

L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS

TRAITEMENT DE L'HÉPATOCARCINOME AU STADE PALLIATIF PAR SORAFÉNIB (NEXAVAR®)

Résultats de l'étude SHARP (Sorafenib Hepatocarcinoma Assessment Randomized Protocol)

O. DETRY (1), J. DELWAIDE (2), A. DE ROOVER (3), P. MEUNIER (4), D. VAN DAELE (6), A. LAMPROYE (6),
P. HONORÉ (1), M. POLUS (6)

RÉSUMÉ : Les hépatocarcinomes évolués sont difficiles à soigner et aucun traitement systémique n'a jusqu'à présent démontré une efficacité dans leur prise en charge. Le sorafénib (Nexavar®, Bayer) est un inhibiteur multikinase qui diminue la prolifération des cellules tumorales et l'angiogenèse tumorale, et augmente le taux d'apoptose dans un grand nombre de modèles tumoraux. L'étude SHARP, étude de phase 3, randomisée et multicentrique, vient récemment de démontrer l'efficacité du sorafénib dans l'amélioration de la survie des patients souffrant d'hépatocarcinome évolué, non redevable d'un autre traitement, développé sur une cirrhose de stade A. Le gain de survie moyen était d'un peu moins de 3 mois, mais sans aucune efficacité en termes de réponse radiologique ou de délai avant progression symptomatique de la lésion. Le coût du traitement est d'un peu plus de 5.000 euros par mois. Il est maintenant important de tester l'efficacité du sorafénib en traitement adjuvant après résection chirurgicale ou radiofréquence. Le CHU de Liège participe à une étude multicentrique randomisée de ce type qui permettra de mieux définir le rôle du sorafénib dans cette indication. Une autre possibilité future à évaluer serait la combinaison du sorafénib à un autre agent antitumoral.

MOTS-CLÉS : *Oncologie - Foie - Transplantation - Hépatocarcinome*

INTRODUCTION

L'hépatocarcinome, tumeur maligne primitive hépatique développée aux dépens des hépatocytes, voit sa fréquence augmenter, en raison de l'augmentation de la fréquence des cirrhoses secondaires aux infections par le virus de l'hépatite C (VHC - HCV) et de l'hépatite B (VHB - HBV), liées à l'alcool ou encore aux stéato-hépatites non alcooliques. L'hépatocarcinome est le 5^{ème} cancer le plus fréquent au monde, et la 3^{ème} cause mondiale de décès par cancer (600.000 décès par an) (1). Les hépatocarcinomes de stade précoce sont redevables d'un traitement curateur par hépatectomie partielle, par transplantation hépatique ou par destruction par

PALLIATIVE MANAGEMENT OF HEPATOCARCINOMA WITH SORAFENIB (NEXAVAR®). RESULTS OF THE SHARP STUDY (SORAFENIB HEPATOCARCINOMA ASSESSMENT RANDOMIZED PROTOCOL TRIAL)

SUMMARY : Curative management of early-stage hepatocarcinoma may include partial hepatic resection, liver transplantation or tumoral necrosis using radiofrequency ablation or alcoholisation. Until recently, no efficient therapeutic mean was available for advanced hepatocarcinoma. Sorafenib (Nexavar®, Bayer) is a multikinase inhibitor that decreases tumoral proliferation and angiogenesis, and increases apoptosis in many cancer models. The results of a phase 3 randomized, multicentric, study, entitled SHARP, have now demonstrated that sorafenib increases survival in patients with advanced hepatocarcinoma developed in Child A cirrhosis. Mean survival gain was a little less than 3 months, without any radiologic response or improvement in the delay before symptomatic progression of the disease. The monthly cost of sorafenib is a little more than 5,000 euros. It is now crucial to evaluate the potential role of sorafenib in adjuvant therapy after liver resection or radiofrequency ablation of hepatocarcinoma. The CHU of Liège is taking part to a randomized, multicentric study evaluating the use of sorafenib after liver resection or radiofrequency ablation for hepatocarcinoma. Another future evaluation could be the association of sorafenib with other antitumoral agents.

KEYWORDS : *Oncology - Liver - Transplantation - Hepatocarcinoma*

radiofréquence ou alcoolisation (2, 3). Les hépatocarcinomes de stade plus évolué sont difficiles à soigner, et jusqu'à ce jour, aucun traitement systémique n'a démontré une efficacité quelconque sur la survie des patients souffrant d'hépatocarcinome avancé. Seul le traitement de confort était indiqué (4).

Le sorafénib (Nexavar®, Bayer) est un inhibiteur multikinase qui diminue la prolifération des cellules tumorales et l'angiogenèse tumorale, et augmente le taux d'apoptose dans un grand nombre de modèles tumoraux (5). Le sorafénib inhibe l'activité des cibles présentes dans les cellules tumorales (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, et FLT-3) et la vascularisation tumorale (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3, et PDGFR-β). Les RAF kinases sont des sérine/thréonine kinases, alors que les c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3, et PDGFR-β sont des récepteurs tyrosine kinase. Le sorafénib a démontré son efficacité dans le

(1) Professeur de Clinique, (3) Chef de Clinique, Service de Chirurgie Abdominale et Transplantation, CHU de Liège.

(2) Professeur de Clinique, (6) Chef de Clinique, Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Liège.

(4) Chef de Clinique, Service de Radiologie, CHU de Liège.

carcinome rénal (6). Dans des tests précliniques, le sorafénib a démontré une activité antiproliférative sur des lignées cellulaires d'hépatocarcinome (7), et une étude de phase 2 a démontré des résultats prometteurs de cette molécule sur l'hépatocarcinome avancé, motivant la réalisation d'une étude de phase 3, l'étude SHARP (Sorafenib Hepatocarcinoma Assessment Randomized Protocol), dont les résultats viennent d'être publiés dans le *New England Journal of Medicine* (8).

L'ÉTUDE SHARP

Cette étude était multicentrique (121 centres), randomisée 1 :1 en double-aveugle, et a inclus un total de 602 patients souffrant d'hépatocarcinome avancé sur cirrhose de stade A de Child-Pugh, confirmé par biopsie, patients non éligibles pour un traitement chirurgical ou locorégional ou après échec de ce traitement. 299 patients ont reçu du sorafénib à une dose de 400 mg par jour (deux fois 200 mg/j), et 303 patients ont reçu un placebo. Les objectifs primaires de cette étude étaient la survie globale, ainsi que la durée avant progression symptomatique. Les objectifs secondaires de cette étude étaient l'évaluation de la progression radiologique, le taux de contrôle radiologique de la maladie, et la tolérance du sorafénib chez ces patients cirrhotiques.

SURVIE GLOBALE

L'étude a été arrêtée prématurément lors de la seconde analyse intérimaire, en raison d'une amélioration significative de survie dans le groupe traité par sorafénib. La survie moyenne était de 10,7 mois dans le groupe sorafénib versus 7,9 mois dans le groupe placebo ($p < 0.001$). La survie à 1 an dans les groupes sorafénib et placebo était de 44 % et 33%, respectivement ($p < 0.001$). Cet effet bénéfique du sorafénib se rencontrait quels que soient les facteurs pronostiques de départ des différents patients.

DÉLAI AVANT PROGRESSION SYMPTOMATIQUE DE LA MALADIE

Aucune différence significative n'a été démontrée dans cette étude pour le délai avant progression symptomatique entre les deux groupes.

DÉLAI AVANT PROGRESSION RADIOLOGIQUE

Le délai avant progression radiologique était de 5,5 mois dans le groupe sorafénib et de 2,8 mois dans le groupe contrôle ($p < 0,001$). Le

taux moyen de survie sans progression radiologique à 4 mois de traitement a été de 62% et 42%, respectivement.

TAUX DE RÉPONSE RADIOLOGIQUE

Le taux de réponse radiologique partiel était de 2% dans le groupe sorafénib et de 1% dans le groupe contrôle, sans différence significative. Il n'y avait aucune réponse complète dans aucun des 2 groupes.

COMPLICATIONS LIÉES AU TRAITEMENT

Les effets secondaires du sorafénib ont été généralement légers (grade 1 ou 2), et surtout dermatologiques, gastro-intestinaux et généraux. La diarrhée, la perte pondérale, les réactions main-pied, l'alopécie, l'anorexie et les changements de la voix étaient significativement plus fréquents dans le groupe sorafénib.

DISCUSSION

Cette étude évaluant l'efficacité du sorafénib dans l'hépatocarcinome est extrêmement importante, car il s'agit là de la première étude de phase 3, randomisée et multicentrique, démontrant l'efficacité d'un agent systémique sur la survie des patients souffrant d'hépatocarcinome. Jusqu'à présent, seuls les traitements de résection chirurgicale (hépatectomie, transplantation), de destruction locale (alcoolisation, radiofréquence) ou de chimiothérapie locorégionale (chimioembolisation artérielle hépatique) avaient démontré une efficacité dans la prise en charge thérapeutique des patients présentant un hépatocarcinome *a priori* limité au foie. Pour les lésions extrahépatiques (métastases ganglionnaires, hépatiques, osseuses) ou pour les patients souffrant d'un hépatocarcinome ayant provoqué une thrombose portale, aucun traitement efficace ne pouvait être proposé, et le sorafénib (Nexavar®) apporte une aide importante dans la prise en charge de ces patients. La place du sorafénib dans le traitement des carcinomes hépatocellulaires à un stade intermédiaire ou avancé a été décrite en détail dans un article de revue paru dans le même numéro (9).

L'étude SHARP a donc démontré une augmentation de la survie des patients traités. Cependant, ce gain de survie reste limité à moins de 3 mois (8). Aucun patient ne sera guéri par cette thérapeutique, et il n'y aura même aucune réponse radiologique significative au traitement. Le sorafénib ralentit l'évolution de la maladie, probablement en diminuant la multiplication

cellulaire et l'angiogénèse tumorale, mais ne diminue pas les masses tumorales. Il n'améliore pas non plus significativement la qualité de vie des patients, puisque le délai avant progression symptomatique de la maladie n'est pas modifié (8). Cependant, ce gain de survie de 3 mois est important pour ces patients au stade palliatif, et il s'agit là d'une étape thérapeutique significative dans leur prise en charge. De futures études devront démontrer s'il est intéressant de combiner le sorafénib à d'autres agents antitumoraux, ou encore de proposer ce traitement à titre adjuvant après prise en charge à visée curative par transplantation hépatique, par hépatectomie partielle ou par radiofréquence (10). Une étude randomisée multicentrique de ce type est d'ailleurs en cours à l'heure actuelle au CHU de Liège, évaluant l'efficacité du sorafénib après hépatectomie ou radiofréquence.

Le sorafénib reste cependant une molécule onéreuse, puisque le coût mensuel du traitement est de plus de 5.000 €, pour une efficacité réelle, mais limitée. Cela pose bien évidemment la question de la prise en charge de ces traitements par une enveloppe financière nationale dont le montant reste non extensible de façon illimitée. Or, même si l'hépatocarcinome est une maladie dont la fréquence augmente, il s'agit là d'une tumeur maligne qui est, dans la très grande majorité des cas, induite par des facteurs externes, voire comportementaux (HBV, HCV, alcool, stéatohépatite dysmétabolique) et, donc, peut être évitée par une prévention efficace. Le coût global de la prise en charge de l'hépatocarcinome doit être comparé au rapport coût/efficacité des mesures de prévention de ces différentes maladies hépatiques, mesures qui doivent rester la priorité.

Le sorafénib a été récemment accepté pour remboursement par l'INAMI pour l'hépatocarcinome évolué. Ce remboursement est soumis à des critères bien précis. Les indications officielles de remboursement sont les hépatocarcinomes biopsiés, développés sur cirrhose de stade de Child-Pugh A, et qui ne sont pas redevables

de la transplantation hépatique, transplantation qui reste le traitement curateur de référence de l'hépatocarcinome.

BIBLIOGRAPHIE

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P.— Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 2005, **55**, 74-108.
2. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J.— Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 2003, **362**, 1907-1917.
3. Bruix J, Sherman M.— Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2005, **42**, 1208-1236.
4. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al.— Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol*, 2001, **35**, 421-430.
5. Adnane L, Trail PA, Taylor I, Wilhelm SM.— Sorafénib (BAY 43-9006, Nexavar[®]), a dual-action inhibitor that targets RAF/MEK/ERK pathway in tumor cells and tyrosine kinases VEGFR/PDGFR in tumor vasculature. *Methods Enzymol*, 2005, **407**, 597-612.
6. Escudier BE, Eisen T, Stadler WM, et al.— Sorafénib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell. *Carcinoma N Engl J Med*, 2007, **356**, 125-134.
7. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al.— Phase II study of sorafénib in patients with Advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 4293-4300.
8. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al.— Sorafénib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 2008, **359**, 378-390.
9. Van Daele D, Belaiche J, Delwaide J, et al.— Traitement des carcinomes hépatocellulaires à un stade intermédiaire ou avancé. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 140-147.
10. Roberts LR.— Sorafénib in liver cancer. Just the beginning. *N Engl J Med*, 2008, **359**, 420-422.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. O. Detry, Service de Chirurgie abdominale et Transplantation, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.