-Alfa, J Clin Oncol, 2006
Llovet, EASL 2009

Amélioration potentielle des thérapies ciblées du CHC par l'utilisation de classifications

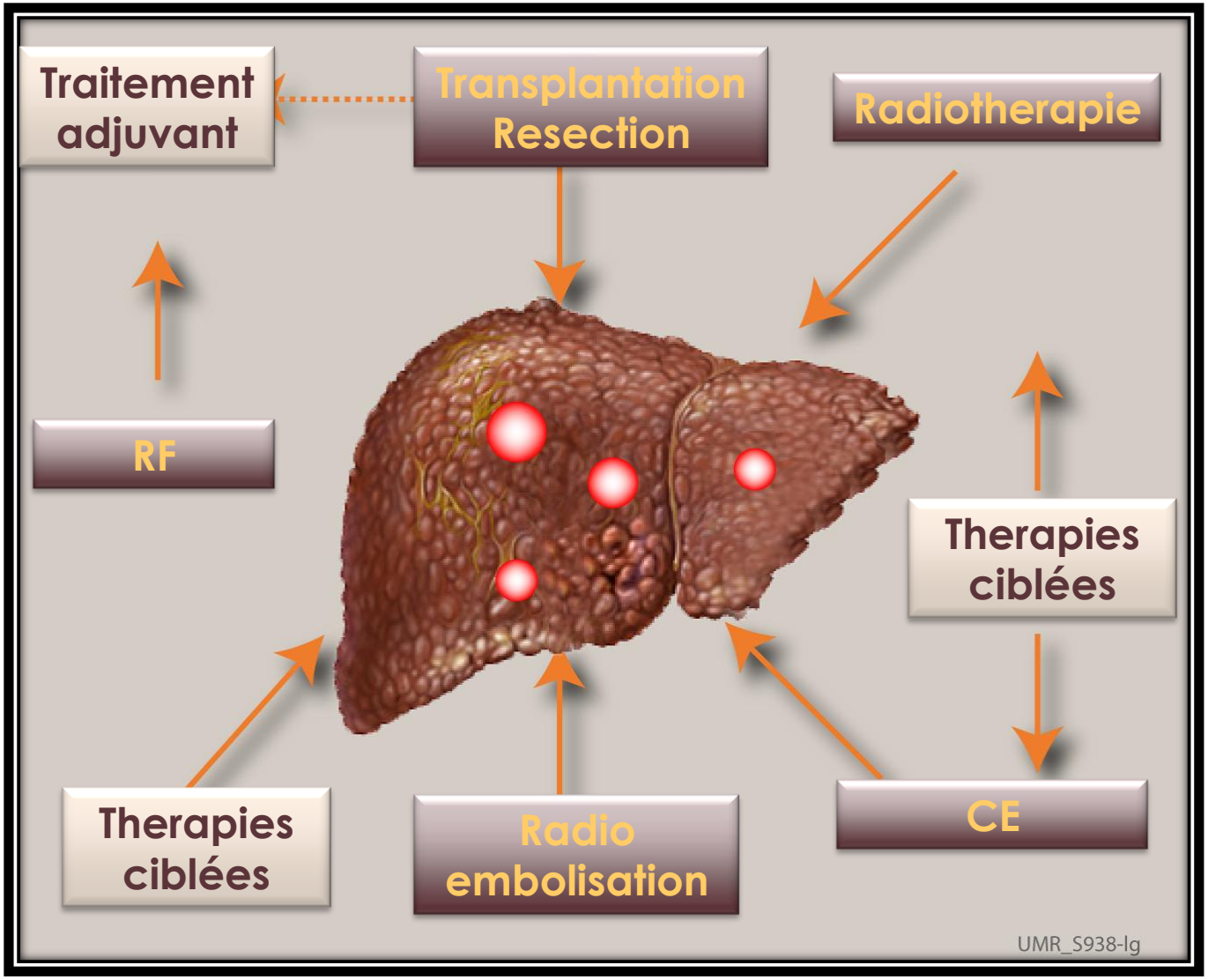




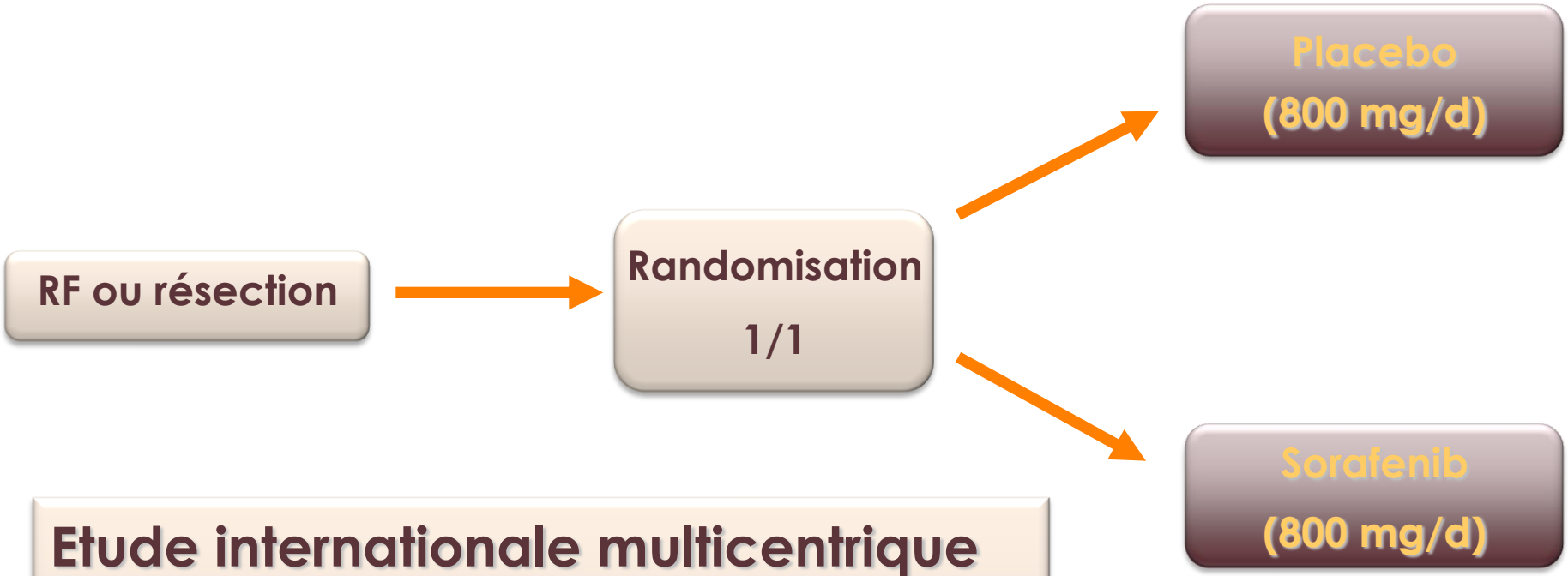


?

Traitement du CHC : vers des combinaisons de traitements loco-régionaux et de thérapies ciblées ?



Sorafenib as Adjuvant Treatment in the Prevention Of Recurrence of Hepatocellular CarcinoMa (Etude *STORM*)



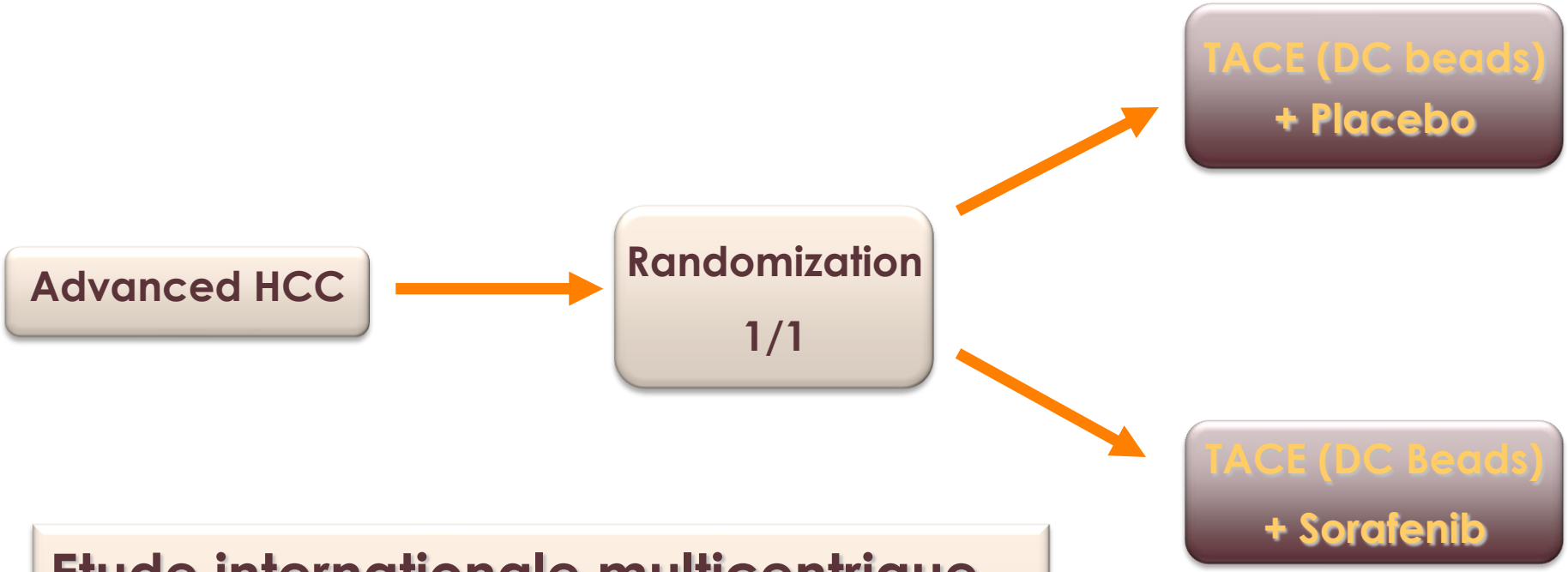
Etude internationale multicentrique

Survie sans récidive

Survie globale, tolérance

Sponsor Bayer

Combinaison de CE (DC beads) et de sorafenib dans le CHC avancé : étude de phase III *SPACE*



Etude internationale multicentrique

Survie globale

TTP, tolérance

Sponsor Bayer

Take home messages

- **L'approche orale multicible** par le sorafenib a prouvé son efficacité dans le CHC avancé
- La décision de traitement par sorafenib doit être prise en **RCP**
- Le sorafenib est réservé à des patients avec **CHC avancé sans alternative thérapeutique** ayant une cirrhose compensée (**Child A**) et un état général conservé (**OMS 0-2**)
- Les principaux effets secondaires **vasculaires** (HTA), **cutanés** (SMP), **digestifs** (diarrhée) et **généraux** (asthénie, amaigrissement, anorexie) sont le plus souvent modérés et rapidement réversibles