

CARCINOME HEPATOCELLULAIRE : NOUVELLES APPROCHES THERAPEUTIQUES

Docteur Valérie BOIGE

Département de médecine
Institut Gustave Roussy
Villejuif

Le carcinome hépato-cellulaire (CHC) est le cancer dont l'incidence est la plus élevée dans le monde. Son incidence a doublé depuis 20 ans et on estime à environ 700 000 le nombre de cas annuels de part le monde. Environ un tiers des patients peuvent bénéficier d'un traitement potentiellement curatif. Dans le domaine du traitement palliatif, seul un traitement par chimioembolisation améliore la survie des patients très sélectionnés ayant une bonne fonction hépatique et une maladie localisée. Malgré ces traitements, la survie globale à 5 ans des malades ayant un CHC ne dépasse pas 5%. Un grand nombre de patients non éligibles pour un traitement curatif ou une chimioembolisation sont candidats à un traitement systémique. Le traitement systémique du CHC quasi inexistant jusqu'à maintenant est actuellement en pleine évolution depuis l'arrivée des thérapies ciblées qui ont déjà notablement modifié la prise en charge thérapeutique de plusieurs pathologies tumorales.

Chimiothérapies cytotoxiques

Le CHC est une tumeur réputée peu chimiosensible. De plus, l'utilisation des agents cytotoxiques est limitée par l'insuffisance hépatique et l'hypertension portale associées à la cirrhose, avec pour conséquence une diminution du métabolisme et de l'excrétion de certains cytotoxiques pouvant majorer leur toxicité, une aggravation de la thrombopénie, et une baisse de la perfusion hépatique diminuant potentiellement l'accès du médicament à la tumeur.

Une étude de phase III incluant 466 patients dont 48% avec cirrhose a récemment comparé l'adriamycine au nalotrexed [1]. Le taux de réponse était très faible dans les deux bras (4% pour l'adriamycine versus 1,4%). La survie globale était significativement plus longue dans le bras adriamycine (31 semaines versus 20,7, $p=0,006$) avec cependant un grand nombre de patients sortis de l'essai dans le bras nalotrexed en raison d'une toxicité. On peut donc douter du réel bénéfice de l'adriamycine face à un traitement potentiellement plus délétère qu'un placebo.

Une quadrichimiothérapie associant 5-fluorouracine, adriamycine, interféron et cis-platine (schéma PIAF) a été comparé à une mono-chimiothérapie par doxocycline [2]. La population de l'essai était cependant différente des populations habituelles des pays occidentaux avec un taux de cirrhose de moins de 50% et un taux d'hépatite virale B de 80%. Le taux de réponse était de 10,5% dans le groupe doxorubicine versus 20,9% dans le groupe PIAF ($p=0,058$) sans qu'il y ait de différence sur la survie globale (6,8 versus 8,7 mois). Les effets secondaires étaient significativement plus importants dans le groupe PIAF (neutropénie 82% versus 63%, thrombopénie 57% versus 24% et hypokaliémie 7% versus 0%). Les seuls facteurs pronostiques et prédictifs étaient des paramètres liés à la fonction hépatique (taux d'albumine, de bilirubine, score de Child-Pugh). On peut donc se poser la question de l'intérêt d'une stratification des futurs essais selon ces facteurs.

L'intérêt de l'oxaliplatine par rapport au cis-platine est l'absence de toxicité rénale et de nécessité d'hyper-hydratation pouvant entraîner une décompensation ascitique.

L'association gemcitabine et oxaliplatine est une association synergique in vitro. Une première étude a suggéré l'efficacité et la bonne tolérance de l'association de gemcitabine 1000mg/m² en perfusion de 100 minutes à J1 suivie d'oxaliplatine 100mg/m² en perfusion de 2 h à J2 tous les 14 jours. Une étude de phase II récemment publiée confirme ces données, avec un taux de réponse objective de 18%, une survie sans progression de 6,3

mois et une survie globale de 11,5 mois [3]. La toxicité de grade 3 ou 4 était principalement hématologique. A noter que le taux de réponse était significativement différent en fonction de l'étiologie de la cirrhose : 0% de réponse dans le groupe cirrhose alcoolique versus 29% pour les étiologies non alcooliques, ce qui permettrait pour la première fois d'identifier un sous-groupe de patients bénéficiant davantage de la chimiothérapie systémique. Ces résultats méritent toutefois confirmation.

L'essai FFCD 03-03 présenté à l'ASCO en 2005 [4] a étudié en phase II l'association capacitabine et oxaliplatine chez 50 patients. Malgré un taux de contrôle de la maladie de 72% et une survie globale de 9,3 mois, le taux de réponse n'était que de 10%.

Au total, les données de plusieurs grands essais récemment publiées permettent de confirmer que l'adriamycine ne peut plus être considérée comme un standard thérapeutique dans le traitement palliatif du CHC. Les résultats de l'association gemcitabine / oxaliplatine sont prometteurs, même si le bénéfice potentiel en terme de survie n'a pas été confirmé par une étude de phase III comparant cette chimiothérapie à des soins de confort. Les futurs essais consacrés à l'évaluation des cytotoxiques devront inclure un plus grand nombre de patients en distinguant ceux atteints ou non d'une cirrhose. Afin d'identifier les sous-groupes qui pourraient bénéficier d'une chimiothérapie systémique, une stratification en fonction de l'étiologie de l'hépatopathie d'une part, et de l'existence ou non d'une cirrhose sous-jacente d'autre part, sera nécessaire dans les futurs essais.

Thérapies ciblées

Depuis quelques années les thérapies ciblées sont à l'étude dans le traitement du CHC. On distinguera les inhibiteurs de l'EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique humain) et les anti-angiogéniques.

Les inhibiteurs de l'EGFR

Il existe une surexpression d'EGFR dans la majorité des CHC, et notamment dans les lésions pré-cancéreuses et les CHC peu différenciés. Le blocage d'EGFR entraîne la non-activation des kinases associées au récepteur, une inhibition de la croissance cellulaire, une induction de l'apoptose, une diminution des métallo-protéinases de la matrice extra-cellulaire et une diminution de la vascularisation. L'erlotinib (TARCEVA) a été testé à la dose de 150 mg par jour dans un essai de phase II ayant inclus 38 patients [5]. L'erlotinib est un inhibiteur spécifique du récepteur de la tyrosine kinase (EGFR/HER1) administré par voie orale. La moitié des patients avait déjà reçu un traitement antérieur. L'objectif principal était la survie sans progression à 6 mois qui était de 32%. Malgré une médiane de survie sans progression de 3,2 mois, la survie globale était de 13 mois. Le rash cutané, la diarrhée et l'asthénie constituaient les principaux effets secondaires. Le cetuximab est un anticorps monoclonal chimérique qui se lie spécifiquement au domaine extra-cellulaire de l'EGFR. Les résultats d'une étude de phase II présentés à l'ASCO 2006 incluant trente patients traités à la dose de 400mg/m² à J1 puis 250mg/m² chaque semaine sont décevants, car aucun cas de réponse objective n'a été observé, et seulement 17% de stabilisation à 6 semaines [6]. La survie sans récurrence n'était que de 41 jours et la survie globale de 5,2 mois. Les résultats de l'association Gemox-cetuximab ne suggèrent pas de gain d'efficacité par rapport au gemox seul [7].

Les antiangiogéniques

Le VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) semble jouer un rôle majeur dans l'angiogenèse tumorale du CHC qui est une tumeur le plus souvent hypervascularisée. A l'heure actuelle un seul essai de phase II testant l'efficacité le bevacizumab en monothérapie a été rapporté sous forme d'abstract [8]. La plupart des patients avait une maladie progressive avant traitement. Vingt-huit patients traités à la dose de 5mg/kg ou 10mg/kg tous les 14 jours ont été inclus. La tolérance du traitement était correcte en dehors de 3 cas d'hémorragie digestive haute (incluant un décès et un épisode de grade 3). Il semble que ces trois cas soient survenus chez des patients avec des varices oesophagiennes non préalablement traitées. Sur les 25 patients qui ont pu être évalués, il y avait 2 réponses partielles et 15 stabilisations soit un taux de contrôle de la maladie de 80%.

La survie sans progression était de 6,5 mois. Un deuxième essai de phase II monothérapie est en cours à l'Institut Gustave Roussy. Les résultats préliminaires sont comparables [9]. Une étude de phase II associant le bevacizumab au schéma GEMOX a été publiée en 2006 [10]. Sur un total de 30 patients évaluable, le taux de réponse objective était de 20% et le taux de stabilisation de 27%. Le taux de survie sans progression à 6 mois était de 48% et la survie globale de 9,6 mois. Le bevacizumab est donc un traitement prometteur et bien toléré à conditions d'évaluer au préalable l'existence et le grade des varices oesophagiennes en cas de cirrhose.

Le sorafenib est la molécule anti-angiogénique en développement la plus avancée. C'est un inhibiteur oral de plusieurs kinases bloquant la voie de signalisation Raf/MEK/ERK au niveau de la Raf-kinase, le VEGFR 2 et 3 et le PDGFR (récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes). Une étude multicentrique de phase II a inclus 137 patients dont 72% avec une cirrhose Child-Pugh A, traités à la dose de 400mg matin et soir [11]. L'objectif principal était le taux de réponse radiologique selon les critères RECIST qui était seulement de 8%. Une stabilisation de la maladie pendant au moins 16 semaines a été observée chez 36% des patients. La survie sans progression était de 5,5 mois et la survie globale de 9,2 mois. Les principaux effets secondaires rencontrés étaient cutanés et digestifs : syndrome main-pied (30% dont 5% de grade 3), rash cutané (17% dont 0,7% de grade 3), asthénie (30% dont 10% de grade 3), alopecie (10%) et diarrhée (43% dont 8% de grade 3). Le problème soulevé par les résultats de cette étude est celui du critère de jugement de l'efficacité des thérapies ciblées. En effet, les critères RECIST paraissent peu adaptés en ce qui concerne ce type de molécule davantage cytostatiques que cytotoxiques, qui peuvent provoquer des nécroses tumorales importantes sans diminution, voire même parfois une discrète augmentation du volume tumorale. De ce point de vue, la situation est comparable à celle de l'imatinib (GLIVEC) dans les GIST.

Un autre aspect important de cette étude est la recherche de facteur prédictif de réponse en fonction du mécanisme d'action du sorafenib et des caractéristiques de la tumeur : l'intensité de l'immunomarquage de p-ERK sur les biopsies de foie tumoral était corrélé de manière significative à une augmentation du taux de survie sans progression.

Cette étude a été rapidement suivie d'une étude de phase III versus placebo dans la même population. On sait depuis peu de temps que les résultats sont positifs en faveur du sorafenib qui apporte un bénéfice de survie de près de 3 mois [12]. Le sorafenib va donc devenir un traitement de référence en situation palliative.

Le sunitinib est un autre inhibiteur oral de plusieurs kinases: il inhibe les récepteurs du facteur de croissance plaquettaire (PDGFR alfa et PDGFRbêta), les récepteurs du VEGF (VEGFR1, VEGFR2 et VEGFR3) et le récepteur du facteur de cellule souche (KIT). Des résultats tout à fait encourageants en termes de nécrose tumorale et de survie sans progression d'une étude de phase II ont récemment été communiqués à l'ASCO 2007 [13].

Au total, l'ensemble de ces données récentes et préliminaires suggère l'efficacité de plusieurs thérapies ciblées dans le CHC, avec un profil de toxicité tout à fait favorable. Cette classe de médicaments pose le problème de l'évaluation de leur efficacité. A ce titre, les critères RECIST semblent peu adaptés, d'autant que les nodules de CHC sont souvent difficilement mesurables, surtout lorsqu'il s'agit de lésions infiltratives ou diffuses. Dans les différentes études, le pourcentage de réponse objective est très faible alors que le taux de réponse mineure ou de maladie stable est bien plus élevé. Dans le cas des anti-angiogéniques comme le sorafenib, un score évaluant le volume de la nécrose ainsi que la quantification de la vascularisation intratumorale permettrait probablement de mieux évaluer la réponse à ces traitements. Quoi qu'il en soit, les critères de jugement habituels des essais à venir devront donc être adaptés à ces nouvelles molécules.

Conclusion

Il n'existe actuellement aucune chimiothérapie cytotoxique standard dans le traitement palliatif du carcinome hépatocellulaire. Les essais doivent être poursuivis sur de grands effectifs de patients en stratifiant les résultats sur l'existence ou non d'une cirrhose d'une part, et sur la gravité et la cause de la cirrhose d'autre part, dans le but d'identifier quels sous-groupes de patients bénéficient de la chimiothérapie systémique. Un des schémas les plus prometteurs est probablement le GEMOX.

A court terme les thérapies ciblées vont probablement enrichir l'arsenal thérapeutique du CHC, avec le sorafenib comme premier standard en situation palliative. L'évaluation de ces nouvelles molécules vont nous amener à modifier les critères d'efficacité habituellement utilisés dans les essais de phase II. Dans le CHC, la tendance actuelle est de remplacer le taux de réponse objective selon les critères RECIST comme objectif principal par le taux de survie sans progression à 6 mois.

Un enjeu majeur est l'identification de facteurs prédictifs d'efficacité adaptés au mécanisme d'action du médicament et au comportement biologique de la tumeur, afin de sélectionner les patients qui bénéficient du traitement.

La prise en charge du CHC est donc en pleine évolution. Le but des futurs traitements systémiques sera non seulement d'augmenter la survie des patients ayant un CHC non accessibles à un traitement curatif, mais également d'améliorer l'efficacité des traitements loco-régionaux et de diminuer le taux de récurrence chez les malades opérés.

Références

1. Gish R, Porta C, Ruff P et al. Results of a phase III randomized controlled study comparing the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with nolatrexed or doxorubicin. *J Hepatol.* April 2006 (Vol. 44, Issue (Supplement 2), Page S13).
2. Winnie Yeo , Tony S. Mok , Benny Zee et al. A Randomized Phase III Study of Doxorubicin Versus Cisplatin/Interferon α -2b/Doxorubicin/Fluorouracil (PIAF) Combination chemotherapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Oct 19;97(20):1532-8.
3. Louafi S, Boige V, Ducreux M et al. Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase II study. *Cancer.* 2007 Mar 1;109(7):1384-1390.
4. Boige V, Raoul JL, Pignon JP et al. Preliminary results of capecitabine - oxaliplatin (XELOX) in hepatocellular carcinoma (HCC): A phase II trial of the Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD 2003-03 trial). *J Clin Oncol.* Vol 23, No 16S (June 1 Supplement), 2005: 4128.
5. Philip PA, Mahoney MR, Allmer C et al. Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Sep 20;23(27):6657-63.
6. Zhu AX, Blaszewski L, Enzinger PC et al. Phase II study of cetuximab in patients with unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006: 14096
7. Taieb J, Rosmorduc O, Tesmoingt C et al. Gemcitabine, oxaliplatine et cétuximab en traitement des carcinomes hépatocellulaires (CHC): résultats d'une étude de phase II, l'étude ERGO. *Gastroenterol Clin Biol.* Vol 31; Mars 2007 (hors série II) A265

8. Schwartz JD, Schwartz M, Lehrer D et al. Bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) for patients without metastasis and without invasion of the portal vein. J Clin Oncol. Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006: 4144
9. D. Malka, C. Dromain, F. Farace, et al. Bevacizumab in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): preliminary results of a phase II study with circulating endothelial cell (CEC) monitoring. J Clin Oncol 2007;25:215s (abstract 4570)
10. Zhu AA, Blaszkowsky L, Ryan D et al. Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2006;24:1898-1903
11. Ghassan K, Abou-Alfa, Schwartz L et al. Phase II Study of Sorafenib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. J Clin Oncol 2006;24:4293-4300.
12. Llovet J, Ricci S, Mazzafero V et al. Randomized phase III trial of sorafenib versus placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2007;25:962s (abstract LBA1)
13. Faivre S, Raymond E, Douillard JY et al. Assessment of safety and drug-induced tumor necrosis with sunitinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2007;25:149s (abstract 3546)