

**PRISE EN CHARGE DU CARCINOME HEPATOCELLULAIRE A
L'HEURE DU SORAFENIB**

**HEPATOCELLULAR CARCINOMA MANAGEMENT AT THE ERA OF
SORAFENIB**

Olivier ROSMORDUC

Hôpital Saint-Antoine - Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie - Hépatologie et INSERM

UMR S893 – Téléphone : 0149282382 ou 2463 – Télécopie : 0149282107

TABLE DES MATIERES

Observation

Surveillance des malades

Imagerie des carcinomes hépatocellulaires

Stratégies thérapeutiques

Chimioembolisation

Sorafenib

Effets secondaires du sorafenib

RÉFÉRENCES

CONTENTS

Observation

Monitoring of patients

Hepatocellular carcinoma imaging

Strategies for treatment

Chemoembolization

Sorafenib

Sorafenib side-effects

REFERENCES

Observation

Un homme de 65 ans atteint de cirrhose alcoolique était vu en consultation à la suite de la découverte d'un nodule lors d'une échographie hépatique. Dans les antécédents, on notait une hypertension artérielle traitée par amlodipine (Amlor®) et un diabète non insulino-dépendant traité par régime seul. La consommation d'alcool était de 50 g par jour et celle de tabac de 2 paquets par jour (75 paquets-année). La maladie hépatique avait été mise en évidence 3 ans auparavant devant des anomalies des tests hépatiques en médecine du travail. A l'époque, l'échographie avait montré une dysmorphie hépatique sans ascite ni anomalie focale hépatique, la fibroscopie avait montré des varices de grade 1 et la biopsie hépatique avait montré des stigmates d'hépatite alcoolique sur un foie cirrhotique. L'évolution avait été favorable et il avait ensuite bénéficié d'une surveillance apparemment annuelle par un examen clinique, une échographie abdominale et un dosage des transaminases.

Une échographie effectuée deux mois avant votre consultation montrait pour la première fois un nodule hypoéchogène de 30 mm du segment II-III. Le patient était asymptomatique mais non sevré et l'examen clinique montrait une hépatomégalie dure et une splénomégalie, sans ascite ni encéphalopathie et 5 angiomes stellaires sur le thorax. Les résultats biologiques étaient les suivants : hémoglobine 11,5 g/dL, 4300 leucocytes/mm³, 89 000 plaquettes/mm³, taux de prothrombine : 55 %, albumine 32 g/L, bilirubine 29 µmoles/L, aspartate aminotransférase (ASAT) à 2 fois la limite supérieure de la normale (2N), alanine aminotransférase (ALAT) N, gamma glutamyltransférase (GGT) 4N, phosphatases alcalines (PAL) N, alpha-foetoprotéine (AFP) 132 ng/mL. L'échographie confirmait le nodule de 35 mm du foie gauche avec une atrophie majeure du foie droit, sans ascite, mais avec des dérivations porto-systémiques et un tronc porte perméable mais élargi.

Surveillance des malades

Question 1 : La surveillance clinique, biologique et morphologique de ce patient depuis 3 ans vous paraît-elle satisfaisante ? Auriez-vous fait une autre proposition ?

La surveillance par échographie tous les 6 mois est recommandée pour tous les patients cirrhotiques et certains groupes à haut risque [1]. L'utilisation de l'échographie de contraste n'a pas d'intérêt pour le dépistage du carcinome hépatocellulaire (CHC) en raison du temps de passage très bref de l'agent de contraste ne permettant pas l'exploration de l'ensemble du parenchyme hépatique [2]. Une seule étude randomisée a évalué l'intérêt du dépistage et a montré un bénéfice en terme de prise en charge curative [3]. Ce résultat est en accord avec les résultats des études rétrospectives européennes [4,5]. Plus récemment, une étude française prospective a comparé un dépistage tous les 3 *versus* 6 mois et montré qu'un dépistage tous les 3 mois permettait la mise en évidence d'un plus grand nombre de nodules hépatiques. Cependant ces nodules étaient difficiles à caractériser en raison de leur taille le plus souvent infra-centimétrique et leur dépistage ne permettait finalement pas une prise en charge thérapeutique curative plus précoce. L'intérêt du dosage d'AFP pour le dépistage est actuellement remis en question en raison de sa faible sensibilité. Enfin, l'intérêt d'autres marqueurs sériques (DCP, AFP-L3) n'a pas encore été validé pour améliorer le dépistage précoce du CHC [6,7].

Imagerie des carcinomes hépatocellulaires

Question 2 : quel examen d'imagerie vous paraît utile à ce stade ? Sur quels arguments apportés par cet examen allez-vous pouvoir affirmer le diagnostic sans nécessité de recours à la biopsie ?

L'apparition d'un nodule hépatique hypo-échogène chez un patient cirrhotique est suspecte de CHC. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) et/ou le scanner hélicoïdal hépatiques sont

les examens de choix pour la caractérisation de ce nodule. L'échographie de contraste tend à être maintenant considérée comme un examen d'imagerie validé dans ce contexte [2, 8]. Des critères non-invasifs diagnostiques basés sur la cinétique de prise de contraste par la tumeur ont été proposés par l'European Association for the Study of the Liver (EASL) et l'American Association for the Study of the Liver Diseases (AASLD). Une prise de contraste au temps artériel et un lavage au temps tardif sont les deux critères diagnostiques obligatoires [1]. Lorsque la tumeur mesure plus de 20 mm, un seul examen d'imagerie est suffisant alors que deux examens sont nécessaire pour des tumeurs entre 10 et 20 mm. Parmi ces nodules dépistés de moins de 10-20 mm, 71 % sont des CHC, 34 % sont hypovasculaires et finalement 17 % des CHC de cette taille sont hypovasculaires [9]. Les lésions inférieures à 10 mm ne peuvent pas être caractérisées avec certitude et doivent être réévaluées à 3 mois. Ces critères diagnostiques d'imagerie ont été récemment validés par une étude prospective montrant qu'ils avaient une spécificité de 100 % mais une sensibilité d'environ 30 % [8]. L'existence d'une capsule mieux visible au temps portal autour du nodule est aussi un argument en faveur de la malignité mais n'est pas constant. En l'absence de critères formels, une biopsie du foie tumoral (et du foie non tumoral) doit se discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Cependant, le risque de faux-négatifs pour des tumeurs de petite taille est élevé (30 %) et le risque d'essaimage (environ 1,5 %) pourrait contre-indiquer pour certains ce geste avant résection ou transplantation. Le diagnostic peut aussi être affirmé s'il existe un rehaussement artériel associé à un taux d'AFP supérieur à 200 ng/mL. A noter que la biopsie reste recommandée si le nodule est apparu dans un foie non cirrhotique. L'apport de marqueurs tissulaires récemment identifiés par DNA-microarrays ou RT-PCR tissulaires (en particulier HSP70, Glypican-3 ou survivin) devrait pouvoir aider au diagnostic mais doit être validé [10,11].

Suite de l'observation

Le patient est classé Child B8. Il existe des varices oesophagiennes de grade 2 sans signe rouge justifiant un traitement prophylactique primaire par bêta-bloquants. Le bilan d'extension par scanner hélicoïdal ne montre pas d'autre localisation tumorale hépatique ou pulmonaire. Par contre, le bilan ORL montre un carcinome épidermoïde de l'amygdale gauche à priori accessible à un traitement local.

Stratégies thérapeutiques

Question 3 : Comment guider votre stratégie thérapeutique ?

Dans la plupart des cancers, le pronostic est seulement parallèle au stade tumoral au moment du diagnostic. Dans le cas du CHC, la majorité des patients présente aussi une cirrhose et le pronostic dépend non seulement du stade tumoral mais aussi du degré d'insuffisance hépatique. Les classifications qui ne prennent en compte qu'un élément (stade de la tumeur ou fonction hépatique) sont incomplètes pour l'évaluation du pronostic chez ces patients. C'est le cas de la classification TNM, largement utilisée pour tous les autres cancers, mais qui ne prend en compte que le stade tumoral et pour le score de Child-Pugh ou le score MELD qui, à l'inverse, ne prennent pas en considération le stade tumoral. La classification proposée par Okuda, utilisée pendant très longtemps, est maintenant remplacée par des classifications plus récentes développées aux Etats Unis, en Espagne, en France, en Australie, en Italie ou au Japon, qui combinent des variables de la fonction hépatique et des paramètres du stade tumoral. Bien que les classifications espagnole (BCLC) et italienne (CLIP) aient été validées par d'autres équipes, seule la classification BCLC permet de relier le stade de la maladie à une indication thérapeutique en principe optimale [12,13]. Le stade 0 concerne les CHC très précoces (< 2 cm) très bien différenciés, sans aucune extension vasculaire ou nodule satellite. Leur diagnostic n'est souvent possible qu'après résection chez les patients cirrhotiques ayant une fonction hépatique conservée (Child-Pugh A). Ces patients sont les meilleurs candidats pour un traitement curatif,

puisque au Japon la survie est de 89 % à 5 ans après résection, 71 % après destruction percutanée et la récurrence de 8 % à 3 ans. Le stade A (CHC précoce) correspond globalement aux critères dits « de Milan » (un nodule de moins de 5 cm ou 2-3 nodules de moins de 3 cm) chez les patients avec une fonction hépatique préservée (Child Pugh A ou B) [14]. Ces patients sont aussi candidats à un traitement curatif. La survie à 5 ans est de l'ordre de 50 à 75 %. Le stade B (CHC intermédiaire) concerne les tumeurs volumineuses ou multifocales chez les patients Child-Pugh A ou B non symptomatiques, sans invasion vasculaire macroscopique ou essaimage extra-hépatique. Lorsqu'ils ne peuvent pas avoir de chimio-embolisation, la médiane de survie est de 16 mois. Le stade C (CHC avancé) fait référence aux patients avec signes cliniques liés à la maladie tumorale et/ou à la présence d'une invasion vasculaire et/ou une localisation extra-hépatique. La survie médiane est de 6 à 7 mois. Récemment, les thérapies ciblées ont montré leur intérêt dans ce groupe de patients. Enfin, le stade D (CHC terminal) est caractérisé par un important volume tumoral, une altération de l'état général et/ou une altération majeure de la fonction hépatique (Child-Pugh C). L'espérance de vie médiane de ces patients est d'environ 3 mois et le traitement est en principe uniquement symptomatique. Les patients (avec CHC) classés Child-Pugh C mais non éligibles pour la transplantation entrent dans cette catégorie.

Dans le cas clinique présent, il s'agit d'un stade A (BCLC) et la transplantation a été discutée en priorité mais n'a pas été retenue en raison de l'absence de sevrage et de la lésion néoplasique ORL évolutive. La fonction hépatocellulaire altérée et la présence d'une hypertension portale ont fait récuser le patient pour une résection et le choix s'est porté vers une destruction percutanée par injection d'alcool absolu (PEI), injection d'acide acétique à 50 % (PAI) ou radiofréquence (RF). Celle-ci permet une destruction complète dans 80 % des cas pour des tumeurs inférieures à 30 mm et 50 % des cas si la tumeur mesure 30 à 50 mm, suggérant que ce traitement pourrait être aussi efficace que la résection pour des lésions < 30 mm comme le montre la seule étude randomisée disponible [15,16]. La survie pour la PEI ou la RF atteint 40 à 70 % à 5 ans [17].

Plusieurs études randomisées ont comparé PEI (ou PAI) et RF. Alors qu'un avantage en terme de survie a été observé dans les études asiatiques, celui-ci n'a pas été confirmé dans les études européennes [18-21]. Le bénéfice en faveur de la RF ne serait montré que pour les lésions de plus de 20 mm et serait lié à un meilleur contrôle local de la tumeur, hypothèse sous-tendue par la différence de récurrence locale (2-18 % vs 11-45 % à 2 ans) malgré un plus faible nombre de séances [19,20]. Malheureusement, les récurrences après destruction percutanée restent fréquentes mais les facteurs pronostiques ont été moins bien étudiés que pour la résection (AFP > 200 ng/mL, taille, caractère multifocal) mais sont probablement en grande partie communs (invasion vasculaire macro ou microscopique, faible différenciation ou activité de la maladie hépatique sous-jacente) [22]. L'intérêt d'un traitement adjuvant a aussi été moins bien étudié après traitement percutané que pour la résection pour laquelle seuls l'immunothérapie passive, le lipiodol radioactif (Lipiodol) et l'acide polyphosphorique ont montré un bénéfice en termes de récurrence [23-26]. Pour les traitements percutanés, les résultats intéressants obtenus avec l'interféron proviennent essentiellement d'études asiatiques et doivent être confirmés dans d'autres populations. Deux études randomisées multicentriques de traitement adjuvant sont actuellement ouvertes en France (après résection ou destruction percutanée) : un traitement par injection intra-artérielle hépatique de lipiodol radioactif (Lipiodol) versus surveillance (promoteur ANRS, investigateur principal O. Rosmorduc) et un traitement comparant une chimiothérapie intra-artérielle versus une chimiothérapie systémique versus surveillance (GEMOXIAL, promoteur PHRC, investigateur principal J. Taïeb). Une étude multicentrique internationale de traitement adjuvant devrait être ouverte d'ici la fin 2008 avec promotion industrielle : sorafenib versus surveillance (Etude STORM, promoteur Bayer Schering Pharma).

Suite de l'observation

Le patient a refusé l'inclusion dans un des protocoles de traitement adjuvant. Il a interrompu sa consommation d'alcool et de tabac depuis son hospitalisation mais il a été perdu de vue depuis un an. Il est asymptomatique, l'examen clinique est sans particularité en dehors de l'hépatomégalie connue et les tests hépatiques se sont améliorés permettant de classer le patient Child A6. Le scanner actuel montre 5 nodules hépatiques de topographie diffuse et de 15 à 42 mm. Le traitement par propranolol a été spontanément interrompu par le patient après quelques semaines et la fibroscopie actuelle montre des varices de grade 2 avec signes rouges justifiant, en raison de la mauvaise observance, un traitement prophylactique par ligature.

Chimioembolisation

Question 4 : Devant ce CHC multifocal, le médecin traitant vous l'adresse pour éventuelle. Le patient a été informé des effets secondaires et a donné son accord pour ce traitement malgré son caractère palliatif. Que répondez-vous au patient ?

La chimio-embolisation (CE) est le traitement de choix chez ce patient en récurrence multifocale avec une fonction hépatique conservée (stade B). Les résultats montrent une réponse partielle chez 15 à 55 % des patients et permet de retarder la progression tumorale et l'invasion vasculaire. Une revue systématique avec méta-analyse des études randomisées incluant un total de 516 patients comparant chimio-embolisation/embolisation vs traitement symptomatique a montré un bénéfice en terme de survie avec une survie médiane qui passe de 16 à 20 mois [27]. Une étude française récente a de nouveau suggéré que la CE n'apportait aucun bénéfice chez les patients atteints de cirrhose alcoolique suggérant que le stade de la maladie sous-jacente (score de Child-Pugh) et probablement son facteur étiologique (alcool vs virus) pouvaient jouer un rôle dans la tolérance et l'efficacité de ce traitement [28,29]. Une enquête française a parallèlement mis en évidence la grande hétérogénéité des indications et pratiques de la CE d'un centre à l'autre, pouvant expliquer en partie la divergence des

résultats. Par exemple, il n'y a actuellement pas d'argument pour utiliser la doxorubicine plutôt que le cisplatine, et les résultats concernant l'embolisation seule sont contradictoires. Pour ces raisons, de nouvelles méthodes de CE ont été proposées pour améliorer la reproductibilité de la méthode et ses résultats. L'utilisation de microsphères chargées en doxorubicine (par exemple les DC Bead ® de Biocompatibles) permet une ischémie tumorale plus importante (et surtout plus reproductible) que la CE lipiodolée classique et une libération locale prolongée de la drogue cytolytique avec un passage systémique réduit. Un essai de phase I/II a montré un taux de réponse de 50 % et un passage systémique faible de la drogue. Ce résultat a été confirmé par un essai de phase II incluant 27 patients Child-Pugh A [30,31]. Les résultats de la phase III internationale (Precision V) comparant CE classique vs l'utilisation de microbilles chargées de doxorubicine sont attendus pour la fin de l'année 2008. Une autre méthode a été proposée : l'utilisation de microsphères radioactives contenant de l'Yttrium ⁹⁰ (Teraspheres®). Un essai de phase II a inclus 108 patients dont 30 % avec thrombose portale. Le taux de réponse a été de 42 % avec une tolérance médiocre chez les patients cirrhotiques ou ayant une thrombose portale [32]. A ce jour, il n'y a pas d'étude randomisée montrant un bénéfice de la chimiothérapie intra-artérielle dans cette indication. Enfin, une étude multicentrique internationale combinant le sorafenib avec la CE et utilisant les billes chargées à la doxorubicine devrait débuter courant 2009 pour essayer d'améliorer les résultats de la CE en termes de survie.

Sorafenib

Question 5 : 15 jours plus tard, l'échographie pré-CE montre une thrombose portale tronculaire tumorale. Quel traitement préconisez-vous ?

Le patient évolue donc vers le stade C (BCLC) mais reste éligible pour un traitement systémique. A ce jour, aucune chimiothérapie cytotoxique n'a fait la preuve de son efficacité

en termes de survie (9 études randomisées ont été publiées), en raison probablement de la chimio-résistance naturelle du carcinome hépatocellulaire et de la toxicité (hématologique, sepsis ou défaillance cardiaque) en partie liée à l'hépatopathie chronique sous-jacente. Les molécules les plus actives sont la doxorubicine, le cisplatine et le schéma PIAF/cisplatine-doxorubicine-interféron-5 fluoro-uracile (5FU) montrant une réponse de 10 à 20 % avec une survie de 7 à 9 mois. Les études de phase III utilisant l'interféron, l'octréotide ou le séocalcitol ont été négatives. Parmi les études de polychimiothérapie de phase 2 rapportées plus récemment, le FOLFOX, l'association capécitabine-oxaliplatine ou le GEMOX semblent mieux tolérées avec une relative efficacité (contrôle de la maladie 76 %, survie sans progression de 6,3 mois, survie globale de 11,5 mois pour le GEMOX). En outre, les résultats pourraient dépendre de l'étiologie de la cirrhose.

Les premières molécules ciblant spécifiquement les voies dépendantes des facteurs de croissance ont été les inhibiteurs des récepteurs à l'EGF (EGFR) tel que le gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), l'erlotinib (TARCEVA®, Roche) ou le cetuximab (ERBITUX®, Merck). Cependant, les résultats des études de phase II utilisant ces inhibiteurs en monothérapie présentés le plus souvent sous forme d'abstracts ont été décevants avec des réponses marginales (0 à 9 %) et des survies ne dépassant pas un an suggérant le développement rapide de mécanismes de résistance en monothérapie [33]. En association avec une chimiothérapie conventionnelle cytotoxique (cetuximab-GEMOX), les résultats semblaient assez comparables à ceux de la chimiothérapie conventionnelle (contrôle de la maladie 60 %, survie globale de 9,5 mois et survie sans progression de 4,7 mois) avec une toxicité essentiellement neurologique (21 %) [34].

Les inhibiteurs du VEGF (AVASTIN®, Roche) ont été parallèlement évalués dans le CHC avancé avec un rationnel pré-clinique relativement solide. Le médicament anti-angiogénique de référence est actuellement le bevacizumab (AVASTIN®, Roche) qui a été

testé dans trois essais de phase II comportant une trentaine de malades atteints de CHC avancé. Le premier d'entre eux comportait un traitement à la dose de 5 ou 10 mg/kg tous les 14 jours avec deux réponses partielles et 15 stabilisations sur 28 malades [35]. La survie sans progression était de 6,5 mois. Plus récemment, une étude utilisant le bevacizumab en monothérapie a montré un taux de réponse de 12,5 %, relativement comparable aux études antérieures. Les réponses observées dans ces études ont finalement été modestes en monothérapie confirmant que le ciblage d'une seule voie de signalisation (y compris antiangiogénique) ne permet pas un contrôle suffisant de la maladie tumorale. Cette constatation a justifié l'association du bevacizumab au schéma GEMOX permettant d'obtenir une réponse objective un peu meilleure (20 %), une stabilisation tumorale chez 27 % des patients, une survie globale de 9,6 mois et une survie sans progression à 6 mois de 48 % [36] ou à l'erlotinib (150 mg/j) montrant un contrôle de la maladie dans plus de 50 % des cas pendant plus de 4 mois.

L'évolution la plus intéressante a été la mise à disposition de véritables thérapies « multi-cibles » dans le CHC telles que le sorafenib (NEXAVAR®, Bayer) et peut-être le sunatinib (SUTENT®, Pfizer). Ces molécules sont en effet capables d'inhiber simultanément plusieurs récepteurs aux facteurs de croissance hépatocytaires (PDGF-R, Kit, VEGF-R1, -R2 et -R3) et/ou des étapes spécifiques de certaines voies de transduction dépendantes de ces récepteurs (kinase Raf pour le sorafenib) et d'induire théoriquement un puissant effet anti-tumoral direct, un effet anti-angiogénique et une destruction vasculaire. Dans une étude de phase II multicentrique, le sorafenib a permis d'obtenir à la dose de 800 mg/j chez les patients cirrhotiques (72 % au stade Child-Pugh A) un taux de réponse de 8 % et une stabilisation de la maladie pendant au moins 16 semaines chez 1/3 des patients [37]. La survie sans progression a été de 5,5 mois et la survie globale de 9,2 mois. Le sunatinib, qui a quasiment le même spectre d'inhibition, a été testé plus récemment à la dose de 50 mg/j et les résultats

montrent un taux de réponse (RECIST) de 2,7 %, une stabilité tumorale chez 35 % et une nécrose tumorale d'au moins 50 % chez 46 % des patients avec une toxicité majorée à cause de la maladie hépatique sous-jacente. L'étude SHARP a confirmé l'intérêt de ce type d'approche dans le CHC [38]. Il s'agit d'une étude multicentrique de phase III qui a randomisé 602 patients entre un bras placebo et un bras sorafenib (800 mg/j) jusqu'à progression ou survenue d'un effet indésirable grave. Contrairement à l'étude de phase II, les patients avaient une cirrhose liée à différentes étiologies (virale C dans 30 % des cas, virale B dans 20 % des cas et alcoolique dans 26 % des cas) et étaient quasiment tous au stade Child-Pugh A (95 et 98 % dans chacun des bras). Dans 2/3 des cas, les tumeurs étaient évoluées (extension extra-hépatique et/ou invasion vasculaire). L'étude a été prématurément interrompue en raison d'un avantage en termes de survie dans le bras sorafenib après 321 évènements (décès). Les résultats ont montré une médiane de survie dans le groupe sorafenib de 10,7 mois et de 7,9 mois dans le groupe placebo (odds-ratio : 0,69 ; IC 95 % : 0,55-0,88 ; $p = 0,00058$) soit une augmentation de 44 % en terme de survie globale. Un bénéfice parallèle a été observé sur la courbe de temps à progression (5,5 mois dans le groupe sorafenib et 2,8 mois dans le groupe placebo ($p = 0,000007$) soit à nouveau un allongement de 73 % du temps jusqu'à progression. Un résultat équivalent a été observé en 2008 dans l'étude asiatique multicentrique internationale utilisant la même posologie mais chez des patients plus souvent non cirrhotiques mais avec une tumeur plus avancée. Ces résultats ont permis l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché européenne pour ce produit qui est devenu le traitement de référence du CHC non résecable et non chimio-embolisable.

Des résultats concernant la tolérance chez des patients avec une fonction hépatocellulaire altérée n'ont été rapportés que sous forme d'abstracts. Cette série comprenant 22 patients Child A, 14 patients Child B et 9 patients Child C (en BCLC : 3 stade B, 28 stade C et 14 stade D) montre les résultats suivants sur 38 patients évaluable : survie globale de 7,9 mois

mais survie globale de 6,5 mois pour les patients Child B et 1,6 mois pour les patients Child C. La tolérance a été rapportée comme similaire à celle observée dans la phase III (SHARP) mais le détail montre en fait un doublement de l'incidence des hyper-bilirubinémies et des décompensations de la maladie hépatique sous-jacente (ascite ou encéphalopathie) et une possible augmentation des hémorragies digestives, probablement en raison du nombre important de thromboses portales (82 % dans les deux groupes) chez les patients Child B (ou D du BCLC) par rapport aux Child A. Ces résultats suggèrent que le bénéfice du traitement est très incertain pour les patients Child B et inexistant pour les patients Child C. Le sorafenib n'est donc actuellement pas recommandé dans ces deux groupes de patients comme l'indiquent les recommandations AFEF-ProDIGE 2008 [39].

En accord avec ces recommandations (patients PS \leq 2, Child-Pugh A, absence de contre-indication cardiovasculaire), le traitement proposé dans le présent cas clinique est le sorafenib (Nexavar®) en monothérapie à la posologie de 800 mg/j en 2 prises. En raison du risque hémorragique potentiel chez ce patient, un traitement prophylactique par ligature est proposé même si ce risque semble (sur les données disponibles de l'étude SHARP) moins important que pour d'autres traitements anti-angiogéniques. D'autre part, un traitement préventif du syndrome main-pied est systématiquement proposé en raison de la gêne fonctionnelle majeure qu'il peut provoquer (crème hydratante quotidienne et éventuellement semelles en mousse). Le patient est revu après deux semaines puis tous les mois avec un bilan biologique simple (Numération Formule Sanguine-plaquettes, tests hépatiques, taux de prothrombine, bilirubine, albumine et AFP) pour évaluer la tolérance. Une évaluation morphologique peut être proposée à 3 mois par scanner pour évaluer l'absence de progression plutôt qu'une réponse tumorale finalement peu fréquente (2 à 3 % des cas).

Les facteurs prédictifs de sensibilité au traitement par sorafenib (et aux autres thérapies ciblées) sont encore mal connus mais de nombreuses études moléculaires devraient

rapidement permettre d'identifier les principales altérations moléculaires afin de proposer les combinaisons de traitements les mieux adaptées à chaque profil tumoral [40-42]. Ainsi, dans les prochains mois, une étude de phase III comparant le sorafenib à l'association sorafenib-erlotinib (Promoteur Bayer Schering Pharma) devrait débiter pour essayer d'améliorer encore le bénéfice du sorafenib en termes de survie. Parallèlement, une étude de phase III comparant le sunitinib vs le sorafenib (Promoteur Pfizer) et une étude de phase II utilisant l'association sorafenib-inhibiteur du récepteur des IGFs (Promoteur Sanofi-Aventis) seront aussi mises en place d'ici la fin 2008.

Effets secondaires du sorafenib

Question 6 : Le patient présente un effet secondaire cutané de grade 3 (syndrome mains-pied avec gêne fonctionnelle majeure). Quelle est votre proposition ?

Il est nécessaire d'interrompre le traitement pendant 7 à 15 jours jusqu'à disparition de l'effet secondaire cutané puis de le reprendre à demi-dose pendant 15 jours à un mois puis dose pleine en l'absence de récurrence. La réapparition d'un effet secondaire grave justifie un arrêt définitif du sorafenib.

Dans l'ensemble, les traitements principalement anti-angiogéniques semblent bien tolérés. Quelques rares cas d'hémorragie digestive ont été observés chez les patients sous bevacizumab n'ayant pas eu une éradication suffisante des varices œsophagiennes, et le traitement par sorafenib s'est accompagné d'effets secondaires essentiellement digestifs et cutanés : diarrhée 39 % (dont 8 % de grade III), anorexie 14 %, nausées 11 %, syndrome mains-pieds 21 % (dont 8 % de grade III), alopecie 14 %. Il n'a pas été observé de dégradation de la fonction hépatique ou d'hémorragie digestive en excès dans le groupe traité par rapport au groupe placebo dans cette étude. Le traitement par sunitinib a été un peu moins bien toléré en raison probablement d'une posologie inadaptée (50 mg/j) à la maladie

hépatique sous-jacente (10 % mortalité). Une étude de phase II présentée uniquement sous forme d'abstract a évalué le sunitinib à la dose de 37,5 mg/j chez 34 patients. La tolérance a été meilleure (toxicité de grade 3/4 : cytolyse ASAT 18 % - ALAT 9 % ; leucopénie ou thrombopénie 12 % chacune ; rash et syndrome mains-pieds 6 % chacun) avec une efficacité proche de celle du sorafenib (survie globale de 10 mois et survie sans progression de 4 mois, réponse partielle dans 4 % des cas et stabilisation dans 39 % des cas).

En dehors des effets secondaires sévères et de la dégradation de l'état général sous traitement, les critères d'arrêt du médicament ne sont pas parfaitement établis. En l'état actuel des connaissances, en cas de progression tumorale asymptomatique, le traitement peut être poursuivi si on considère qu'il s'accompagne d'un bénéfice clinique ou, alternativement, le patient peut être inclus en fonction du terrain, de son état général ($PS \leq 2$) et du score de Child-Pugh (uniquement A), dans un des protocoles de seconde ligne (dérivé de l'acide rétinoïque, inhibiteur du récepteur des IGFs ou dérivés de la rapamycine) mis en place entre l'automne 2008 et le début de l'année 2009. A défaut, le patient peut bénéficier d'une chimiothérapie systémique de type gemcitabine-oxaliplatine (GEMOX) ou 5FU-oxaliplatine (FOLFOX) en raison de leur tolérance acceptable.

Références

- [1] Bruix J, Sherman M: Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-36.
- [2] Lencioni R, Piscaglia F, Bolondi L. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2008;48:848-57.
- [3] Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417-22.
- [4] Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001;48:251-9.
- [5] Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, De Fazio C, Ronchi G, Romeo R, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004;126:1005-14.
- [6] Li D, Mallory T, Satomura S. AFP-L3: a new generation of tumor marker for hepatocellular carcinoma. *Clin Chim Acta* 2001;313:15-9.
- [7] Saffroy R, Pham P, Reffas M, Takka M, Lemoine A, Debuire B. New perspectives and strategy research biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:1169-79.
- [8] Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47:97-104.
- [9] Bolondi L, Gaiani S, Celli N, Golfieri R, Grigioni WF, Leoni S, et al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:27-34.

- [10] Capurro M, Wanless IR, Sherman M, Deboer G, Shi W, Miyoshi E, et al. Glypican-3: a novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2003;125:89-97.
- [11] Llovet JM, Chen Y, Wurmback E, Roayaie S, Fiel MI, Schwartz M, et al. A molecular signature to discriminate dysplastic nodules from early hepatocellular carcinoma in HCV cirrhosis. *Gastroenterology* 2006;131:1758-67.
- [12] Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. *Hepatology* 2000;31:840-5.
- [13] Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005;41:707-16.
- [14] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
- [15] Huang GT, Lee PH, Tsang YM, Lai MY, Yang PM, Hu RH, et al. Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Surg* 2005;242:36-42.
- [16] Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Solé M, Ayuso C, et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004;40:1352-60.
- [17] Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005;234:961-7.

- [18] Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003;228:235-40.
- [19] Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma $< \text{ or } = 4$ cm. *Gastroenterology* 2004;127:1714-23.
- [20] Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005;54:1151-6.
- [21] Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005;129:122-30.
- [22] Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003;38:200-7.
- [23] Lau WY, Lai EC, Leung TW, Yu SC. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labeled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial-update on 5-year and 10-year survival. *Ann Surg* 2008;247:43-8.
- [24] Lau WY, Leung TW, Ho SK, Chan M, Machin D, Lau J, et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Lancet* 1999;353:797-801.
- [25] Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, Adachi S, Saito A, Takasaki KT, et al. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyprenoic acid, in patients with

- hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1561-7.
- [26] Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, Yamasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:802-7.
- [27] Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-42.
- [28] Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995;332:1256-61.
- [29] Doffoel M, Bonnetain F, Bouche O, Vetter D, Abergel A, Fratté S, et al. Multicentre randomised phase III trial comparing Tamoxifen alone or with Transarterial Lipiodol Chemoembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Eur J Cancer* 2008;44:528-38.
- [30] Poon RT, Tso WK, Pang RW, Ng KK, Woo R, Tai KS, et al. A phase I/II trial of chemoembolization for hepatocellular carcinoma using a novel intra-arterial drug-eluting bead. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1100-8.
- [31] Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007;46:474-81.
- [32] Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, et al. Safety and efficacy of ⁹⁰Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 2008;47:71-81.

- [33] Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, Thomas J, Pitot HC, Kim G, et al. Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6657-63.
- [34] Asnacios A, Fartoux L, Romano O, Tesmoingt C, Louafi SS, Mansoubakht T, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) combined with cetuximab in patients with progressive advanced stage hepatocellular carcinoma: results of a multicenter phase 2 study. *Cancer* 2008;112:2733-9.
- [35] Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, Lehrer D, Goldenberg A, Knox JJ, et al. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:2992-8.
- [36] Zhu AX, Blaszkowsky LS, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, Horgan K, et al. Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:1898-903.
- [37] Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figer A, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4293-300.
- [38] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90.
- [39] 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.
- [40] Boyault S, Rickman DS, de Reyniès A, Balabaud C, Rebouissou S, Jeannot E, et al. Transcriptome classification of HCC is related to gene alterations and to new therapeutic targets. *Hepatology* 2007;45:42-52.

- {41] Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008;48 Suppl 1:S20-37.
- [42] Newell P, Villanueva A, Llovet JM. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma: from pre-clinical models to clinical trials. *J Hepatol* 2008;49:1-5.