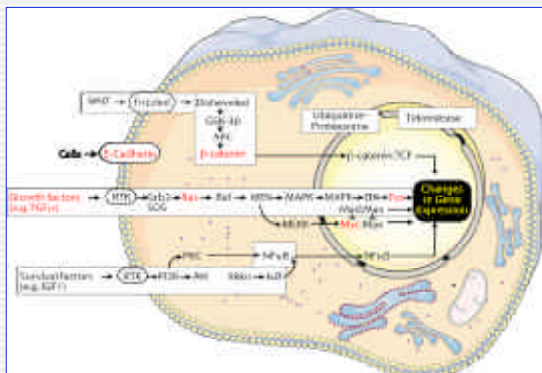


VERS LES THÉRAPIES MULTICIBLES DU CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE...

Docteur Olivier Rosmorduc
Service Gastro Entérologie Hépatologie
Hôpital Saint-Antoine
184 rue du Faubourg Saint Antoine
75571 Paris

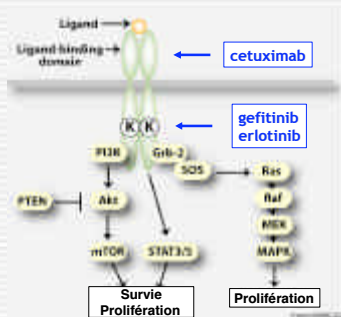
Voies de signalisation activées dans le CHC



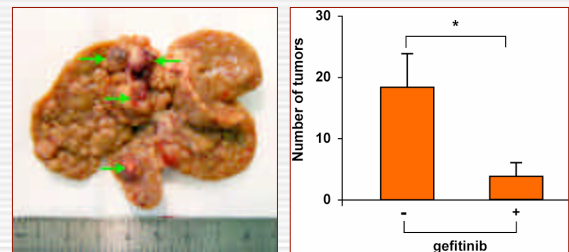
Activation fréquente de voies dépendantes des facteurs de croissance hépatocytaires

Axe IGFs	IGF-II	16 - 40 %
	IRS1 / IRS2	86 - 100 %
Axe TGF α	TGF α	80 %
	EGFR/Her1	70 %
	Her2/Her3	64 - 84 %
Axe Wnt	β -caténine	17 - 40 %
	FZD-7	90 %
Axe TGF β	T β R-I	80 %
	Smad7	60 %
Axe HGF	MET	20 - 48 %

Ciblage de la prolifération et de la survie dépendant de EGFR

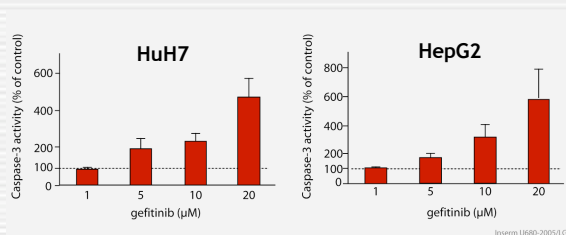


Effet du gefitinib sur le développement du carcinome hépatocellulaire chez le rat



Schiffer, Hepatology 2005

Apoptose induite par le gefitinib dans les lignées de carcinome hépatocellulaire



Höpfner J Hepatol, 2004

Etudes cliniques utilisant les anti-EGFR dans le traitement du CHC avancé

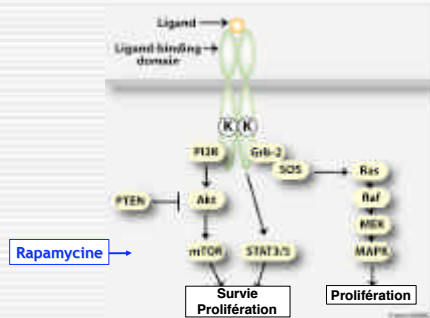
Study	Drug	n	Réponse (%)	Survie médiane (mois)
Philip, 2005	erlotinib	38	9	13
Thomas, 2005	erlotinib	25	0	6,2
Zhu, 2006	cetuximab	30	0	2
Louafi, ASCO 2007	gemcitabine oxaliplatine cetuximab	45	24	9,2

Mécanismes potentiels de résistance aux inhibiteurs de R-EGF dans le CHC

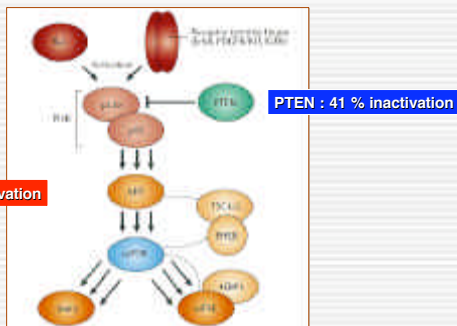
- Pas de mutations activatrices de EGFR au niveau du site tyrosine kinase (exons 18-21)
- Rares mutations de K-Ras
- Hyperphosphorylation de Akt
- Surexpression de partenaires de EGFR (HER2, HER3...)
- Activation d'autres voies dépendantes de récepteurs de facteurs de croissance (IGF2/IGF-R1...)?

Lee, *Pharmacogenet Genomics* 2006
 Su, *Cancer Letters* 2005
 Desbois-Mouthon, *Int J Cancer*, 2006
 El-Serag, *Gastroenterology* 2007

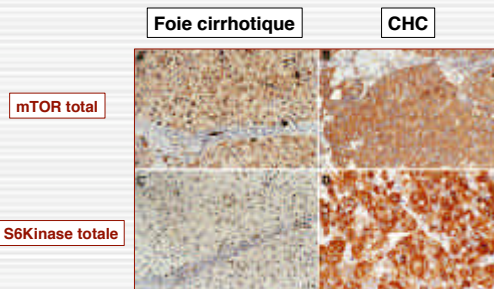
Ciblage des voies de signalisation en aval de récepteurs de facteurs de croissance



Activation de la voie de prolifération dépendante de PI3K, AKT et mTOR dans le CHC

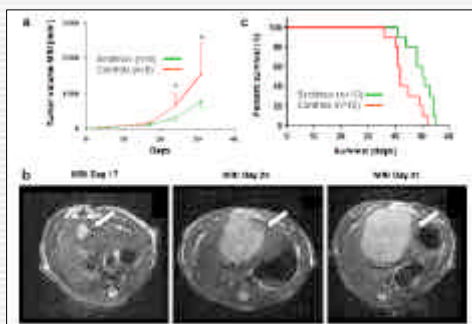


Expression de mTOR et S6K dans le carcinome hépatocellulaire



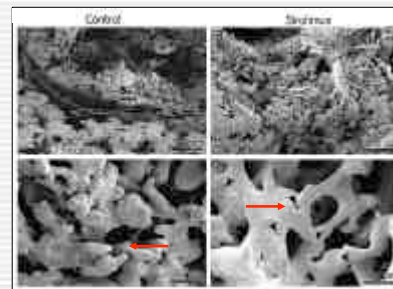
Sahin, *Clin Cancer Res* 2004

Effet antitumoral et sur la survie du sirolimus dans un modèle expérimental de CHC



Semela, *J Hepatol* 2007

Altération de l'angiogénèse tumorale par le sirolimus

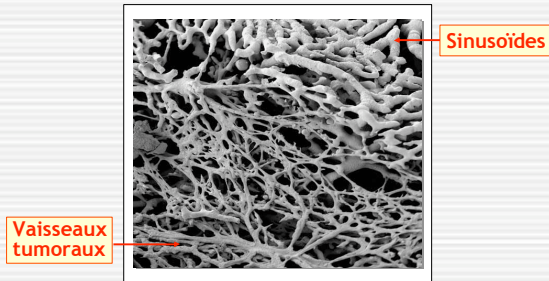


Angiogénèse par bourgeonnement

Angiogénèse par intussusception

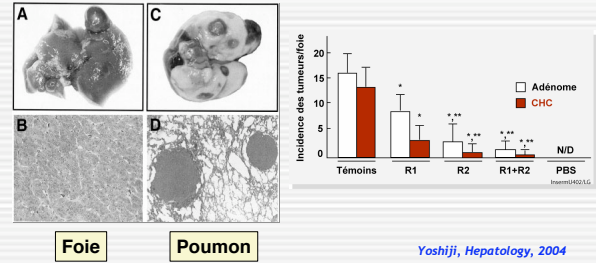
Semela, *J Hepatol* 2007

Ciblage de l'angiogénèse du carcinome hépatocellulaire

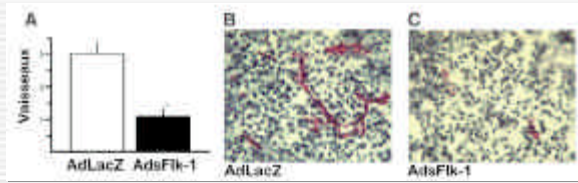


Semela J Hepatol, 2004

Effet des anticorps anti-récepteurs du VEGF sur le développement du CHC induit par le DEN



Densité vasculaire tumorale du CHC par un dominant négatif du récepteur FLK-1

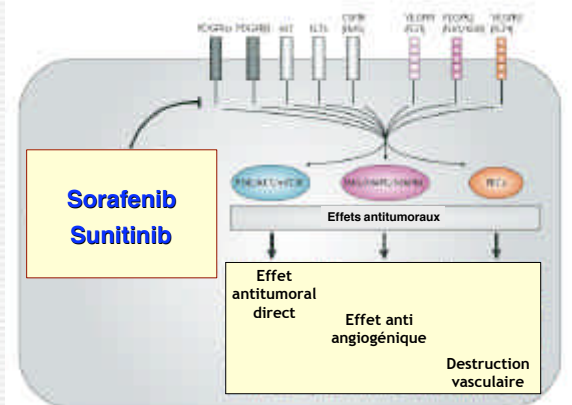


Raskopf, Hepatology 2005

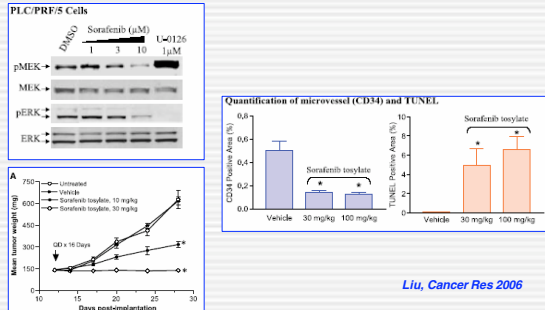
Études cliniques utilisant des anti-VEGF dans le traitement du CHC avancé

	n	Réponse (%)	Survie médiane (mois)
Zhu, 2006 gemcitabine oxaliplatine bevacizumab	33	5,3	9,6
Schwartz, 2006 bevacizumab	24	6,4	NR
Malka, ASCO 2007 bevacizumab	30	12,5	NR

Thérapies multicibles dans le carcinome hépatocellulaire



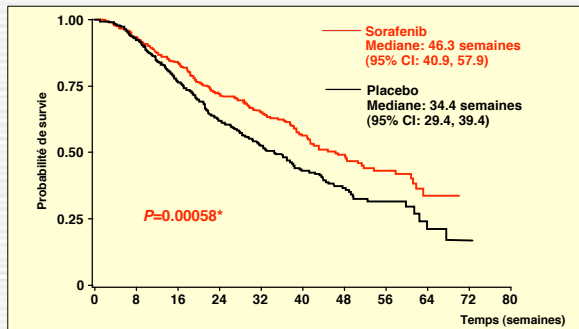
Le sorafenib inhibe la voie de signalisation RAF/MEK/ERK, l'angiogenèse et la croissance du carcinome hépatocellulaire



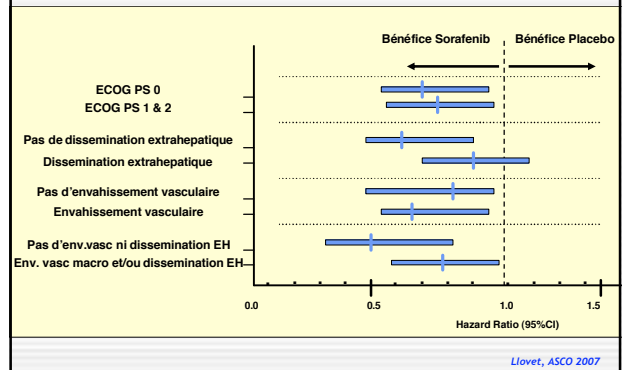
Études cliniques des inhibiteurs multicycliques dans le traitement du CHC avancé

	n	Réponse (%)	Stabilité (%)	Survie médiane (m)
Llovet, ASCO 2007	602	2,3	71	10,7
Strumberg, JCO 2006	9	11	33	-
Abou-Alfa, JCO 2006	137	8	49	9,2
Faivre, ASCO 2007	37	2,7	35	-

Essai SHARP Survie Globale (intention de traiter)



Essai SHARP Analyse de Survie par sous groupe



Place du Sorafenib dans le traitement du CHC en 2007

- En première intention:
 - Monothérapie
 - Etat général conservé (OMS 0 à 2) et Child A
 - CHC inaccessible à un autre traitement et en particulier à une chimioembolisation
 - Absence de contre-indication (en particulier vasculaire)
 - insuffisance coronarienne, insuffisance cardiaque, HTA
 - hémorragie digestive récente (< 1 mois)
 - thrombopénie < 60000
- En cas de récurrence ou après échec des autres traitements (dans les mêmes conditions)

