

Traitement systémique du carcinome hépatocellulaire : le sorafénib n'est plus seul !

Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: sorafenib is no longer alone!

Astrid de Maissin, Jérôme Gournay, Tamara Matysiak-Budnik, Jaafar Bennouna, Maëva Salimon, Yann Touchefeu

CHU de Nantes, Institut des Maladies de l'Appareil Digestif, 1 place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes Cedex 1, France

e-mail : <yann.touchefeu@chu-nantes.fr>

Résumé

L'incidence du carcinome hépatocellulaire (CHC) est en augmentation en France et son pronostic au stade avancé reste sombre. Pendant une décennie, le sorafénib a été le seul traitement systémique ayant démontré un bénéfice sur la survie dans des études de phase III randomisées. Il reste le standard thérapeutique en cas de CHC de stade B après échec des traitements intra-artériels hépatiques ou C selon la classification BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) et de cirrhose Child A. En 2016, une étude de phase III a mis en évidence une amélioration de survie sous régorafénib après progression sous sorafénib, comparé au placebo. En 2017, une étude de phase III a également démontré la non-infériorité du lenvatinib comparé au sorafénib en première ligne. L'immunothérapie est prometteuse, avec des résultats mettant en évidence une bonne tolérance en cas de cirrhose ou d'hépatite virale. L'objectif de cette revue est de présenter les traitements systémiques actuels et les perspectives dans le traitement systémique du CHC.

■ **Mots clés** : Carcinome hépatocellulaire, thérapie ciblée, sorafénib, régorafénib, chimiothérapie

Abstract

The incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) is increasing in France and its prognosis at advanced stages remains poor. Sorafenib has been the only systemic treatment that showed an overall survival benefit in randomized phase III trials for a decade. It remains the therapeutic standard in case of stage B HCC after failure to intra-arterial treatments or stage C according to the BCLC classification (Barcelona Clinic Liver Cancer) and Child A cirrhosis. In 2016, a phase III study demonstrated the survival benefits of regorafenib in patients who progressed on sorafenib, compared to placebo. In 2017, a phase III study demonstrated the non-inferiority of lenvatinib compared to sorafenib in first line treatment. Immunotherapy is promising with a good safety profile in case of cirrhosis and viral hepatitis. The aim of this review is to present current systemic treatments and perspectives in the treatment of HCC.

■ **Key words**: hepatocellular carcinoma, targeted molecular therapy, sorafenib, regorafenib, chemotherapy

**HEPATO-GASTRO
et Oncologie digestive**

Tirés à part : Y. Touchefeu

Pour citer cet article : de Maissin A, Gournay J, Matysiak-Budnik T, Bennouna J, Salimon M, Touchefeu Y. Traitement systémique du carcinome hépatocellulaire : le sorafénib n'est plus seul ! *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 230-237. doi : 10.1684/hpg.2018.1584

Introduction

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le sixième cancer le plus fréquent dans le monde, son incidence est en augmentation, notamment en France où le nombre de nouveaux cas a été multiplié par 5 entre 1980 et 2012. Cette augmentation peut être notamment liée à l'évolution des facteurs de risque de cirrhose comprenant les hépatites virales chroniques et l'émergence du syndrome métabolique ; à une meilleure prise en charge des complications de la cirrhose permettant un allongement de la durée de vie des patients et ainsi un risque plus élevé de développer un cancer au cours de l'évolution de la cirrhose. Le pronostic de ces cancers reste sombre. Dans plus de 70 % des cas au diagnostic, le CHC n'est pas éligible à un traitement curatif. Dans cette situation, l'objectif du traitement est de prolonger la survie et d'améliorer la qualité de vie chez des patients souvent fragilisés par la présence d'une cirrhose sous-jacente. Le sorafénib est actuellement le seul traitement systémique recommandé en cas de CHC avancé avec thrombose portale, métastases extrahépatiques ou après échec des traitements locaux ou intra-artériels. L'efficacité du régorafénib a également été récemment démontrée en deuxième ligne. L'objectif de cette revue est de résumer les traitements systémiques actuellement disponibles, les arguments pour discuter une chimiothérapie et les perspectives de nouveaux traitements.

“ Le carcinome hépatocellulaire n'est pas éligible à un traitement curatif dans plus de 70 % des cas ”

Le sorafénib, traitement standard en première ligne

Le sorafénib est un inhibiteur multi-kinase des sérine/thréonine kinases intra-cellulaires : C-Raf, B-Raf et des récepteurs de tyrosines kinases *vascular endothelial growth factor receptor* (VEGF-R1, -R2 et -R3), *platelet-derived growth factor receptor* β (PDGFR- β), Flt3 et c-kit (figure 1). Ce traitement a de multiples mécanismes d'action, ciblant à la fois directement la cellule tumorale par inhibition de la prolifération cellulaire et les cellules du stroma tumoral par inhibition de leur prolifération et de la néoangiogenèse.

Deux études randomisées de phase III ont démontré l'efficacité du sorafénib. En 2008, l'étude SHARP a randomisé 602 patients traités par sorafénib (400 mg deux fois par jour) ou placebo [1]. Les patients, nord-américains et européens, avaient un CHC métastatique ou localement avancé, prouvé histologiquement. Ils étaient en bon état général avec un Eastern Cooperative Oncology

Group (ECOG) inférieur ou égal à 2 avec une bonne fonction hépatique en cas de cirrhose sous-jacente avec un score de Child-Pugh A. L'étiologie principale de cirrhose était l'hépatite C. Les critères de jugement principaux étaient la survie globale et la survie avant progression symptomatique. Avec une médiane de survie globale de 10,7 mois dans le groupe sorafénib *versus* 7,9 mois dans le groupe placebo (HR = 0,69, IC95 % [0,55 à 0,87] ; $p < 0,001$), le sorafénib réduisait significativement le risque de décès de 30 %. Le temps avant progression radiologique, un des critères de jugement secondaires, était de 5,5 mois dans le groupe sorafénib contre 2,8 mois dans le groupe contrôle ($p < 0,001$). Il n'y avait pas de différence significative concernant le taux d'effets indésirables sévères entre les deux groupes avec un taux d'arrêt du traitement similaire. Les principaux effets indésirables de grade 3 associés au traitement expérimental étaient : l'hypophosphorémie (11 %), la diarrhée (8 %), le syndrome main-pied (8 %), l'hypertension artérielle (2 %) et la douleur abdominale (2 %). Une seconde étude randomisée asiatique publiée en 2009 a inclus 271 patients traités par sorafénib ou placebo [2]. L'hépatite virale B était l'étiologie principale des cirrhoses, il s'agissait de patients présentant des maladies plus avancées comparés à la population de l'étude SHARP. La survie globale était de 6,5 mois dans le bras sorafénib contre 4,2 mois dans le bras placebo (HR = 0,68 ; IC 95 % [0,50-0,93], $p = 0,014$) ; le temps avant progression radiologique était de 2,8 mois et 1,4 mois respectivement (HR = 0,57 ; IC 95 % [0,42-0,79], $p = 0,0005$). Des facteurs pronostiques de meilleure survie globale sous sorafénib ont été mis en évidence : âge < 65 ans, absence d'envahissement vasculaire ou de localisation extrahépatique et un score ECOG 1 ou 2.

“ Le sorafénib est actuellement le traitement systémique de référence du carcinome hépatocellulaire stade BCLC B et C chez les patients ayant une cirrhose Child A ”

La recherche d'une alternative en première ligne thérapeutique

De nombreuses études ont comparé d'autres traitements au sorafénib, les études de phase III évaluant une thérapie ciblée ou une combinaison thérapeutique avec sorafénib sont présentées dans le *tableau 1*. Malgré des résultats en phase II prometteurs, les études de phase III évaluant le brivanib [3], le sunitinib [4] et le linifanib [5] étaient négatives. L'association d'erlotinib n'a pas apporté de bénéfice par rapport au sorafénib seul [6]. Enfin, l'adjonction de sorafénib à une chimioembolisation n'a pas apporté de bénéfice par rapport à une chimioembolisation seule [7].

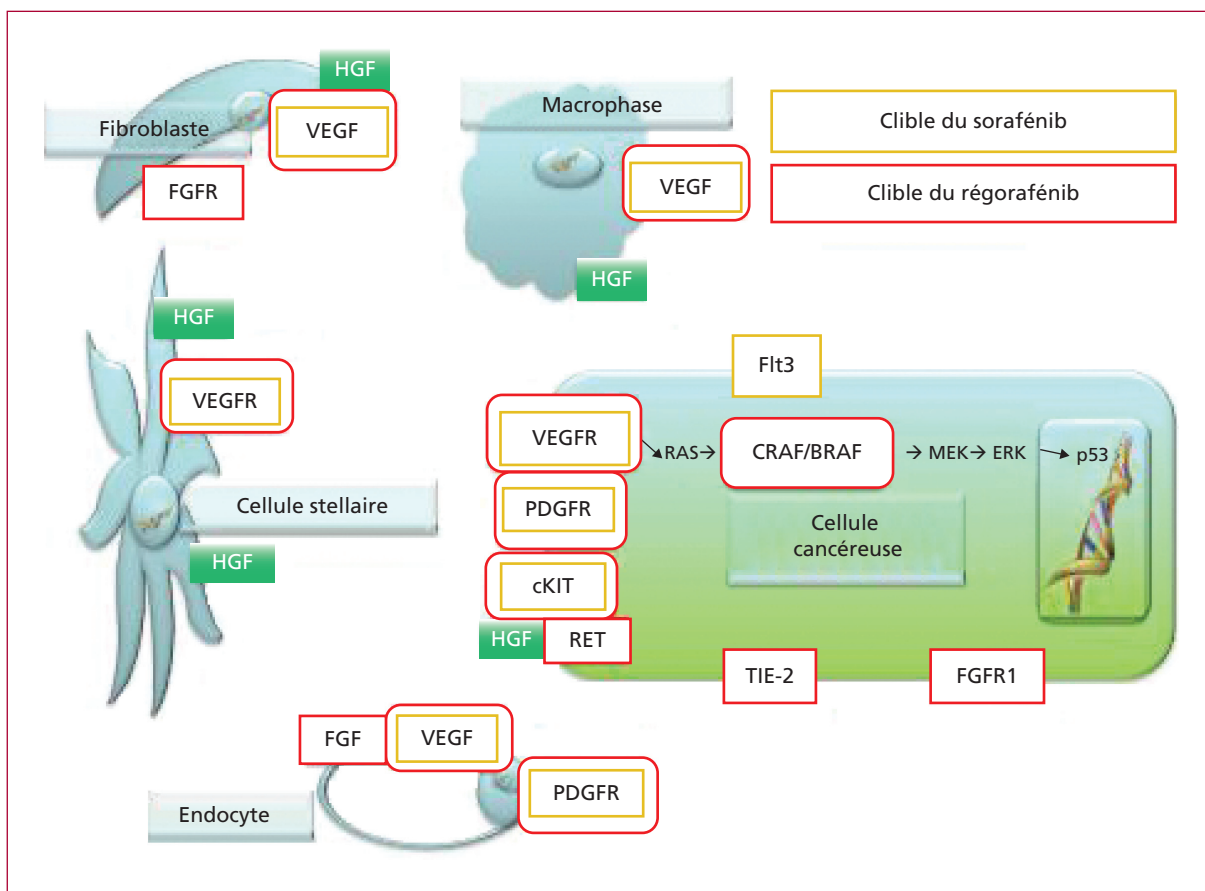


Figure 1. Cibles cellulaires du sorafénib et du régorafénib. FGF : Fibroblast Growth Factor ; HGF : Hepatocyte Growth Factor ; FLT3 : Fms-like tyrosine kinase 3 ; PDGFR : Platelet-Derived Growth Factor Receptor ; TIE-2 : Tyrosine Kinase with Immunoglobulin and EGF homology domain-2 ; VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor, VEGFR : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor.

Récemment, deux études de phase III ont été présentées, comparant le sorafénib à la radioembolisation hépatique avec microsphères de résine chargées à l'Yttrium-90. Le critère de jugement principal était la survie globale dans les deux cas. L'étude française SARAH a randomisé 459 patients, 237 ont reçu la radioembolisation et 222 le sorafénib incluant des patients cirrhotiques présentant un CHC avancé ou récidivant après 2 chimioembolisations. Il n'y avait pas de différence significative de survie globale entre les groupes radioembolisation et sorafénib, avec des médianes de 8 mois et 9,9 mois respectivement. En revanche, la radioembolisation était supérieure concernant le temps sans progression hépatique, la réponse tumorale et la qualité de vie [8]. La seconde étude, SIRveNIB, est une étude asiatique ayant inclus 178 patients dans le bras sorafénib et 182 patients dans le bras radioembolisation [9]. Trente pour cent des patients avaient une thrombose portale tumorale, 90 % étaient Child A. Il faut souligner que 29 % des patients dans le bras radioembolisation n'ont pas reçu le traitement.

Cette étude était également négative, il n'y avait pas de différence de survie globale entre les deux groupes, à la fois en intention de traiter (médiane 8,84 mois pour la radioembolisation *versus* 10,02 mois pour le groupe sorafénib : HR = 1,12, IC95 % [0,88-1,42], p = 0,36) et en per-protocole (médiane 11,27 mois *versus* 10,41 mois, respectivement : HR = 0,86, IC95 % [0,66-1,13], p = 0,27). Le profil de toxicité était favorable à la radioembolisation. Les résultats des études SARAH et SIRveNIB ont les mêmes conclusions. Les meilleurs candidats à une radioembolisation doivent encore être déterminés. Les résultats de l'étude STOP-HCC évaluant l'association de sorafénib à une radioembolisation *versus* sorafénib seul sont attendus, les inclusions de cette étude sont terminées.

“ Deux essais de phase III étudiant la radioembolisation hépatique n'ont pas mis en évidence de bénéfice de survie par rapport au sorafénib ”

Tableau 1. Études publiées de phase III de première ligne comparant un bras expérimental au sorafénib.

Étude	CHILD Pugh A/B/C (%)	Protocole	Objectif principal	N	Temps avant progression (mois)	Survie globale (mois)	Commentaires
Zhu AX et al. [6]	100/0/0	Sorafénib erlotinib vs. sorafénib + placebo	Survie globale	358/362	3,2 vs. 4,0 p = 0,18	9,5 vs. 8,5 p = 0,408	Aucun bénéfice de survie
Cainap et al. [5]	95/5/0	Linifanib vs. Sorafénib	Survie globale	514/521	5,4 vs. 4 P = 0,001	9,1 vs. 9,8 NS	Plus d'effets indésirables de grade \geq 3 dans le groupe linifanib (HTA/érythrocythésie palmoplantaire)
Cheng et al. [4]	53/47/0	Sunitinib vs. Sorafénib	Survie globale	530/544	3,6 vs. 3,6 NS	7,9 vs. 10,2 NS	sunitinib associé à plus d'effets indésirables sévères, arrêt de l'essai prématuré pour futilité et toxicité.
Johnson et al. [3]	92/8/0	Brivanib vs. Sorafénib	Survie globale	577/578	4,2 vs. 4,1 NS	9,5 vs. 9,9 NS	Brivanib moins bien toléré que le sorafénib (décès, hyponatrémies, arrêt du traitement, réduction de dose...)
Kudo et al. [7].		sorafénib+TACE vs. TACE seule	Temps jusque progression		5,4 vs. 3,7 NS		L'introduction du sorafénib chez les patients répondant à la chimioembolisation n'a pas amélioré le temps à progression ou la survie globale
Cheng et al. 2017 [10]		Lenvatinib vs. sorafénib	Survie globale	478/476	8,9 vs. 3,7 p < 0,00001	13,6 vs. 12,3 P > 0,00001	Étude de non infériorité positive sur l'objectif principal (survie globale)

Au congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en 2017, les résultats d'un essai de phase III de non-infériorité (étude REFLECT) comparant le sorafénib au lenvatinib ont été présentés. Le lenvatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant les récepteurs du VEGF 1, 2 et 3, les récepteurs du FGF 1, 2, 3 et 4, PDGFR α , RET et KIT [10]. L'étude a inclus 478 patients dans le bras lenvatinib (dose 8 mg/j si poids < 60 kg, 12 mg/j si poids \geq 60 kg) et 476 patients dans le bras sorafénib. L'étude était positive, attestant la non-infériorité du lenvatinib sur la survie globale (médiane à 13,6 mois dans le bras lenvatinib *versus* 12,3 mois dans le bras sorafénib, HR = 0,92, IC95 % [0,79-1,06]). La survie sans progression selon les critères modifiés RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, mRECIST) était meilleure dans le bras lenvatinib (médiane à 7,4 mois *versus* 3,7 mois, HR = 0,66, IC95 % [0,57-0,77], p < 0,0001). Le taux de réponse objective était meilleur dans le bras lenvatinib (24 % *versus* 9 %, p < 0,00001). Les profils de toxicité des traitements étaient différents, avec notamment plus d'hypertension artérielle dans le bras lenvatinib et plus de syndrome main-pied dans le bras sorafénib.

“ Une étude de phase III a mis en évidence la non-infériorité du lenvatinib, comparé au sorafénib ”

Traitements de seconde ligne

Le régorafénib est un inhibiteur multi-kinase ciblant BRAF, VEGFR-1, -2, -3, KIT, TIE-2, PDGFR- β , FGFR-1, RET, RAF-1, et la p38 MAP kinase. Il inhibe la néoangiogenèse, la prolifération et perte de cohésion cellulaire. Publiée en décembre 2016, l'étude de phase III RESORCE a comparé le régorafénib au placebo chez des patients ayant une cirrhose Child A, en bon état général, ayant progressé sous sorafénib et ayant correctement toléré ce dernier [11]. L'étude a randomisé 379 patients dans le bras régorafénib (160 mg/j, 3 semaines sur 4) et 194 patients dans le bras placebo. La survie globale était significativement supérieure dans le bras régorafénib (médiane à 10,6 mois contre 7,8 mois, HR = 0,63, IC95 % [0,50-0,79], p < 0,0001). Le temps avant progression était également significativement plus long dans le bras

expérimental (médiane à 3,2 mois *versus* 1,5 mois). La tolérance du régorafénib était satisfaisante, semblant meilleure que dans l'expérience dans le cancer colorectal, avec comme toxicités de grade 3-4 les plus fréquentes l'hypertension artérielle (15 %), le syndrome main-pied (13 %), l'asthénie (9 %) et la diarrhée (3 %). Le remboursement du traitement en France est attendu.

““ **Le régorafénib a démontré un effet sur la survie globale après progression sous sorafénib** ””

En janvier 2018, les résultats de l'étude CELESTIAL ont été présentés au congrès de l'ASCO GI. Il s'agit d'une étude de phase III ayant comparé le cabozantinib au placebo en deuxième ou troisième ligne de traitement systémique (une ligne précédente incluant le sorafénib). Le cabozantinib est un autre inhibiteur de tyrosine kinase à cibles multiples. L'objectif principal était la survie globale. L'étude a démontré un bénéfice du cabozantinib, avec une médiane de survie globale de 10,2 mois *versus* 8,0 mois (HR 0,76 ; IC 95 % [0,63-0,92], $p = 0,0049$) et une meilleure survie sans progression (5,2 mois *versus* 1,9 mois, HR 0,44 ; IC 95 % [0,36-0,52], $p < 0,0001$). La publication de l'article original est attendue.

Aucun autre traitement n'a à ce jour démontré de bénéfice en deuxième ligne. Le ramucirumab est un inhibiteur du récepteur 2 du VEGF. Dans l'essai REACH, le ramucirumab était évalué en deuxième ligne de traitement, *versus* placebo, chez les patients ayant un CHC avancé ayant déjà été traités par sorafénib [12]. Il s'agissait d'une étude de phase III, menée chez 565 patients. Le critère de jugement principal n'a pas été atteint, la médiane de survie globale était de 9,2 mois *versus* 7,6 mois (HR = 0,87 ; IC 95 % [0,72-1,05], $p = 0,14$). La survie sans progression et le taux de réponse étaient cependant significativement meilleurs dans le bras ramucirumab. Une analyse en sous-groupe pré-planifiée a montré un bénéfice significatif de ce traitement sur la survie globale chez les patients ayant un taux d'alpha fœtoprotéine (AFP) > 400 ng/mL au diagnostic.

Les résultats de l'étude de phase III REACH-2 évaluant le ramucirumab chez les patients ayant une AFP > 400 ng/mL sont attendus, les inclusions sont closes.

L'inhibition de MET était également prometteuse, avec des résultats de survie intéressants dans un sous-groupe de patients traités par tivantinib (inhibiteur de MET) et ayant une forte expression de MET dans les cellules tumorales. Récemment, une étude de phase III a comparé le tivantinib au placebo chez des patients en progression ou intolérants sous sorafénib, ayant une forte expression tumorale de MET. L'étude était négative, avec une absence de

différence sur la survie globale et sur la survie sans progression [13].

Place de la chimiothérapie

L'intérêt de la chimiothérapie dans le CHC reste discuté. Parmi les monothérapies, la doxorubicine a longtemps été considérée comme le traitement de référence. Cependant, les études de phase III et les méta-analyses ont mis en évidence, au mieux, un bénéfice de survie de 3 semaines par rapport au placebo et une toxicité non négligeable. La principale étude de phase III l'a comparée aux soins de support chez 106 patients [14]. Bien que la médiane de survie globale soit significativement supérieure dans le bras doxorubicine (10,6 semaines pour le groupe doxorubicine *versus* 7,5 semaines ; $p = 0,04$), 25 % des patients traités par chimiothérapie sont décédés principalement de sepsis ou de défaillance cardiaque.

Parmi les associations de chimiothérapies, utilisées avant l'avènement du sorafénib, une étude de phase III a évalué la quadrithérapie 5-fluorouracile, doxorubicine, interféron et cisplatine (PIAF) en comparaison avec la doxorubicine. 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). 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 % [15].

Récemment, une étude comparant folfox-4 et doxorubicine n'a pas mis en évidence de supériorité significative en survie globale mais une meilleure survie sans progression sous folfox-4 [16]. Une étude de phase III a comparé l'association de sorafénib à la doxorubicine au sorafénib seul, mettant en évidence une toxicité accrue avec la combinaison mais pas de différence de survie [17].

Les chimiothérapies à base d'oxaliplatine ont été évaluées dans de nombreuses études, souvent de petit effectif. Une méta-analyse publiée en octobre 2016 incluant 525 patients issus de 10 essais prospectifs a étudié l'efficacité et la sécurité des chimiothérapies à base d'oxaliplatine chez les patients ayant un CHC avancé [18]. Dans ces études, les patients avaient une cirrhose Child A dans 57 à 100 % des cas, ils étaient traités par FOLFOX, GEMOX seul ou associé au cetuximab, au bévacizumab, ou au sorafénib, XELOX seul ou associé au bévacizumab, ou par oxaliplatine associé à la doxorubicine. L'analyse a montré un taux de réponse globale de 4 %, une survie globale à 1 an de 35 % et une survie sans progression à un an de 9 %. Les médianes de survie sans progression et de survie globale étaient de 4,7 et 9,4 mois, respectivement. Les toxicités grade 3-4 étaient le plus souvent hématologiques : neutropénies (17,2 %),

thrombopénies (9,2 %), anémie (6 %), une neurotoxicité (4,8 %) et des diarrhées (3,1 %).

“ Une méta-analyse sur les chimiothérapies à base d'oxaliplatine a mis en évidence un taux de réponse globale de 4 % ”

Une étude rétrospective multicentrique de l'AGEO (association des gastroentérologues oncologues) a inclus 204 patients consécutifs traités par chimiothérapie GEMOX de 2001 à 2010 [19]. Une cirrhose était associée dans 76 % des cas (Child A 61 %, B 21 %, C 4 %). Le taux de réponse était de 22 %, celui de contrôle de la maladie (réponse et stabilité tumorale) de 66 %. Dans cette série, 9 % des patients ont été éligibles à un traitement curatif après réponse tumorale. Les survies médianes sans progression et globale étaient de 4,5 et 9 mois, respectivement. Une toxicité grade 3-4 a été observée chez 44 % des patients : thrombopénie (24 %), neutropénie (18 %), diarrhées (14 %) et neurotoxicité (12 %). En analyse multivariée, une cirrhose sous-jacente et un score de CLIP (*Cancer Liver Italian Program*) > 3 étaient associés à une diminution significative de la survie globale.

“ Le niveau de preuve de l'efficacité de la chimiothérapie du carcinome hépatocellulaire est faible ”

Immunothérapie

Des données concernant l'immunothérapie dans le CHC sont disponibles. Les anticorps anti CTLA-4 et les anticorps anti PD1 et anti-PDL1 ont été évalués dans des études cliniques, mais aucune étude de phase III n'est actuellement encore publiée. Le nivolumab est un anticorps ciblant le récepteur inhibiteur PD-1 (*Program Death 1*) exprimé à la surface des lymphocytes T activés. Une large étude de phase III (CheckMate 040) a évalué cette molécule en deuxième ligne après progression ou intolérance sous sorafénib, incluant 262 patients avec un score de Child A ou B7, avec ou sans hépatite virale B ou C [20]. Quarante-huit patients ont été inclus dans la première phase d'escalade de dose, 214 dans la seconde phase d'expansion de dose à 3 mg/kg toutes les 2 semaines. La principale donnée était le profil de tolérance, comparable à celui du nivolumab employé dans d'autres tumeurs. L'incidence des effets indésirables liés au traitement ne semblait pas associée à une dose spécifique et la dose toxique limitante n'a pas été atteinte. Les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient un rash (23 %), une

cytolyse hépatique (21 et 15 % respectivement pour les ASAT et les ALAT), une élévation de la lipase (21 %) et de l'amylase (19 %) et un prurit (19 %). Lors de la phase d'escalade de dose, les taux de réponse objective et de contrôle tumoral (réponse et stabilité) étaient de 20 % et de 58 %, respectivement avec une durée médiane de réponse de 17 mois. La survie globale médiane était de 15 mois (IC95 % [9,6-20,2]). Dans la phase d'expansion, les taux de réponse objective et de contrôle tumoral étaient de 20 % et de 64 %, respectivement avec une durée médiane de réponse de 9,9 mois. La survie globale médiane n'avait pas été atteinte dans toutes les cohortes au moment de la publication. Une étude évaluant le nivolumab en première ligne, comparé au sorafénib, est en cours.

“ Dans la phase d'expansion d'une étude phase II, l'utilisation du nivolumab était associée à des taux de réponse objective et de contrôle tumoral de 20 % et 64 % ”

Le tremelimumab est un anticorps anti-CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4*). Une étude espagnole de phase II a évalué l'efficacité et la tolérance du tremelimumab, incluant 21 patients avec hépatite virale C chronique sous-jacente. Le profil de tolérance a été satisfaisant. Les taux de réponse partielle et de contrôle de la maladie étaient respectivement de 17,6 % et 76,4 %. De plus, une diminution significative de la charge virale était observée [21]. Dans une étude présentée à l'ASCO en 2015, le tremelimumab a pu être combiné à la chimioembolisation, la radiofréquence ou la cryoablation avec une sécurité satisfaisante [22]. De même, une réduction de la charge virale C avait été observée chez 12 des 14 patients évaluables.

Le durvalumab est un anticorps anti PDL-1 (*Program Death Ligand-1*). Une étude de phase III présentée à l'ASCO 2017, a évalué le durvalumab à la dose de 10mg toutes les 2 semaines. Parmi les 40 patients inclus, 80 % des patients ont eu une toxicité grade 1-2 et 20 % une toxicité grade 3-4. Les taux de réponse et de contrôle tumoral (réponse et stabilité \geq 24 semaines) étaient de 10 % et 32,5 %, respectivement [23]. Une autre étude de phase III a évalué la combinaison de durvalumab et de tremelimumab chez 40 patients. Ils recevaient le durvalumab à la dose de 20 mg/kg et le tremelimumab à la dose de 1 mg/kg toutes les 4 semaines pendant 16 semaines puis le durvalumab en monothérapie. Parmi les 40 patients traités, 65 % ont présenté une toxicité de grade 1-2 (fatigue, prurit, cytolyse hépatique, rash, diarrhée) et 25 % une toxicité de grade 3-4 (hyperlipasémie et cytolyse principalement). Les taux de réponse et de contrôle tumoral (réponse et stabilité \geq 24 semaines) étaient de 17,5 % et 57,5 % [24].

“ Les premières données cliniques sur l'immunothérapie sont prometteuses avec un profil de toxicité satisfaisant, notamment en cas d'hépatite virale chronique ”

Les virus oncolytiques sont des virus capables d'infecter et de se répliquer spécifiquement dans les cellules cancéreuses et d'induire leur apoptose. L'infection virale et la mort cellulaire peuvent être un stimulateur de l'immunité par présentation des antigènes viraux à la surface des cellules cancéreuses. Les études cliniques ont principalement évalué des virus de la vaccine (utilisé comme vaccin contre la variole) modifiés. Le virus JX594 (Pexa-Vec) est un virus de la vaccine modifié par 1) insertion du gène codant la β -galactosidase, 2) insertion du gène du GM-CSF (*granulocyte microphage colony-stimulating factor*) pour favoriser la réponse immunitaire, 3) interruption du gène de la thymidine kinase pour favoriser la sélectivité tumorale de réplication. Dans une étude de phase II, la survie a été significativement dépendante de la dose délivrée par injections intratumorales (14,1 mois dans le groupe forte dose versus 6,7 mois dans le groupe faible dose) [25]. L'étude de phase III PHOCUS, actuellement en cours, compare la combinaison de sorafénib et d'injections intratumorales de virus, au sorafénib seul dans le CHC avancé.

Take home messages

- Le sorafénib est le traitement systémique de référence des carcinomes hépatocellulaires aux stades BCLC B et C chez les patients ayant une cirrhose Child A.
- Dans deux études de phase III, la radioembolisation hépatique n'a pas mis en évidence de bénéfice de survie par rapport au sorafénib.
- Une étude de phase III a mis en évidence la non-infériorité du lenvatinib, comparé au sorafénib.
- Le régorafénib a démontré un effet en termes de survie globale chez les patients ayant progressé sous sorafénib.
- La chimiothérapie du carcinome hépatocellulaire a un faible niveau de preuve d'efficacité.
- Les premières données cliniques sur l'immunothérapie sont prometteuses avec un profil de toxicité satisfaisant, notamment en cas d'hépatite virale chronique.

Conclusion

Le sorafénib reste le traitement systémique de référence de première ligne du CHC avancé. Le lenvatinib a démontré sa non infériorité dans une étude de phase 3. Le régorafénib est le traitement de référence de deuxième ligne chez les patients ayant bien toléré le sorafénib. L'immunothérapie est en cours d'évaluation. Sa place devra être précisée, en première ou deuxième ligne, seule ou en association aux autres traitements locaux, intra-artériels ou systémiques. L'apparition de nouvelles options thérapeutiques rend nécessaire l'identification de facteurs prédictifs de réponse aux traitements.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. ■

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2008 ; 359 (4) : 378-90.
2. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma : a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009 ; 10 (1) : 25-34.
3. Johnson PJ, Qin S, Park J-W, et al. Brivanib Versus Sorafenib As First-Line Therapy in Patients With Unresectable, Advanced Hepatocellular Carcinoma : Results From the Randomized Phase III BRISK-FL Study. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 (28) : 3517-24.
4. Cheng A-L, Kang Y-K, Lin D-Y, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer : Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 (32) : 4067-75.
5. Cainap C, Qin S, Huang W-T, et al. Linifanib versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma : Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 (2) : 172-9.
6. Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TRJ, et al. SEARCH : A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 (6) : 559-66.
7. Kudo M, Imanaka K, Chida N, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2011 ; 47 (14) : 2117-27.
8. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017 doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30683-6 [epub ahead of print].
9. Chow P, Gandhi M, et al. Phase III multi-centre open-label randomized controlled trial of selective internal radiation therapy (SIRT) versus sorafenib in locally advanced hepatocellular carcinoma : The SIRveNIB study. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 (15 suppl.) : 4002-14002 (abstract).
10. Cheng AL, Finn R, Qin Q, et al. Phase III trial of lenvatinib (LEN) vs sorafenib (SOR) in first-line treatment of patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *J Clin Oncol* 2017 ; 35 (suppl. 15) : 4001-14001 (abstract).
11. Bruix J, Qin S, Merle, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017 ; 389 : 56-66.
12. Zhu AX, Park JO, Ryoo B-Y, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following

first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015 ; 16 (7) : 859-70.

- 13.** Santoro A, Porta C, Rimassa L, *et al.* Metiv-HCC : A phase III clinical trial evaluating tivantinib (ARQ 197), a MET inhibitor, versus placebo as second-line in patients (pts) with MET-high inoperable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2013 ; 31 (15 suppl.) : TPS4159-141.
- 14.** Lai C-L, Lok AS-F, Wu P-C, *et al.* Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. *A prospective randomized trial Cancer* 1988 ; 62 (3) : 479-83.
- 15.** Yeo W, Mok TS, Zee B, *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 ; 97 (20) : 1532-8.
- 16.** Qin S, Bai Y, Lim HY, *et al.* Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 (28) : 3501-8.
- 17.** Abou-Alfa GK, Niedzwieski D, Knox JJ, *et al.* Phase III randomized study of sorafenib plus doxorubicin versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) : CALGB 80802 (Alliance). *J Clin Oncol* 2016 ; 34 (4_suppl.) : 192-1192.
- 18.** Liu L, Zheng Y, Han L, *et al.* Efficacy and safety of the oxaliplatin-based chemotherapy in the treatment of advanced primary hepatocellular carcinoma : A meta-analysis of prospective studies. *Medicine* 2016 ; 95 (40) : e4993.
- 19.** Zaanan A, Williet N, Hebbar M, *et al.* Gemcitabine plus oxaliplatin in advanced hepatocellular carcinoma : A large multicenter AGEO study. *J Hepatol* 2013 ; 58 (1) : 81-8.
- 20.** El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, *et al.* Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017 ; 389 (10088) : 2492-502.
- 21.** Sangro B, Gomez-Martin C, de la Mata. *et al.* A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013 ; 59 (1) : 81-8.
- 22.** Duffy AG, Makarova-Rusher OV, Pratt D, *et al.* Tremelimumab, a monoclonal antibody against CTLA-4, in combination with subtotal ablation (trans-catheter arterial chemoembolization [TACE], radiofrequency ablation [RFA] or cryoablation) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and biliary tract carcinoma (BTC). *J Clin Oncol* 2016 ; 34 (4 suppl.) : 270-1270.
- 23.** Wainberg ZA, Segal NH, Jaeger D, *et al.* Safety and clinical activity of durvalumab monotherapy in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2017 ; 35 (15 suppl.) : 4071-14071 (abstract).
- 24.** Kelley RK, Abou-Alfa GK, Bendell JC, *et al.* Phase I/II study of durvalumab and tremelimumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) : Phase I safety and efficacy analyses. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 (15 suppl.) : 4073-14073.
- 25.** Heo J, Reid T, Ruo L, *et al.* Randomized dose-finding clinical trial of oncolytic immunotherapeutic vaccinia JX-594 in liver cancer. *Nat Med* 2013 ; 19 (3) : 329-36.