

CHIMIOTHERAPIE D'AVENIR DES CARCINOMES HEPATOCELLULAIRES

Eric Raymond

Service Inter Hospitalier de Cancérologie Bichat-Beaujon
Hôpital Beaujon, Clichy

L'hépatocarcinome est une des principales cause de la mortalité chez les cirrhotiques [1]. Au-delà du traitement chirurgical [2], les approches locorégionales (embolisation, chimiothérapie intra-artérielle, et chimioembolisation) et les traitements systémiques (interféron, hormonothérapie, et chimiothérapie) offrent les avantages marginaux en termes de survie [3-6].

Les limites de la chimiothérapie

Les résultats des chimiothérapies systémiques restent décevants chez les patients présentant un carcinome hépatocellulaire inopérable, probablement dû à la forte et fréquente expression de gènes impliqués dans la résistance pleiotropique aux agents anticancéreux conventionnels (MDR, MRP, haut niveau de thymidilate synthase, ...) [8, 9]. De plus, l'administration de la chimiothérapie chez le patient cirrhotique est souvent délicate pour de nombreux médicaments à métabolisme ou excrétion hépatique, la réduction de la capacité du foie à métaboliser et à excréter les agents cytotoxiques s'accompagnant dans ce cas d'une augmentation de la toxicité. L'utilisation récente de chimiothérapies telles que le GEMOX (gemcitabine-oxaliplatin) chez les patients présentant un carcinome hépatocellulaire avancé est l'un des meilleurs exemples d'utilisation rationnelle de médicaments cytotoxiques sans majoration des effets secondaires. Cette combinaison thérapeutique est basée sur :

- 1) la synergie entre ces deux médicaments en administration séquentielle (la gemcitabine suivie d'oxaliplatin étant la séquence ayant la meilleure activité dans les modèles précliniques) [10]
- 2) l'activité clinique de la gemcitabine en monothérapie et les résultats encourageants des combinaisons 5 fluorouracile/oxaliplatin chez les patients présentant un carcinome hépatocellulaire dans les essais de phase II [11] [12]
- 3) l'absence de toxicité rénale et hépatique de l'oxaliplatin et de la gemcitabine chez le patient cirrhotique confirmée, par deux cliniques études chez des patients présentant

des cancers du pancréas, [13] du poumon, et de l'ovaire [14] avec des toxicités de grade 3-4 dans moins de 5% de cas.

Les résultats de ce type de chimiothérapie montrent un taux de réponse globale de 19% associé à une stabilisation tumorale pour 48% des patients avec une toxicité acceptable, y compris chez des patients ayant reçu une chimioembolisation et une chimiothérapie systémique préalable. A titre de référence, le taux de réponse attendu avec le 5fluorouracile, le cisplatin, et la doxorubicine en monothérapie est seulement de 5% à 25%. [17-22]. De même, les études de la phase II récentes avec de nouveaux agents cytotoxiques, tels que l'irinotecan, le topotecan, le paclitaxel, et le raltitrexed, ont donné également des résultats décevants. [23-26]. De plus, des médicaments comme l'irinotecan et les poisons du fuseau présentent souvent un métabolisme hépatique et leurs posologies doivent être adaptées chez les patients présentant des anomalies du bilan hépatique notamment une cholestase et/ou une cytolysé [26-34].

Les promesses des thérapies multi-cibles contre VEGF/VEGFR et PDGF/PDGFR

Un certain nombre de facteurs angiogéniques tels que le facteur de croissance endothéial vasculaire (VEGF) et le facteur de croissance bFGF des fibroblastes sont exprimés dans les carcinomes hépatocellulaires. Parmi ces facteurs, VEGF est l'un des facteurs pro-angiogéniques les plus efficaces impliqués dans la néoangiogénèse tumorale notamment pour le carcinome hépatocellulaire. Le VEGF interagit avec deux récepteurs tyrosine kinase de haute affinité dont le récepteur 1 (Flt-1) et le récepteur 2 (Flk-1/KDR de VEGF). Flk-1/KDR est impliqué dans la signalisation de la prolifération, la migration, la différentiation des cellules endothéliales et module la perméabilité vasculaire [35-37]. Les récepteurs de VEGF sont surexprimés dans beaucoup de cancers humains, incluant le carcinome hépatocellulaire. La première approche clinique a consisté en l'étude du bévacizumab, une anticorps recombinant neutralisant VEGF, en association avec la chimiothérapie dans le cas d'études de phase II avec des résultats peu encourageants. Une approche alternative plus prometteuse a consisté en l'utilisation d'agents inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de ces récepteurs. Les médicaments anticancéreux les plus actifs de cette catégorie bloquent simultanément plusieurs kinases et sont considérés comme des agents inhibiteurs multi-ciblés [35-37], capables de bloquer la signalisation de VEGFR, PDGFR et d'autres kinases membranaires et/ou cytoplasmiques. De nombreuses études pré-cliniques *in vitro* et *in vivo* ont montré un effet direct de ces agents sur la croissance des tumeurs et sur l'angiogénèse tumorale, notamment

dans les carcinomes hépatocellulaires. De plus, la signalisation d'aval de ces récepteurs semble impliquer la voie de MAPK-ERK pouvant également être la cible de thérapeutiques spécifiques [35-37].

L'efficacité des thérapies ciblées, notamment celles visant VEGFR, PDGFR, MET, et FGF sont actuellement en cours d'évaluation clinique chez l'homme [38]. Dans ce contexte, le *sorafenib*, premier médicament de sa génération administré par voie orale avec une bonne tolérance clinique a permis d'obtenir une médiane de survie globale de 9.2 mois avec un taux de contrôle tumoral de plus de 33% (réponses objectives, mineures et stabilisations). Ces données rivalisent avec la plupart des études antérieures de polychimiothérapie (cisplatine, interféron, doxorubicine, et 5fluorouracile [PIAF]) ou les monochimiothérapies (comme la doxorubicine et le cisplatine). Contrairement à la chimiothérapie, il paraît intéressant de noter que le contrôle tumoral n'est pas simplement obtenu par la diminution du volume au scanner mais également par l'obtention d'une nécrose tumorale parfois majeure sans réelle diminution de volume (Figure 1). D'autres médicaments comme le *sunitinib* sont en cours d'évaluation dans cette indication. Il est probable que les premiers résultats extrêmement prometteurs obtenus avec cette nouvelle classe thérapeutique se traduisent dans le futur par une amélioration significative de la prise en charge des malades lors de leur utilisation, non plus dans des situations palliatives, mais dans des stratégies combinées (avec la chirurgie et la radiofréquence) à visée curative.

Conclusion.

Bien que classiquement résistants aux chimiothérapies conventionnelles, certains patients présentant un carcinome hépatocellulaire avancé non opérable peuvent bénéficier d'une chimiothérapie palliative associant *gemcitabine* et *oxaliplatin* dont le rapport bénéfice/risque semble favorable. Les progrès très récents obtenus avec de nouvelles molécules ciblées comme le *sunitinib* et le *sorafenib* agissant sur VEGFR et PDGFR semblent suffisamment encourageants pour prédire des avancées notables dans la prise en charge médicale des carcinomes hépatocellulaires au cours des cinq prochaines années.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. el-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Clin Liver Dis . 2001; 5: 87-107.

2. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* . 2001; 35: 421-430.
3. Bruix J, Llovet JM, Castells A, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* . 1998; 27: 1578-1583.
4. Mathurin P, Rixe O, Carbonell N, et al. Review article: overview of medical treatments in unresectable hepatocellular carcinoma - an impossible meta-analysis? *Aliment Pharmacol Ther* . 1998; 12: 111-126.
5. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* . 1995; 332: 1256-1261.
6. Simonetti RG, Liberati A, Angiolini C, Pagliaro L. Treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Oncol* . 1997; 8: 117-136.
7. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* . 2002; 359: 1734-1739.
8. Ng IO, Liu CL, Fan ST, Ng M. Expression of P-glycoprotein in hepatocellular carcinoma. A determinant of chemotherapy response. *Am J Clin Pathol* . 2000; 113: 355-363. Links
9. Chou YY, Cheng AL, Hsu HC. Expression of P-glycoprotein and p53 in advanced hepatocellular carcinoma treated by single agent chemotherapy: clinical correlation. *J Gastroenterol Hepatol* . 1997; 12: 569-575.
10. Faivre S, Raymond E, Woynarowski JM, Cvitkovic E. Supraadditive effect of 2,2-difluorodeoxycytidine (gemcitabine) in combination with oxaliplatin in human cancer cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* . 1999; 44: 117-123.

11. Bearz A, Sorio R, Tommasi G, et al. Oxaliplatin and 5-fluorouracil in hepatocarcinoma [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* . 2001; 20: 148b.
12. Yang TS, Lin YC, Chen JS, Wang HM, Wang CH. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* . 2000; 89: 750-756. Links
- 13 Louvet C, Andre T, Lledo G, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin in advanced pancreatic adenocarcinoma: final results of a GERCOR multicenter Phase II study. *J Clin Oncol* . 2002; 20: 1512-1518.
14. Faivre S, Le Chevalier T, Monnerat C, et al. Phase I-II and pharmacokinetic study of gemcitabine combined with oxaliplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer and ovarian carcinoma. *Ann Oncol* . 2002; 13: 1479-1489.
15. Caussanel JP, Levi F, Brienza S, et al. Phase I trial of 5-day continuous venous infusion of oxaliplatin at circadian rhythm-modulated rate compared with constant rate. *J Natl Cancer Inst* . 1990; 82: 1046-1050.
16. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* . 1981; 47: 207-214.
17. van Eeden H, Falkson G, Burger W, Ansell SM. 5-Fluorouracil and leucovorin in hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* . 1992; 3: 404-405.
18. Mani S, Schiano T, Garcia JC, et al. Phase II trial of uracil/tegafur (UFT) plus leucovorin in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Invest New Drugs* . 1998; 16: 279-283.
19. Falkson G, Ryan LM, Johnson LA, et al. A random Phase II study of mitoxantrone and cisplatin in patients with hepatocellular carcinoma. An ECOG study. *Cancer* . 1987; 60: 2141-2145.
20. Lai CL, Wu PC, Chan GC, Lok AS, Lin HJ. Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* . 1988; 62: 479-483.

21. Lai EC, Choi TK, Cheng CH, et al. Doxorubicin for unresectable hepatocellular carcinoma. A prospective study on the addition of verapamil. *Cancer* . 1990; 66: 1685-1687.
22. Mok TS, Leung TW, Lee SD, et al. A multi-centre randomized Phase II study of nolatrexed versus doxorubicin in treatment of Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* . 1999; 44: 307-311.
23. Wall JG, Benedetti JK, O'Rourke MA, Natale RB, Macdonald JS. Phase II trial to topotecan in hepatocellular carcinoma: a Southwest Oncology Group study. *Invest New Drugs* . 1997; 15: 257-260.
24. O'Reilly EM, Stuart KE, Sanz-Altamira PM, et al. A Phase II study of irinotecan in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* . 2001; 91: 101-105.
25. Rougier P, Ducreux M, Kerr D, et al. A Phase II study of raltitrexed (Tomudex) in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* . 1997; 8: 500-502.
26. Chao Y, Chan WK, Birkhofer MJ, et al. Phase II and pharmacokinetic study of paclitaxel therapy for unresectable hepatocellular carcinoma patients. *Br J Cancer* . 1998; 78: 34-39.
27. Ulrich-Pur H, Kornek GV, Fiebiger W, Schull B, Raderer M, Scheithauer W. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with biweekly high-dose gemcitabine. *Oncology* . 2001; 60: 313-315.
28. Yang TS, Wang CH, Hsieh RK, Chen JS, Fung MC. Gemcitabine and doxorubicin for the treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a Phase I-II trial. *Ann Oncol* . 2002; 13: 1771-1778.
29. Koren G, Beatty K, Seto A, Einarson TR, Lishner M. The effects of impaired liver function on the elimination of antineoplastic agents. *Ann Pharmacother* . 1992; 26: 363-371.
30. Donelli MG, Zucchetti M, Munzone E, D'Incalci M, Crosignani A. Pharmacokinetics of anticancer agents in patients with impaired liver function. *Eur J Cancer* . 1998; 34: 33-46.

31. Raymond E, Boige V, Faivre S, et al. Dosage adjustment and pharmacokinetic profile of irinotecan in cancer patients with hepatic dysfunction. *J Clin Oncol* . 2002; 20: 4303-4312.
32. Strumberg D, Erhard J, Harstrick A, et al. Phase I study of a weekly 1 hour infusion of paclitaxel in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* . 1998; 34: 1290-1292.
33. Graham MA, Lockwood GF, Greenslade D, Brienza S, Bayssas M, Gamelin E. Clinical pharmacokinetics of oxaliplatin: a critical review. *Clin Cancer Res* . 2000; 6: 1205-1218.
34. Raymond E, Faivre S, Chaney S, Woynarowski J, Cvitkovic E. Cellular and molecular pharmacology of oxaliplatin. *Mol Cancer Ther* . 2002; 1: 227-235.
35. Liu Y, Poon RT, Li Q, Kok TW, Lau C, Fan ST. Both angiogenesis and angiogenesis-independent effects are responsible for hepatocellular carcinoma growth arrest by tyrosine kinase inhibitors PTK787/ZK222584. *Cancer Res* 65: 3691-9, 2005.
36. ZD6474 inhibits proliferation and invasion of human hepatocellular carcinoma cells. Giannelli G, Azzariti A, Sgarra C, Porcelli L, Antonaci S, Paradiso A. *Biochem Pharmacol* 71: 479-485, 2006.
37. Molecular Fingerprinting and autocrine growth regulation of endothelial cells in a murine model of hepatocellular carcinoma. Ryschich E, Lizdenis P, Ittrich C, Benner A, Stahl S, Hamann A, Schmitdt J, Knolle P, Arnold B, Hä默ling GJ, Ganss R. *Cancer Res* 66: 198-211, 2006.
38. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci , Amadori D, Santoro A, Figer A, De Greve J, Douillard J-Y, Lathia C, Schwartz B, Taylor I, Moscovici M, Saltz LB. *J Clin Oncol* 24: 4293-4300., 2006.