

## **Quels développements thérapeutiques dans le carcinome hépato-cellulaire ?**

Professeur Michel DUCREUX,  
Hôpital Paul BROUSSE( AP-HP), Institut Gustave ROUSSY

Le carcinome hépato-cellulaire même à l'heure du dépistage reste une pathologie fréquente et grave. S'il existe de multiples possibilités thérapeutiques pour les formes relativement localisées, les résultats sont dans l'ensemble décevants dès qu'un traitement à but curatif ne peut être proposé. La proportion de patients rentrant dans cette catégorie est élevée, de l'ordre de 80 % environ, sans négliger les récidives qui surviennent localement ou à distance pour les cas chez lesquels un traitement curatif a été réalisé.

Globalement, on peut considérer que le carcinome hépato-cellulaire est une maladie chimio-résistante mais cette chimio-résistance est une notion relative comme cela a été démontré dans le passé dans différents cancers digestifs ou non (cancer du côlon, cancer du pancréas, tumeur stromale). Dans ce contexte, il est donc important de poursuivre les évaluations des chimiothérapies et récemment, il a été montré que l'association gemcitabine - oxaliplatine était capable d'obtenir près de 20 % de réponses objectives. Cette chimiothérapie ne peut être proposée à tous les patients mais constitue une proposition raisonnable chez les patients en bon état général. Une étude plus récente a testé l'association capécitabine - oxaliplatine avec là encore des résultats en demi-teinte en termes d'efficacité thérapeutique. Cinquante patients ont été inclus dans cette étude de Phase II, 39 étaient évaluables. Trois réponses partielles, 29 stabilisations ont été observées pour un contrôle de la croissance tumorale de 64 % mais une médiane de survie sans progression courte à 4,8 mois et une médiane de survie globale à 9,3 mois.

L'arrivée des chimiothérapies ciblées a fait naître des espoirs importants dans de nombreuses pathologies tumorales. Le carcinome hépato-cellulaire constitue une cible de choix pour les traitements anti-angiogéniques compte-tenu de son caractère hypervascularisé. On dispose de très peu de données à l'heure actuelle sur l'efficacité de ce type de traitement. Un essai est en cours concernant le bevacizumab seul. Une publication récente a évalué l'efficacité de l'association gemcitabine oxaliplatine + bevacizumab. Trente patients ont été traités. Le temps médian jusqu'à progression n'était que de 18 semaines et la médiane de durée de réponses de 13 semaines.

Pour les formes les plus avancées, après les espoirs déçus des traitements « hormonaux » de type tamoxifène ou plus récemment analogues de la

somatostatine, il reste toujours à trouver un traitement médical simple et peu毒ique qui pourrait améliorer la survie des patients sans détériorer leur qualité de vie. La pravastatine dont le relationnel d'utilisation dans cette indication est fort, devrait faire l'objet prochainement d'un essai randomisé de grande taille afin d'évaluer son efficacité.

Sur un plan plus fondamental, il existe de nombreuses recherches qui font espérer des débouchés thérapeutiques à court terme. En particulier, il a été démontré que l'EFTY 720 un agent très prometteur qui inhibait la loi de signalisation RAC pouvait peut-être avoir une efficacité dans le cancer hépatocellulaire métastasé. Il existe également des recherches sur l'apoptose induite par le Tumor Necrosis Factor (TNF) et la possibilité de renforcer cette apoptose. L'activation des voies MEK/ERK, PI3K/AKT pourrait également être une cible fonctionnelle intéressante de médicaments anti-EGFR tel que le gefitinib. Compte tenu des nouvelles modalités de développement des anticancéreux qui vont de la cible au médicament, il apparaît maintenant que la connaissance de la carcinogénèse du carcinome hépatocellulaire pourrait permettre la mise en évidence de cibles tumorales accessibles aux futurs traitements.

Il existe également des possibilités d'avancer dans le domaine du traitement loco-régional et en particulier de la vectorisation. En particulier, des billes chargées à l'adriamycine pourraient représenter dans un avenir proche une évolution thérapeutique de la chimio-embolisation. Enfin, la radiothérapie par ses possibilités techniques nouvelles représente un espoir thérapeutique absolument indiscutable pour des formes relativement localisées. Les nouvelles techniques d'irradiation permettent en effet de cibler des volumes tumoraux complexes en épargnant au maximum le foie adjacent ainsi que délivrer le rayonnement de manière ciblée en tenant compte des mouvements respiratoires. Une réévaluation de cette technique dans le carcinome hépatocellulaire est en cours par certaines équipes.