

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
<yann.touchefeu@chu-nantes.fr>

Remerciements et autres mentions :

Financement : aucun.

Liens d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Tirés à part : Y. Touchefeu

*Cet article, actualisé en 2019, est déjà paru en 2018 dans *Hépatogastro et Oncologie Digestive* : 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

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 montré 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 2017, une étude de non-infériorité a démontré l'intérêt du lenvatinib comparé au sorafénib en première ligne. Au-delà de la première ligne, trois études ont récemment montré des bénéfices en survie globale du régorafénib, du cabozantinib et du ramucirumab. 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 2017, a non-inferiority study demonstrated the value of lenvatinib compared to sorafenib in first line treatment. Beyond the first line treatment, three studies have recently demonstrated overall survival benefits of regorafenib, cabozantinib and ramucirumab. 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.

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, et 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

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 ! *Innov Ther Oncol* 2019 ; 5 : 311-317. doi : 10.1684/ito.2019.0151

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. Depuis l'année 2017, quatre études randomisées de phase III ont permis de montrer l'efficacité de quatre autres molécules : le lenvatinib, le régorafénib, le cabozantinib et le ramucirumab. L'immunothérapie est également en développement rapide avec des résultats prometteurs. 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 tyrosine 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 montré 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 ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) inférieur ou égal à 2 avec une bonne fonction hépatique en cas de cirrhose sous-jacente avec

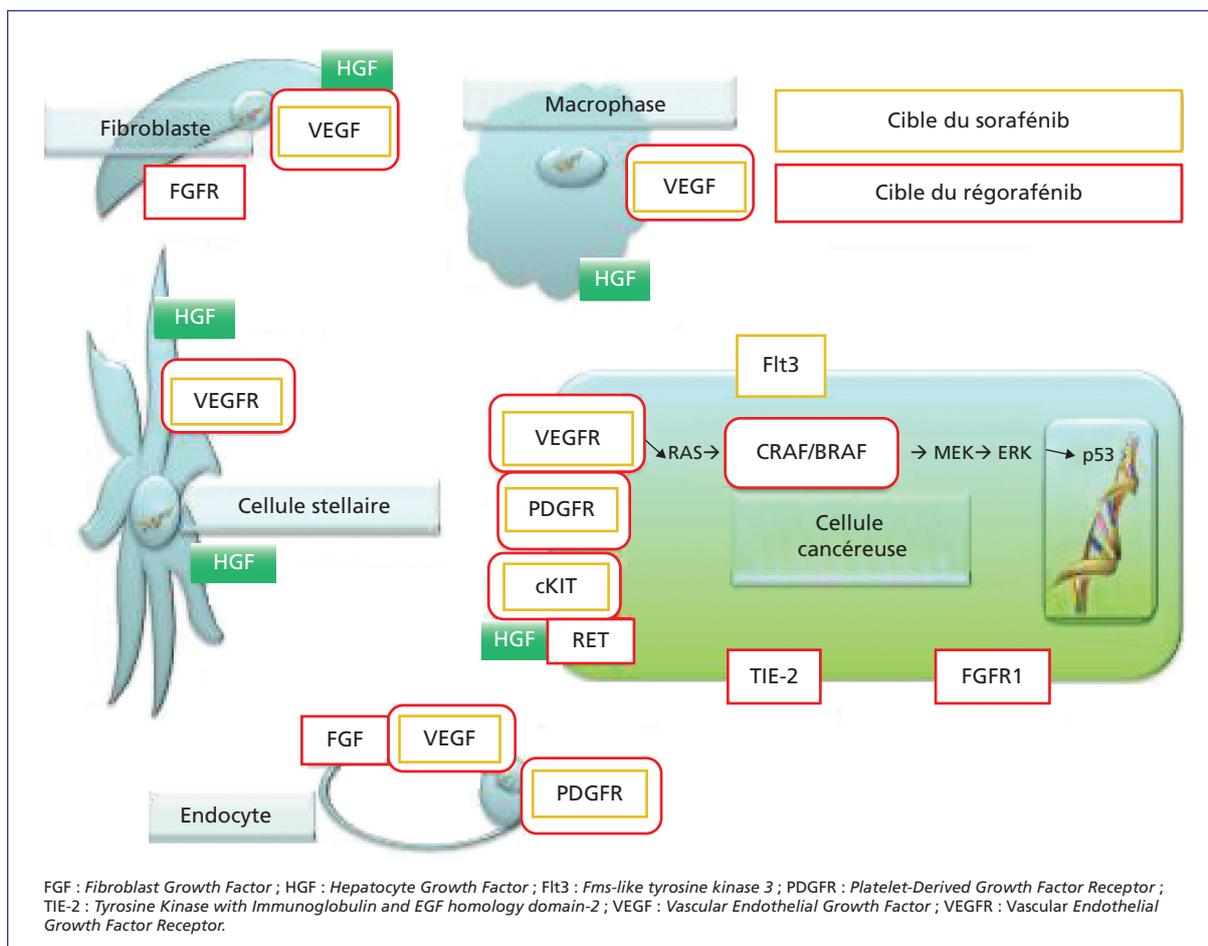


Figure 1. Cibles cellulaires du sorafénib et du régorafénib.

Figure 1. Cellular targets of sorafenib and regorafenib.

un score de Child-Pugh A. L'étiologie principale de la 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 contre 7,9 mois dans le groupe placebo (HR = 0,69, IC 95 % [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 par rapport 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 première ligne 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].

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 deux 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 (30 %) 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 contre 10,02 mois pour le groupe sorafénib : HR = 1,12, IC 95 % [0,88-1,42], $p = 0,36$) et en per-protocole (médiane 11,27 mois contre 10,41 mois, respectivement : HR = 0,86, IC 95 % [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 contre 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 »

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. L'étude a inclus 478 patients dans le bras lenvatinib (dose 8 mg/j si poids < 60 kg, 12 mg/j si poids ≥ 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 ; IC 95 % [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, IC 95 % [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

Tableau 1. Études publiées de phase III de première ligne comparant un bras expérimental au sorafénib.
Table 1. Published phase III studies of first-line treatment with sorafenib.

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 ≥ 3 dans le groupe linifanib (HTA/érythrodyesthésie 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, etc.)
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)

de syndrome main-pied dans le bras sorafénib [10]. Le lenvatinib n'a pas à ce jour d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France.

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 la 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, trois semaines sur quatre) 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, IC 95 % [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 au 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 régorafénib a obtenu l'AMM en France pour les patients en un bon état général (ECOG 0-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A), et ayant bien toléré leur traitement antérieur par sorafénib (au moins à demi-dose lors du dernier cycle).

« Le régorafénib a montré un effet sur la survie globale après progression sous sorafénib »

Le ramucirumab est un inhibiteur du récepteur 2 du VEGF. Dans l'essai REACH-2, le ramucirumab a été évalué en deuxième ligne de traitement, contre placebo, chez les patients ayant un CHC avancé ayant déjà été traités par sorafénib, et ayant un taux d'alpha foeto-protéine (AFP) > 400ng/ml. Cette étude avait été conçue à la suite du premier essai REACH qui suggérait un bénéfice dans cette population. L'étude REACH-2 a inclus 292 patients (197 patients randomisés dans le bras ramucirumab, 95 dans le bras placebo). Le critère de jugement principal a été atteint, la médiane de survie globale était de 8,5 mois contre 7,3 mois (HR = 0,71 ; IC 95 % [0,53-0,94] ; p = 0,02). La survie sans progression était aussi significativement meilleure dans le bras ramucirumab [12]. Il s'agit donc du premier traitement systémique du CHC ayant montré un bénéfice dans une population sélectionnée sur un biomarqueur. Il n'y a pas d'AMM à ce jour en France.

Le cabozantinib est un autre inhibiteur de tyrosines kinases ciblant MET, les récepteurs du VEGF et AXL. Dans l'étude de phase III CELESTIAL, le cabozantinib a été évalué contre placebo chez les patients ayant un CHC avancé en deuxième ou troisième ligne de traitement (dont une ligne par sorafénib). L'étude a inclus 707 patients (470 patients randomisés dans le bras cabozantinib, 237 dans le bras placebo). Le critère de jugement principal a été atteint, la médiane de survie globale était de 10,2 mois contre 8,0 mois (HR = 0,76 ; IC 95 % [0,63-0,92] ; p = 0,005). La survie sans progression et le taux de réponse étaient aussi significativement meilleurs dans le bras cabozantinib. La toxicité était celle attendue, avec deux fois plus de toxicité de grade ≥ 3 dans le bras cabozantinib (68% des patients) que dans le bras placebo (36% des patients) avec comme principales toxicités une asthénie, une anorexie, des diarrhées, un syndrome main-pied, et une hypertension artérielle. Le cabozantinib a obtenu l'AMM dans le traitement du CHC, mais son prix et son remboursement sont encore en attente à ce jour.

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 trois 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 contre 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 contre 20,9 % dans le groupe PIAF (p = 0,058) sans qu'il n'y ait de différence sur la survie globale (6,8 contre 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 et de 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 cétuximab, 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 un 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 de grade 3-4 étaient le plus souvent hématologiques : neutropénies (17,2 %), thrombopénies (9,2 %), anémies (6 %), neurotoxicités (4,8 %) et diarrhées (3,1 %).

Une étude rétrospective multicentrique de l'Association des gastro-entérologues oncologues (AGEO) 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 étaient 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 de grade 3-4 a été observée chez 44 % des patients : thrombopénie (24 %), neutropénie (18 %), diarrhées (14 %) et neurotoxicités (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-PD-1 et anti-PD-L1 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 (*Programmed Death 1*) exprimé à la surface des lymphocytes T activés. Une large étude de phase I/II, (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 deux 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 cytolysé 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 (IC 95 % [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.

Le trémélimumab 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 trémélimumab, incluant 21 patients avec hépatite virale C chronique sous-jacente. Le profil de tolérance était 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 trémélimumab 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 (*Programmed Death Ligand-1*). Une étude de phase I/II présentée à l'ASCO 2017, a évalué le durvalumab à la dose de 10mg toutes les deux 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 I/II a évalué la combinaison de durvalumab et de trémélimumab chez 40 patients. Ils recevaient le durvalumab à la dose de 20 mg/kg et le trémélimumab à la dose de 1 mg/kg toutes les quatre 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, cytolysé hépatique, rash, diarrhée) et 25 % une toxicité de grade 3-4 (hyperlipasémie et cytolysé 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 :

- insertion du gène codant la β -galactosidase ;
- insertion du gène du GM-CSF (*granulocyte macrophage colony-stimulating factor*) pour favoriser la réponse immunitaire ;
- délétion du gène de la thymidine kinase pour favoriser la sélectivité tumorale de répllication.

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 contre 6,7 mois dans le groupe faible dose) [25]. Les résultats de l'étude de phase III PHOCUS, comparant la combinaison de sorafénib et d'injections intratumorales de PEXA-VEC au sorafénib seul dans le CHC avancé, sont attendus.

Conclusion

Le sorafénib reste le traitement systémique de référence de première ligne du CHC avancé. Le lenvatinib a montré sa non-infériorité dans une étude de phase 3, mais n'a pas d'AMM en France actuellement. Le régorafénib est le traitement de référence de deuxième ligne chez les patients ayant bien toléré le sorafénib. Le ramucirumab a montré son efficacité chez les patients ayant un taux d'AFP > 400 ng/mL, mais n'a pas d'AMM actuellement. Le cabozantinib a aussi montré son efficacité en deuxième ou troisième ligne, a obtenu une AMM, mais n'a pas encore de remboursement. 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.

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 montré un effet en termes de survie globale chez les patients ayant progressé sous sorafénib.
- Le ramucirumab est le seul traitement ayant une efficacité démontrée dans une population sélectionnée par un biomarqueur (AFP élevée), mais n'a pas encore d'AMM.
- Le cabozantinib a une efficacité démontrée, avec une AMM en France, en attente de remboursement.
- Les premières données cliniques sur l'immunothérapie sont prometteuses avec un profil de toxicité satisfaisant, notamment en cas d'hépatite virale chronique.

RÉFÉRENCES

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. Linafinib 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 ; 18 (12) : 1624-36.
9. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, et al. SIRveNIB: Selective internal radiation therapy versus sorafenib in Asia-Pacific patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 (19) : 1913-21.
10. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018 ; 391 (10126) : 1163-73.
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, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019 ; 20 (2) : 282-96.
13. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Metiv-HCC : Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018 ; 379 (1) : 54-63.
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. Zaanani 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 III 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.