

DOSSIER THÉMATIQUE : LE CHC

Les antiangiogéniques dans le carcinome hépatocellulaire en dix questions

Ten questions about antiangiogenics in hepatocellular carcinoma

Mohamed Bouattour, Chantal Dreyer, Camille Serrate, Éric Raymond, Sandrine Faivre

Service Inter-Hospitalier de Cancérologie Bichat-Beaujon, Hôpital Beaujon, Assistance Publique, Hôpitaux de Paris, Inserm U728-Université Paris 7, 100, boulevard du Général Leclerc, F-92110 Clichy
mohamed.bouattour@bjn.aphp.fr ; sandrine.faivre@bjn.aphp.fr

■ Résumé

La validation du sorafénib dans le carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé a permis un progrès majeur dans la prise en charge des patients atteints de cette maladie et a entraîné un déferlement d'investigations portant sur des agents ciblés dans cette pathologie. Un concept important est que la tolérance et l'efficacité de cet agent reposent sur une sélection optimale des patients. Cependant, plusieurs questions pertinentes restent non résolues concernant l'utilisation du sorafénib en routine clinique. En effet, si le sorafénib a permis une amélioration significative de la survie globale des patients atteints d'un CHC

avancé sur cirrhose Child A comparativement au placebo, ceci contraste avec de faibles taux de réponse obtenus par cette molécule selon les critères RECIST. Ainsi, de nouveaux paramètres intégrant des modifications de densité intratumorale pourraient être pris en compte en plus des critères dimensionnels pour juger de l'efficacité objective de cette drogue. Actuellement, les recherches en cours doivent définir la place des antiangiogéniques en association avec les autres approches thérapeutiques et identifier des biomarqueurs fiables prédictifs de réponse.

Mots-clés

Carcinome hépatocellulaire, Antiangiogénique, Angiogenèse, Sorafénib

■ Abstract

The recent approval of sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (HCC) has been a breakthrough for patient care and has led to a flurry of clinical studies in HCC. Undeniably, patient selection is a crucial issue for treatment tolerance and efficacy. Routine clinical practice raised several important questions. Even if sorafenib showed a clear improvement in overall survival,

minimal responses by traditional RECIST criteria were observed. Beside dimensional measurement, new parameters including intratumor density are requested for appropriate evaluation. Finally, future researches integrate antiangiogenic agents in combination with other approaches and identify reliable predictive biomarkers of response.

Keywords

Hepatocellular carcinoma, Antiangiogenic, Angiogenesis, Sorafenib

■ Introduction

Ces trois dernières années, des progrès majeurs ont été accomplis dans le domaine thérapeutique du carcinome hépatocellulaire (CHC). En effet, l'avènement du sorafénib, un inhibiteur

multicible de tyrosine-kinase, a permis de confirmer l'intérêt de bloquer la voie de l'angiogenèse dans le CHC. Nous sommes passés de la situation de tumeur orpheline en termes de traitement efficace dans les stades avancés à un passionnant déferlement d'agents ciblés en cours d'exploration dans le CHC. Cette

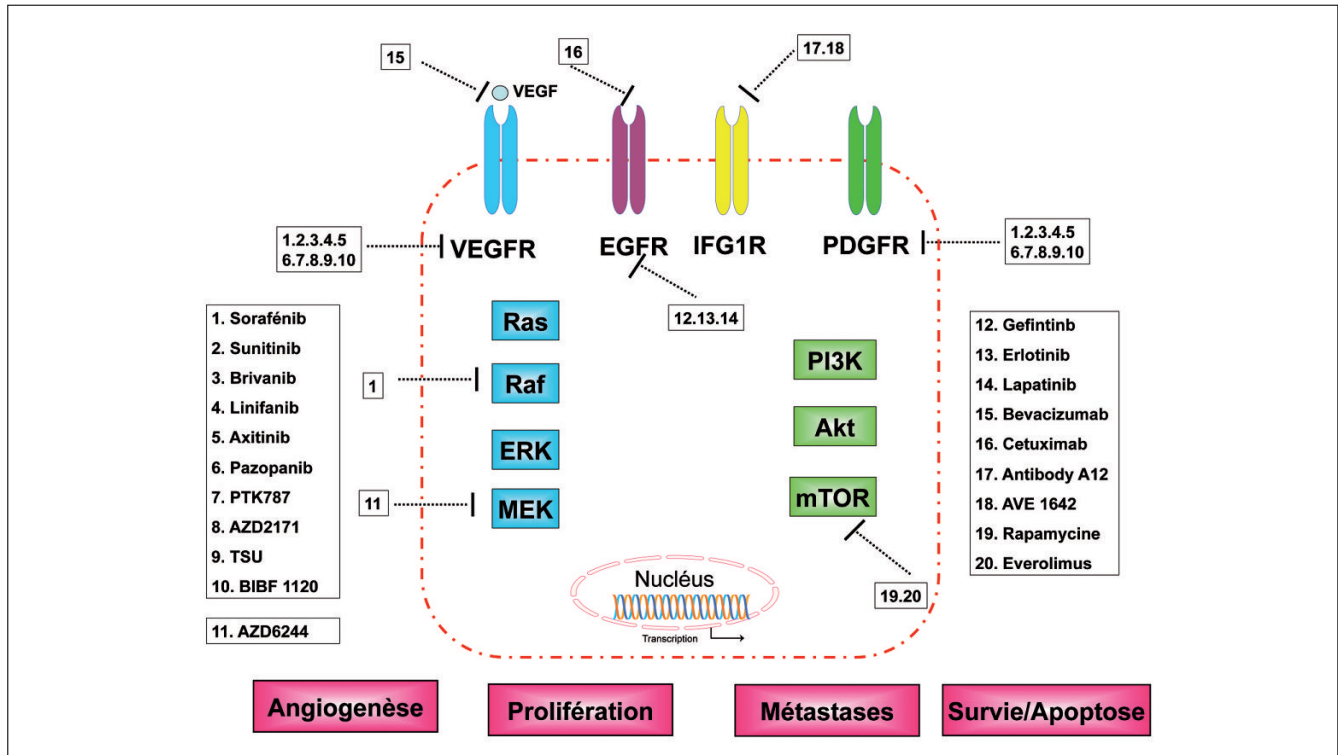


Figure 1
Vue d'ensemble schématique des voies-clés de l'angiogenèse et ses inhibiteurs dans le carcinome hépatocellulaire.

avancée majeure est le reflet d'une meilleure compréhension de l'hépatocarcinogénèse, de la place de l'angiogenèse et de l'activation aberrante des voies de signalisation dans cette maladie. En effet, les études précliniques ont permis de décrypter les mécanismes cellulaires de la formation vasculaire, les voies de signalisation moléculaires, les facteurs de croissance angiogéniques et leurs récepteurs, offrant ainsi plusieurs cibles pertinentes dans le CHC.

Plus d'une trentaine de molécules antiangiogéniques bloquant différentes voies de signalisation à plusieurs niveaux sont en cours d'évaluation dans le CHC (Fig. 1).

Quel est le rationnel des thérapies ciblées et antiangiogéniques dans le CHC ?

La pathogenèse du CHC est un processus complexe et multi-étapes entraînant l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur et l'activation d'oncogènes. Le CHC est une tumeur hypervasculaire dépendante de la néoangiogenèse, qui est définie par la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de la vascularisation préexistante. La néoangiogenèse qui permet un apport en nutriments et en oxygène au tissu tumoral, est une étape essentielle de l'hépatocarcinogénèse et la progression du CHC. D'autre part, le CHC est caractérisé par une activation de voies angiogéniques, une prolifération des cellules endothéliales,

une augmentation de la densité en microvaisseaux et une suppléance vasculaire assurée majoritairement par des branches dérivées de l'artère hépatique. L'identification des voies de signalisation moléculaire de la néoangiogenèse dans le CHC a permis, avec succès, d'appliquer des molécules antiangiogéniques au traitement des patients atteints de CHC avancés.

Quelles sont les preuves d'efficacité du sorafenib ?

Après plusieurs décennies de recherche biologique intensive, la preuve de l'efficacité des thérapies antiangiogéniques dans le CHC a été apportée en 2007. En effet, dans deux larges études internationales randomisées de phase III (étude SHARP et étude Asie-Pacifique), le sorafenib, un inhibiteur multikinase (inhibant le VEGFR-2-3, PDGFR- β , cKIT, FLT-3 et RET) comparativement au placebo a montré une amélioration significative de la survie globale chez les patients atteints de CHC avancé sur cirrhose Child A [1,2]. Le bénéfice du traitement traduisait un gain de survie avoisinant les 3 mois chez les patients traités par sorafenib comparativement à ceux traités par placebo [1]. Pour les patients non-asiatiques, la médiane de survie globale (SG) était de 10,7 mois dans le groupe sorafenib comparativement à 7,9 mois dans le groupe placebo (HR = 0,69 ; $p = 0,00058$). Le sorafenib a donc permis, chez les patients atteints de CHC avancé, une diminution du risque relatif de décès de 31 % à un an [1]. Cette amélioration de survie n'était pas liée à une amélioration du taux

Tableau 1. Proposition schématique de la gestion des doses en fonction des effets secondaires sous sorafenib

Grade	Prise du traitement	Modification des doses
Grade 0-2	Inchangée	Pas de modification
Grade ≥ 3	Interrompue jusqu'à récupération < grade 2	Premier épisode : tentative de réintroduction à pleine dose (400 mg x 2/j), si absence de mise en jeu du pronostic vital Deuxième épisode : réduction à 600-400 mg/j
Objectif : maintenir une dose-intensité optimale		

de réponse (2,3 % *versus* 0,4 %) mais à un meilleur contrôle évolutif avec un délai jusqu'à progression passant de 12,3 semaines dans le bras placebo à 24 semaines dans le bras sorafenib [1]. La survie sans aggravation clinique, l'un des critères principaux de l'étude, était également significativement améliorée dans le bras sorafenib. Les patients asiatiques qui présentaient généralement une maladie plus avancée et dont l'étiologie était majoritairement d'origine virale B, avaient le même bénéfice puisque la médiane de SG était de 6,5 mois chez les patients traités par sorafenib alors qu'elle était de 4,2 mois pour ceux traités par placebo (HR = 0,68 ; IC 95 % 0,50-0,93 ; $p = 0,014$) [2].

Ainsi, pour la première fois et après plusieurs décennies d'essais décevants, un traitement systémique avait montré son efficacité dans les CHC avancés démontrant ainsi le bien-fondé de l'approche antiangiogénique.

Le sorafenib est actuellement le seul traitement de référence du CHC avancé chez les patients avec une bonne fonction hépatique (Child-Pugh A) et un état général conservé (OMS 0-2), chez qui un traitement spécifique (transplantation hépatique, résection chirurgicale, destruction percutanée ou chimioembolisation) n'est pas possible en première intention, ou en récurrence après un traitement spécifique [3].

Quelle est la place des autres antiangiogéniques dans le CHC ?

Différents autres agents ayant des propriétés antiangiogéniques incluant des inhibiteurs tyrosine-kinase (i.e. sunitinib, brivanib, linifanib, pazopanib, ...), des anticorps monoclonaux anti-VEGF (e.i. bevacizumab), des inhibiteurs de m-TOR (i.e. rapamycine, temsirolimus, everolimus) sont en cours d'évaluations préclinique et clinique dans différentes phases de la prise en charge du CHC (Fig. 1). Plusieurs agents ont montré des résultats intéressants dans des études de phase II chez des patients atteints de CHC avancés [3]. Certaines de ces molécules ont atteint des phases avancées de développement et sont en comparaison directe avec le sorafenib en 1^{re} ligne thérapeutique dans des essais randomisés de phase III.

Dans le cas particulier du CHC, la cirrhose sous-jacente peut modifier les index thérapeutiques de certaines molécules, et ce d'autant que la plupart sont métabolisées par le foie. Il est donc souhaitable de définir la dose thérapeutique optimale dans des études de phase I spécifiquement dédiées aux patients atteints de CHC, évitant ainsi de méconnaître leur bénéfice clinique.

L'utilisation de ces molécules doit, bien sûr, être réservée aux patients inclus dans des essais thérapeutiques et les patients doivent être donc référés pour leur inclusion (<http://www.clinicaltrials.gov/>).

Comment adapter les doses de sorafenib en fonction des effets secondaires ?

Dans les essais cliniques de phase III [1,2], les toxicités liées au sorafenib étaient la première cause d'arrêt du traitement. Le spectre de toxicité des antiangiogéniques est différent de celui des chimiothérapies conventionnelles. En effet, les effets secondaires hématologiques, infectieux et cardiovasculaires sont rares sous antiangiogéniques. Par conséquent, une administration prolongée est possible sans augmentation de risques de toxicités cumulatives. Les effets secondaires les plus observés en pratique courante sont l'asthénie, la diarrhée et le syndrome main-pied. Ces effets sont généralement facilement gérables, moins de 10 % des patients présentant des toxicités sévères [1,2] ; leur fréquence et sévérité diminuent généralement avec le temps.

La dose recommandée du sorafenib est de 400 mg x 2 par jour à distance des repas riches en graisses. Une adaptation des doses peut être proposée en cas d'effets secondaires sévères. Schématiquement, la dose recommandée sera maintenue en cas de toxicité de grades 1 et 2 avec une gestion spécifique des effets secondaires observés. En cas de toxicité de grade ≥ 3, le traitement doit être arrêté jusqu'à retour à un grade < 2 en associant des traitements symptomatiques pour gérer spécifiquement l'effet secondaire. Une tentative de reprise du traitement à pleine dose peut être proposée après le premier épisode de toxicité sévère. En cas de récurrence, les doses seront réduites à 600 ou à 400 mg par jour (tableau 1). Un dosage du sorafenib plasmatique est possible en pratique clinique [4] qui peut guider, dans des cas particuliers, la définition de la posologie afin de permettre le maintien d'une dose/intensité optimale.

Quelles sont les clés du succès du sorafenib ?

L'objectif du traitement par sorafenib chez les patients atteints de CHC est d'améliorer la survie globale en maintenant une qualité de vie acceptable. Cet objectif peut être atteint en respectant certaines mesures de bonne pratique. L'optimisation des résultats passe tout d'abord par une sélection appropriée des patients. Les patients doivent présenter un état général conservé (OMS 0-1), une espérance de vie estimée supérieure à 6 mois (les patients traités par placebo dans l'étude SHARP avaient une

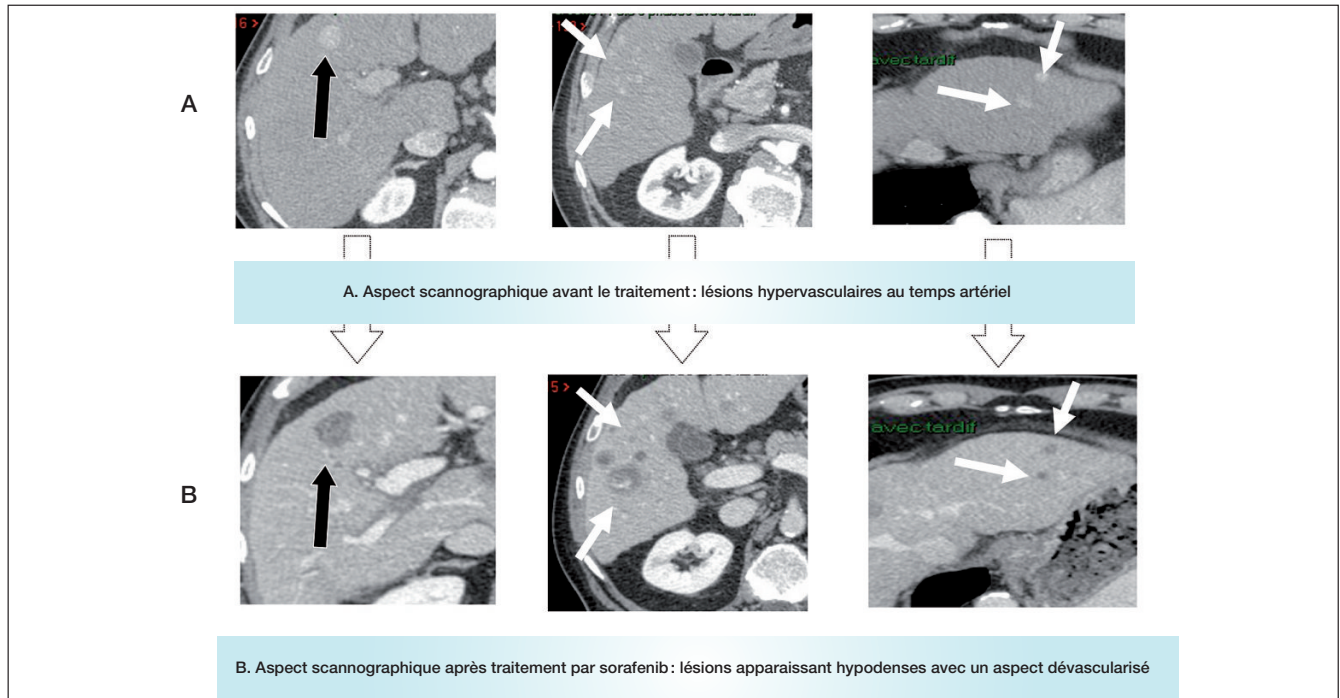


Figure 2

Exemple représentatif des modifications de la densité tumorale au scanner induit par le sorafenib chez un patient atteint d'un CHC confirmé histologiquement sur cirrhose virale C

médiane de survie de 7,9 mois), et une fonction hépatique conservée (Child-Pugh A). Le bénéfice clinique du traitement chez les patients Child-Pugh B est manifestement médiocre [5]. Les risques de complications doivent être recherchés systématiquement. Pour chaque patient, il faut mener, avant de débiter le traitement, un interrogatoire et un examen clinique minutieux (antécédents cardiovasculaires et hémorragiques, traitements concomitants, examen cardiovasculaire, électrocardiogramme...). Une endoscopie digestive haute doit être réalisée à la recherche de signes d'hypertension portale, avec mise en place de mesures thérapeutiques appropriées telles que les B-bloquants ou les ligatures élastiques. Une attention particulière doit être prêtée aux patients au cours du premier mois du traitement. En effet, la majorité des effets secondaires surviennent entre la première et la troisième semaine du traitement. Les patients doivent être informés de ces effets et éduqués à leur gestion.

Ainsi, ces mesures permettront d'optimiser la compliance, donc l'index thérapeutique et l'efficacité globale du traitement. Elles permettront aussi une meilleure qualité de vie.

Comment évaluer l'efficacité des traitements antiangiogéniques ?

Chez les patients atteints de CHC, des taux faibles de réponse objective (< 5 %) sont observés sous traitements antiangiogéniques, contrastant avec le bénéfice clinique obtenu avec ces molécules en termes de survie [1,2,6]. Ainsi, les critères RECIST,

basés exclusivement sur une évaluation dimensionnelle, paraissent insuffisants pour apprécier la réponse au traitement. Des phénomènes de modification de la densité intratumorale sont fréquemment observés sous traitement antiangiogéniques dans le CHC (Fig. 2) de même que pour les tumeurs hypervasculaires. Il paraît donc intéressant d'intégrer les modifications de la densité intratumorale selon les critères « modified RECIST » (mRECIST) [7] ou les critères dits « de Choi » [8] afin de rechercher précocement des indices d'efficacité à l'imagerie sous traitement antiangiogénique.

Par ailleurs, un suivi de la cinétique des taux plasmatiques de l'alpha-fœtoprotéine (AFP) sous traitement antiangiogénique peut aussi être intéressant. En effet, une décroissance rapide (de 20 à 50 % dans les 2 à 8 semaines) de taux d'AFP par rapport au taux initial est corrélée à la réponse objective et à de meilleures survies globale et sans progression [9].

Ainsi, les patients atteints de CHC sous traitement antiangiogénique peuvent être évalués de manière précoce en suivant la cinétique des taux d'AFP et la diminution de la densité intratumorale ; ces deux observations pouvant traduire une activité du traitement, même en contexte de maladie stable selon les critères RECIST.

Notons cependant que l'absence de progression clinique manifeste, associée à une tolérance satisfaisante, constitue un élément paraissant suffisant pour la poursuite du sorafenib comme cela a été suggéré dans l'étude pivotale SHARP et est recommandé par certains.

Les biomarqueurs plasmatiques peuvent-ils aider à discriminer des patients répondeurs progressifs sous traitement ?

Quelques pistes intéressantes ont suggéré l'intérêt de marqueurs plasmatiques dans le suivi des patients sous traitement antiangiogénique. En effet, dans l'étude SHARP, les patients traités par sorafenib présentaient globalement une diminution des taux d'HGF (Hepatocyte growth factor) par rapport aux taux initiaux. À l'inverse, les patients traités par placebo montraient une augmentation progressive spontanée des taux d'HGF. Si l'on regarde plus en détail le groupe traité par sorafenib, le temps jusqu'à progression était significativement supérieur chez les patients qui avaient une diminution marquée (> 294 pg/ml) du taux d'HGF par rapport à ceux qui ne présentaient pas cette diminution (temps jusqu'à progression de 253 jours vs 117 jours ; $p = 0,029$) [10].

Pour sa part, un traitement séquentiel par sunitinib entraîne une diminution réversible des formes solubles de VEGFR-2 et VEGFR-3 et une diminution non-réversible de VEGFC et sKIT. Dans notre expérience d'une étude de phase II, une diminution marquée de sKIT par rapport aux taux initiaux pré-thérapeutiques caractérisait les répondeurs car elle était associée à un meilleur temps jusqu'à progression (34,1 semaines vs 16,1 semaines ; $p = 0,0476$). Une tendance similaire a été notée pour la survie globale sans atteindre la significativité ($p = 0,1055$) [11].

Zhu *et al.* [12] ont rapporté que des taux élevés d'AFP, IL-6 (Interleukin-6), c-KIT soluble, SDF1 α (stromal-derived factor 1 α), sVEGFR1, et CPCs (circulating progenitors cells) observés quel que soit le moment de l'étude, étaient associés à une forte probabilité de progression rapide ou de décès chez les patients atteints de CHC et traités par sunitinib.

Les biomarqueurs plasmatiques peuvent-ils aider à prédire la réponse au traitement ?

Rares sont les données disponibles évaluant le rôle des biomarqueurs en termes de prédiction de la réponse aux traitements antiangiogéniques. Dans notre expérience chez les patients traités par sunitinib dans l'étude de phase II, des taux initiaux élevés de VEGF-C (\geq à la médiane de 822,2 pg/mL) étaient associés à un allongement de la durée de survie globale et du temps jusqu'à progression (survie globale de 10,4 mois *versus* 4,3 mois ; $p = 0,0114$ et temps jusqu'à progression de 7,8 mois *versus* 1,8 mois ; $p = 0,0096$) [6].

Les biomarqueurs prédictifs de la réponse aux agents antiangiogéniques relèvent encore du domaine de la recherche, et l'on ne dispose actuellement pas de marqueurs validés qui permettraient la sélection rationnelle des patients candidats à un traitement donné. L'accès aux données sur des effectifs de patients plus importants devrait permettre de confirmer les données existantes et explorer d'autres facteurs biologiques.

Quel serait l'intérêt d'utiliser les antiangiogéniques après ou avant traitement curatif dans le CHC ?

La résection chirurgicale et l'ablation locale représentent des approches à visée curative chez les patients atteints de CHC

précoce. Cependant, les risques de récurrences précoces ou tardives restent élevés pouvant atteindre 50 % et 80 % à 2 et 5 ans respectivement [13]. Par conséquent, le concept d'un traitement adjuvant apparaît séduisant voire nécessaire. Aucun traitement adjuvant n'est encore validé dans le CHC. Les récurrences et la progression après traitement curatif sont dépendantes des voies de l'angiogenèse, et il est donc intéressant d'évaluer l'effet des antiangiogéniques en adjuvant à ces approches thérapeutiques. Une étude de phase III est actuellement en cours comparant le sorafenib administré pendant une période de 4 ans à un placebo après résection chirurgicale ou destruction par radiofréquence ou alcoolisation (Sorafenib as adjuvant Treatment in the prevention Of Recurrence of hepatocellular carcinoma : étude STORM : NCT00692770). D'autre part, une étude néoadjuvante française est actuellement en cours pour préciser les effets du sorafenib avant résection chirurgicale de CHC opérable (étude BIOSHARE : NCT01182272).

Quel est le rationnel pour associer les antiangiogéniques aux traitements locorégionaux ?

La chimioembolisation (CE) est indiquée chez les patients atteints de CHC intermédiaire (en l'absence d'envahissement vasculaire et d'atteinte extrahépatique). Cependant, la moitié des patients traités par CE décède en raison d'une progression tumorale avec une médiane de suivi de 36 mois. Afin d'améliorer les résultats de la CE, sa combinaison avec des agents antiangiogéniques semble une approche intéressante. En effet, l'hypoxie locale induite par l'embolisation entraîne une augmentation des taux de facteurs angiogéniques comme le VEGF pouvant favoriser la reprise locale, la diffusion à distance et donc réduire la survie [14]. En associant un traitement antiangiogénique, il serait probablement possible de bloquer ces facteurs angiogéniques relargués après la CE [14,15].

Plusieurs essais sont en cours évaluant des thérapies antiangiogéniques en association avec la CE.

Conclusion

Le sorafenib est un traitement validé dans le CHC avancé, et d'autres thérapies ciblées essentiellement dirigées contre l'angiogenèse tumorale sont en cours de développement. Il est essentiel de bien sélectionner les patients candidats au sorafenib, et d'exercer une surveillance rapprochée durant le 1^{er} mois de traitement afin de dépister et de gérer les effets secondaires. Un examen attentif des clichés d'imagerie, couplé à un suivi de l'AFP, peut aider à la détection d'indices précoces d'efficacité. En pratique, le sorafenib peut être maintenu en l'absence de progression manifeste. Des essais prospectifs sont en cours pour positionner le sorafenib à des stades plus précoces du traitement du CHC. D'autres composés de thérapies ciblées sont explorés en 1^{re} et 2^e lignes pour les stades avancés.

■ Références

1. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90.
2. Cheng AL, Kang YK, 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;10:25-34.
3. Bouattour M, Marjion H, Dreyer C, Faivre S, Raymond E. Thérapies ciblées dans le carcinome hépatocellulaire. *Presse Med* 2010;39(7-8):753-64.
4. Blanchet B, Billemont B, Cramard J, et al. Validation of an HPLC-UV method for sorafenib determination in human plasma and application to cancer patients in routine clinical practice. *J Pharm Biomed Anal* 2009;49:1109-14.
5. Ozenne V, Paradis V, Pernot S, Castelnaud C, Vullierme MP, Bouattour M, et al. Tolerance and outcome of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Eur J Gastroent Hepat* 2010;22(9):1106-10.
6. Faivre S, Raymond E, Boucher E, Douillard J, Lim HY, Kim JS, et al. Safety and efficacy of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: an open-label, multicentre, phase II study. *Lancet Oncol* 2009;10:794-800.
7. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30(1):52-60.
8. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007;25:1753-9.
9. Shao YY, Lin ZZ, Hsu C, Shen YC, Hsu CH, Cheng AL. Early alpha-fetoprotein response predicts treatment efficacy of antiangiogenic systemic therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2010;116:4590-6.
10. Pena C, Shan M, Wilhelm S, Lathiaal C. Hepatocyte growth factor (HGF) is a prognostic biomarker for overall survival and a pharmacodynamic biomarker of sorafenib response in the SHARP phase III HCC trial. *Ann Oncol* 2008;19(suppl 8):460a.
11. Faivre S, DePrimo SE, Cheng AL, Lanzalone S, Lechuga MJ, Harmon C, et al. Circulating biomarkers of sunitinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): Analysis of correlations with outcome and tumor imaging parameters. *Ann Oncol* 2008;19(suppl 8):461a.
12. Zhu AX, Sahani DV, Duda DG, di Tomaso E, Ancukiewicz M, Catalano OA, et al. Efficacy, safety, and potential biomarkers of sunitinib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2009;27:3027-35.
13. 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.
14. Shim JH, Park JW, Kim JH, An M, Kong SY, Nam BH, et al. Association between increment of serum VEGF level and prognosis after transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma patients. *Cancer Sci* 2008;99:2037-44.
15. Sergio A, Cristofori C, Cardin R, Pivetta G, Ragazzi R, Baldan A. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): the role of angiogenesis and invasiveness. *Am J Gastroenterol* 2008;103:914-21.