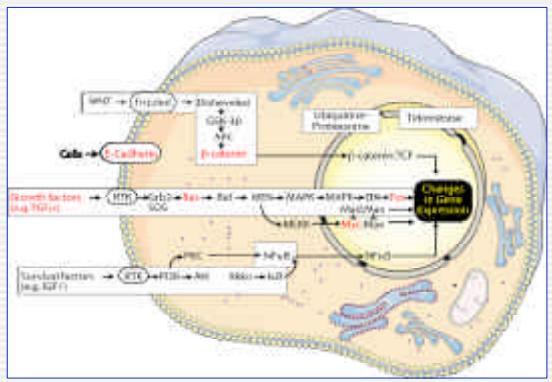


# VERS LES THÉRAPIES MULTICIBLES DU CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE...

Docteur Olivier Rosmorduc  
Service Gastro Entérologie Hépatologie  
Hôpital Saint-Antoine  
184 rue du Faubourg Saint Antoine  
75571 Paris

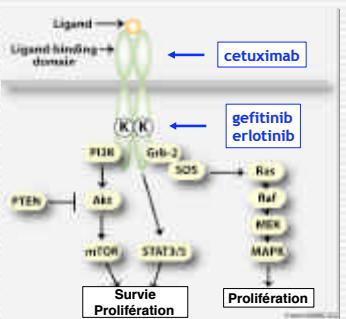
### Voies de signalisation activées dans le CHC



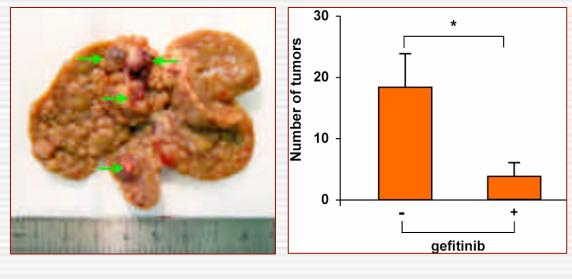
### Activation fréquente de voies dépendantes des facteurs de croissance hépatocytaires

Axe IGFs	IGF-II	16 - 40 %
	IRS1 / IRS2	86 - 100 %
Axe TGF $\alpha$	TGF $\alpha$	80 %
	EGFR/Her1 Her2/Her3	70 % 64 - 84 %
Axe Wnt	$\beta$ -caténine	17 - 40 %
	FZD-7	90 %
Axe TGF $\beta$	T $\beta$ R-I	80 %
	Smad7	60 %
Axe HGF	MET	20 - 48 %

### Ciblage de la prolifération et de la survie dépendant de EGFR

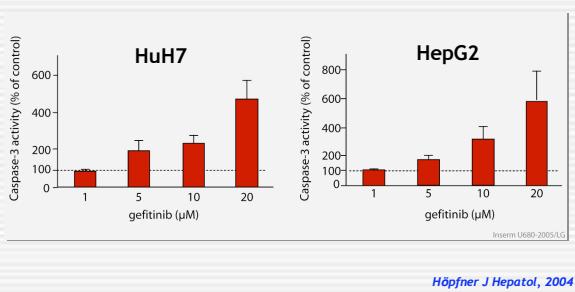


### Effet du gefitinib sur le développement du carcinome hépatocellulaire chez le rat



Schiffer, Hepatology 2005

### Apoptose induite par le gefitinib dans les lignées de carcinome hépatocellulaire



### Etudes cliniques utilisant les anti-EGFR dans le traitement du CHC avancé

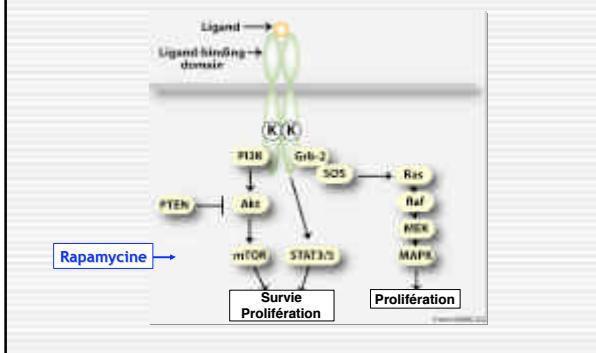
		n	Réponse (%)	Survie médiane (mois)
Philip, 2005	erlotinib	38	9	13
Thomas, 2005	erlotinib	25	0	6,2
Zhu, 2006	cetuximab	30	0	2
Louafi, ASCO 2007	gemcitabine oxaliplatine cetuximab	45	24	9,2

### Mécanismes potentiels de résistance aux inhibiteurs de R-EGF dans le CHC

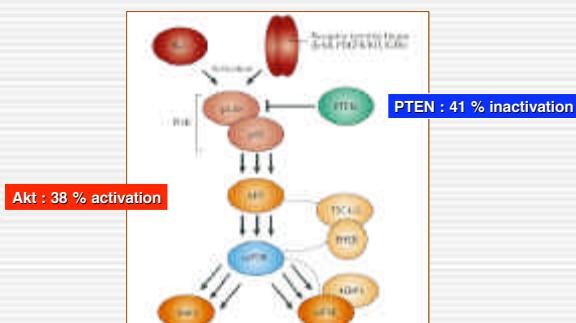
- Pas de mutations activatrices de EGFR au niveau du site tyrosine kinase (exons 18-21)
- Rares mutations de K-Ras
- Hyperphosphorylation de Akt
- Surexpression de partenaires de EGFR (HER2, HER3...)
- Activation d'autres voies dépendantes de récepteurs de facteurs de croissance (IGF2/IGF-R1...) ?

Lee, Pharmacogenet Genomics 2006  
 Su, Cancer Letters 2005  
 Desbois-Mouhoun, Int J Cancer, 2006  
 El-Serag, Gastroenterology 2007

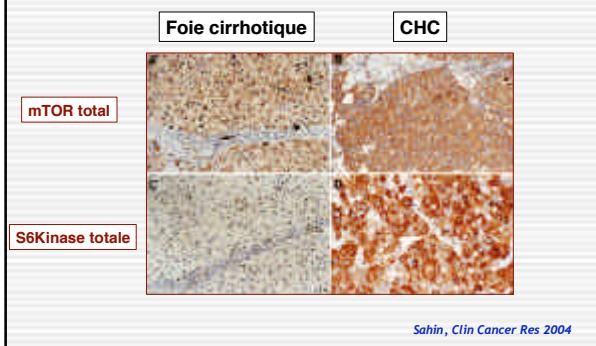
### Ciblage des voies de signalisation en aval de récepteurs de facteurs de croissance



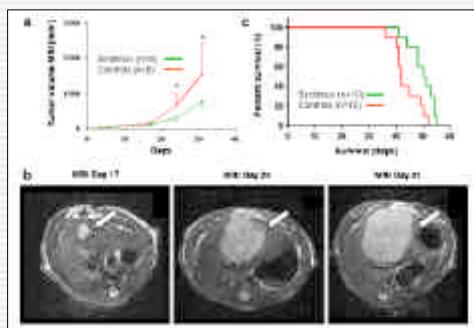
### Activation de la voie de prolifération dépendante de PI3K, AKT et mTOR dans le CHC



### Expression de mTOR et S6K dans le carcinome hépatocellulaire

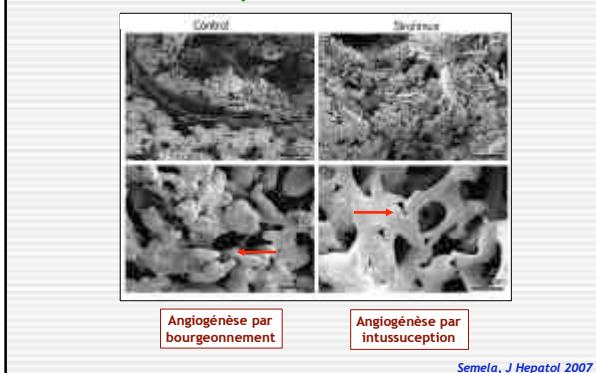


### Effet antitumoral et sur la survie du sirolimus dans un modèle expérimental de CHC

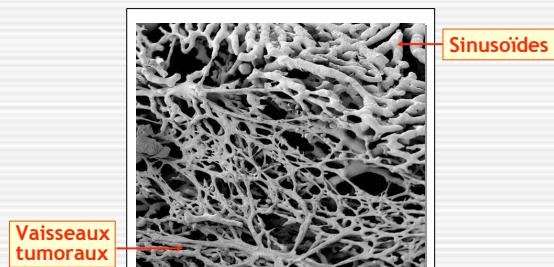


Semela, J Hepatol 2007

### Altération de l'angiogénèse tumorale par le sirolimus

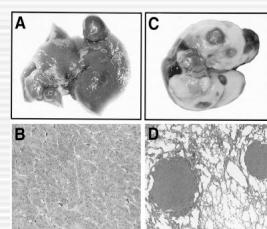


### Ciblage de l'angiogenèse du carcinome hépatocellulaire



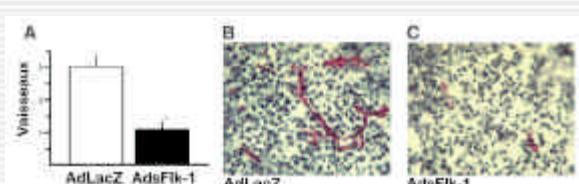
Semela J Hepatol, 2004

### Effet des anticorps anti-récepteurs du VEGF sur le développement du CHC induit par le DEN



Yoshiji, Hepatology, 2004

### Densité vasculaire tumorale du CHC par un dominant négatif du récepteur FLK-1



Raskopf, Hepatology 2005

### Études cliniques utilisant des anti-VEGF dans le traitement du CHC avancé

		n	Réponse (%)	Survie médiane (mois)
Zhu, 2006	gemcitabine oxaliplatin bevacizumab	33	5,3	9,6
Schwart, 2006	bevacizumab	24	6,4	NR
Malka, ASCO 2007	bevacizumab	30	12,5	NR

### Thérapies multicytiques dans le carcinome hépatocellulaire



Prolifération tumorale

Angiogenèse

**Sorafenib  
Sunitinib**

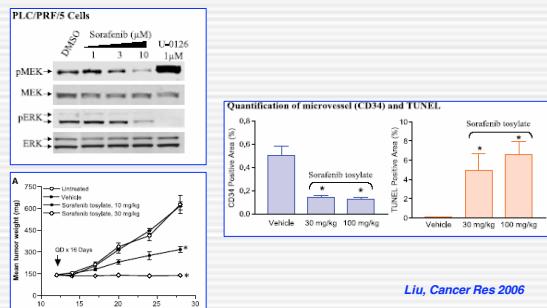
Effets antitumoraux

Effet antitumoral direct

Effet anti angiogénique

Destruction vasculaire

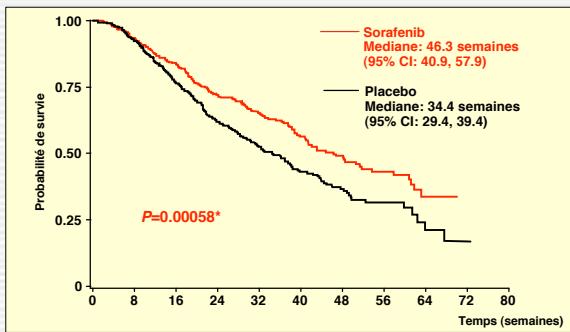
### Le sorafenib inhibe la voie de signalisation RAF/MEK/ERK, l'angiogenèse et la croissance du carcinome hépatocellulaire



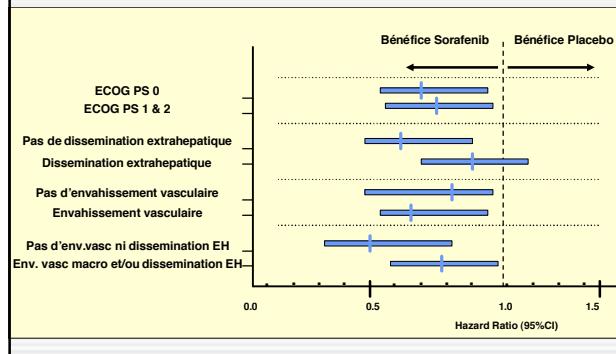
### Études cliniques des inhibiteurs multicibles dans le traitement du CHC avancé

		n	Réponse (%)	Stabilité (%)	Survie médiane (m)
Llovet, ASCO 2007	<b>Sorafenib</b>	602	2,3	71	10,7
Strumberg, JCO 2006	<b>Sorafenib</b>	9	11	33	-
Abou-Alfa, JCO 2006	<b>Sorafenib</b>	137	8	49	9,2
Faivre, ASCO 2007	<b>Sunitinib</b>	37	2,7	35	-

### Essai SHARP Survie Globale (intention de traiter)



### Essai SHARP Analyse de Survie par sous groupe



### Place du Sorafenib dans le traitement du CHC en 2007

- En première intention:
  - Monothérapie
  - Etat général conservé (OMS 0 à 2) et Child A
  - CHC inaccessible à un autre traitement et en particulier à une chimioembolisation
  - Absence de contre-indication (en particulier vasculaire)
    - insuffisance coronarienne, insuffisance cardiaque, HTA
    - hémorragie digestive récente (< 1 mois)
    - thrombopénie < 60000
- En cas de récidive ou après échec des autres traitements (dans les mêmes conditions)

