

# **La place des thérapies ciblées dans le traitement du carcinome hépatocellulaire**

**Professeur Michel Ducreux,**

*Pôle Foie et Cancer, Hôpital Paul Brousse, Département de Médecine,*

*Institut Gustave Roussy*

---

Le carcinome hépatocellulaire est un cancer qui pose des problèmes thérapeutiques complexes à un stade avancé en raison :

1°) De l'existence d'une hépatopathie sous-jacente qui rend malaisée l'utilisation de certaines molécules ciblées et/ou de chimiothérapie.

2°) Une chimiorésistance primaire ou secondaire rapide à la plupart des antimitotiques habituels.

3°) Une gravité indiscutable associant un haut pouvoir de prolifération, une extension loco-régionale contre-indiquant rapidement tous les traitements à buts curatifs, une hypervasculariastion et un tropisme d'extension vasculaire. L'ensemble de ces caractéristiques faisait que toutes les tentatives de traitement médical en particulier de type biothérapie, hormonothérapie ou chimiothérapie s'étaient soldés par des échecs parfois retentissants.

L'arrivée des thérapies ciblées qui ont pour particularité d'être développées pour s'opposer à un mécanisme identifié de la progression ou de la prolifération tumorale a fait entrevoir un espoir thérapeutique. Les premiers résultats des études de phase II évaluant l'efficacité des antiangiogéniques de type anticorps administrés en intra-veineux (le bevacizumab Avastin®) ou petites molécules telles que le sorafenib (Nexavar®) ou le sunitinib (Sutent®) ont été encourageants avec des taux de réponse tumorale

faibles de l'ordre de 5 à 10% des cas mais des survies sans progression prolongées. Avec le sunitinib en particulier des nécroses tumorales ont été observées dans près de 50% des cas de carcinome hépatocellulaire. La preuve de l'efficacité des anti-angiogéniques dans le traitement médical du carcinome hépato-cellulaire a été apportée par l'étude randomisée SHARP présentée en 2007 et qui comparait chez des patients ayant une cirrhose Child Pugh A un traitement par sorafenib à un traitement par placebo. Plus de 600 patients ont été randomisés dans cet essai thérapeutique, la médiane de survie a été de 46 semaines dans le groupe traité contre 34 dans le groupe placebo.(p=0,0006). L'efficacité du sorafenib passait par un temps augmenté de contrôle tumoral car le pourcentage de réponses objectives était faible dans le bras traité (2,3%). Les principales toxicités observées avec le sorafenib sont : les syndromes main-pied, Les anti-angiogéniques ont déjà été évaluées en association avec la chimiothérapie : la combinaison gemcitabine oxaliplatine bevacizumab : le taux de réponses objectives a été de 20% chez 34 patients, la médiane de survie sans progression a été de 5,3 mois et la survie globale médiane de 9,6 mois.

Les inhibiteurs de l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) ont donné des résultats moins encourageants, mais qui méritent cependant d'être évalués ultérieurement. L'erlotinib n'a pas permis d'obtenir de réponse complète ou objective, en revanche cette molécule a été capable de contrôler la maladie pendant un temps médian de 16 semaines. Avec la combinaison Gemcitabine oxaliplatine cetuximab le taux de réponse a été de 20% et la survie médiane de 9,5 mois ce qui est peu différent de ce qui a été observé avec le bevacizumab.