

Carcinome hépatocellulaire: traitement systémique – changement de paradigme

Dr méd. Pamela Meyer-Herbon^a, Prof. Dr méd. Beat Müllhaupt^b, PD Dr méd. et Dr phil. nat. David Semela^a

^a Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Kantonsspital St. Gallen; ^b Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Zürich



Jusqu'alors, le traitement systémique en cas de cancer du foie avancé se limitait aux médicaments appartenant à la classe des inhibiteurs de tyrosine kinase; désormais, il existe plusieurs options thérapeutiques. A présent, un traitement d'association moderne composé d'un inhibiteur de point de contrôle (= immunothérapie) et d'un anticorps anti-facteur de croissance représente un changement de paradigme.

Contexte – incidence croissante du carcinome hépatique

A l'échelle mondiale, les cancers du foie (90% de carcinomes hépatocellulaires [CHC]) occupent le deuxième à quatrième rang des causes de mortalité par cancer [1, 5] et ils représentent le cinquième cancer le plus fréquent à travers le monde [2]. Selon les projections de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), environ un million de personnes décèderont d'un cancer du foie à travers le monde d'ici 2030, ce qui en fait un problème de santé global grandissant [3]. Les facteurs de risque les plus fréquents sont l'hépatite B et l'hépatite C, la consommation chronique d'alcool, de plus en plus la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD), ainsi que d'autres causes plus rares (hémochromatose, aflatoxines, etc.) [5]. La prévention, le dépistage, le diagnostic et avant tout le traitement adapté au stade de la maladie exercent dès lors une grande influence [6]. En particulier dans le domaine du traitement systémique, des progrès considérables ont pu être accomplis au cours des 1–2 dernières années pour le stade avancé du cancer du foie et vers la fin de l'année 2020, un changement de paradigme s'est opéré dans le traitement de première ligne tendant vers un traitement d'association constitué d'un inhibiteur de point de contrôle immunitaire (anti-PD-L1 = anticorps monoclonal dirigé contre le «programmed cell death-ligand 1») et d'un inhibiteur du VEGF (anticorps monoclonal dirigé contre le «vascular endothelial growth factor»).

Traitement adapté au stade du CHC

Stadification

Dans le CHC, comme pour tout autre type de cancer, c'est avant tout le stade tumoral qui est déterminant pour le traitement et le pronostic, sachant que la présence d'une cirrhose hépatique, avec une éventuelle limitation de la fonction hépatique et une possible hypertension portale (ascite, varices œsophagiennes, etc.), est bien sûr décisive à cet égard. Le système de stadification le mieux validé et le plus souvent utilisé pour le CHC est le «Barcelona Clinic Liver Cancer System» (BCLC, fig. 1) [6, 7].

Options thérapeutiques existantes et nouvelles options thérapeutiques pour le CHC

Les patients avec un CHC de stades BCLC 0 et A peuvent profiter en première ligne d'une résection de la tumeur (en l'absence d'hypertension portale cliniquement significative), d'un traitement ablatif local, comme par exemple l'ablation par radiofréquence ou par micro-ondes, ou d'une transplantation hépatique [2, 6]. Au stade intermédiaire (B), en cas de tumeurs multiples non résécables, en cas de CHC volumineux ou chez les patients non candidats à une transplantation, le traitement ablatif local par (chimio-)embolisation transartérielle est avant tout utilisé et il a montré un avantage de survie dans plusieurs études randomisées [2, 8]. Chez les patients présentant une réponse inadéquate à l'embolisation, une radiothérapie interne sélective (SIRT, par ex. avec des micro-

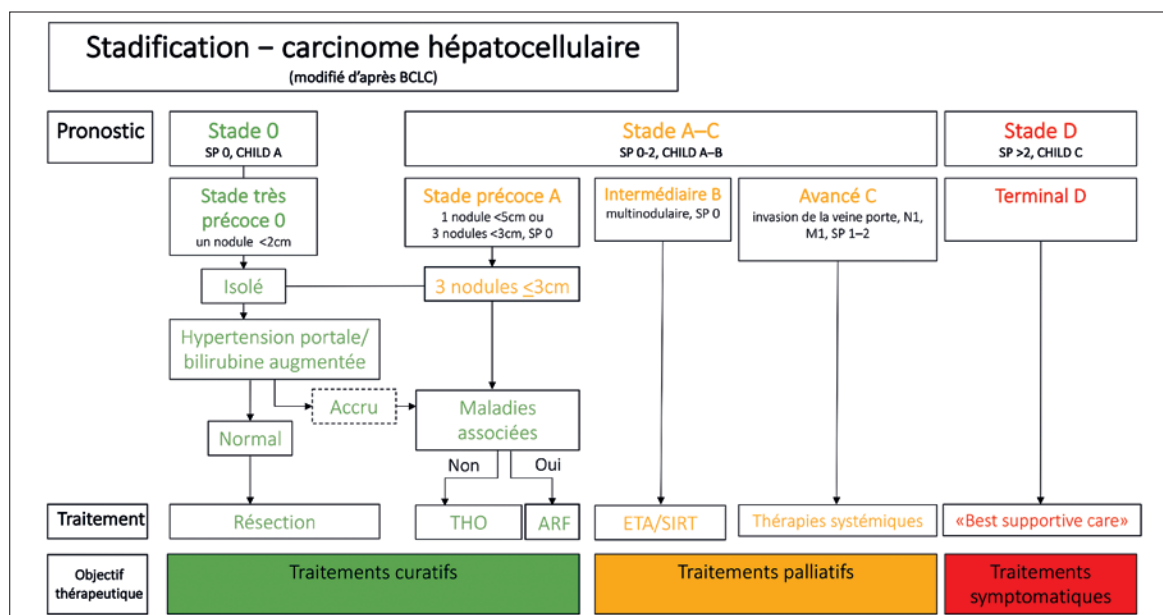


Figure 1: Stadification du carcinome hépatocellulaire (modifié d'après le «Barcelona Clinic Liver Cancer System» [BCLC]). Abréviations: CHILD: score de Child-Pugh; SP: statut de performance ECOG («Eastern Cooperative Oncology Group»); THO: transplantation hépatique orthotopique; ARF: ablation par radiofréquence (également possible par micro-ondes, etc.); ETA: embolisation transartérielle (ou chimio-embolisation); SIRT: radiothérapie interne sélective.

sphères radioactives chargées d'yttrium-90) ou des traitements systémiques peuvent être employés [9].

Au stade avancé métastatique (C), seul un traitement systémique est possible (fig. 2). Ce n'est que récemment que le traitement de première ligne établi a été complété par une deuxième substance. A la fois le sorafénib (Nexavar®), qui est déjà utilisé depuis 2008, et le lenvatinib (Lenvima®), qui est autorisé depuis 2019 dans cette indication, font partie de la classe des inhibiteurs de tyrosine kinase, avec de légères différences au niveau des récepteurs ciblés. Il a été démontré que le sorafénib entraînait un allongement de la survie médiane d'environ trois mois par rapport au placebo. En 2018, la non-infériorité en termes de survie globale du lenvatinib par rapport au sorafénib a été montrée [10, 11]. Les deux traitements ont un profil comparable en ce qui concerne les effets indésirables et leur fréquence (avant tout hypertension artérielle, diarrhée, perte d'appétit et érythrodysesthésie palmo-plantaire). Désormais, plusieurs traitements de deuxième ligne sont disponibles. Le régorafénib (Stivarga®) administré en deuxième ligne a entraîné un allongement de la survie de 2,8 mois [12]. Un autre inhibiteur de tyrosine kinase, le cabozantinib (Cabometyx®), a montré non seulement un allongement de la survie globale médiane de 2,2 mois par rapport au placebo, mais aussi une efficacité en tant que traitement de troisième ligne [13]. Un autre traitement de deuxième ligne possible en cas de CHC avancé est le ramucirumab (Cyramza®). Cet anticorps monoclonal humain dirigé contre le récepteur 2 du VEGF (anticorps anti-VEGFR-2) a avant tout montré un avantage significatif en termes de

survie médiane d'1,2 mois par rapport au placebo dans le sous-groupe de patients ayant une valeur d'alpha-fœtoprotéine (AFP) >400 ng/ml après un traitement préalable par sorafénib [14]. Cette étude de phase 3 pourrait indiquer la possibilité d'une sélection ciblée des patients sur la base de biomarqueurs (AFP).

A présent, l'utilisation d'immunothérapies (inhibiteurs de point de contrôle, actuellement uniquement anticorps anti-PD1 [«programmed cell death 1»] et anticorps anti-PD-L1 [«programmed cell death-ligand 1»]) est également évaluée chez les patients atteints de CHC. Les résultats de l'étude de phase 3, qui a évalué la monothérapie par l'inhibiteur de point de contrôle nivolumab (Opdivo®, anticorps anti-PD1) par rapport au sorafénib en traitement de première ligne, n'ont malheureusement pas confirmé les résultats positifs de l'étude de phase 2. Ainsi, le nivolumab n'a pas montré d'amélioration significative de la survie globale [15]. De même, le pembrolizumab (Keytruda®, anticorps anti-PD1) n'a pas montré d'avantage au niveau du critère d'évaluation combiné «survie globale / survie sans progression» par rapport aux meilleurs soins de support [16]. Par conséquent, ces deux options thérapeutiques sont actuellement uniquement autorisées en tant que traitement de deuxième ligne aux Etats-Unis.

Le nouveau traitement d'association composé de l'inhibiteur de point de contrôle atézolizumab (Tecentriq®, anticorps anti-PD-L1) et de l'anticorps anti-facteur de croissance bévacizumab (Avastin®, anticorps anti-VEGF) est depuis peu autorisé en Suisse pour le traitement de première ligne du cancer du foie avancé. Les

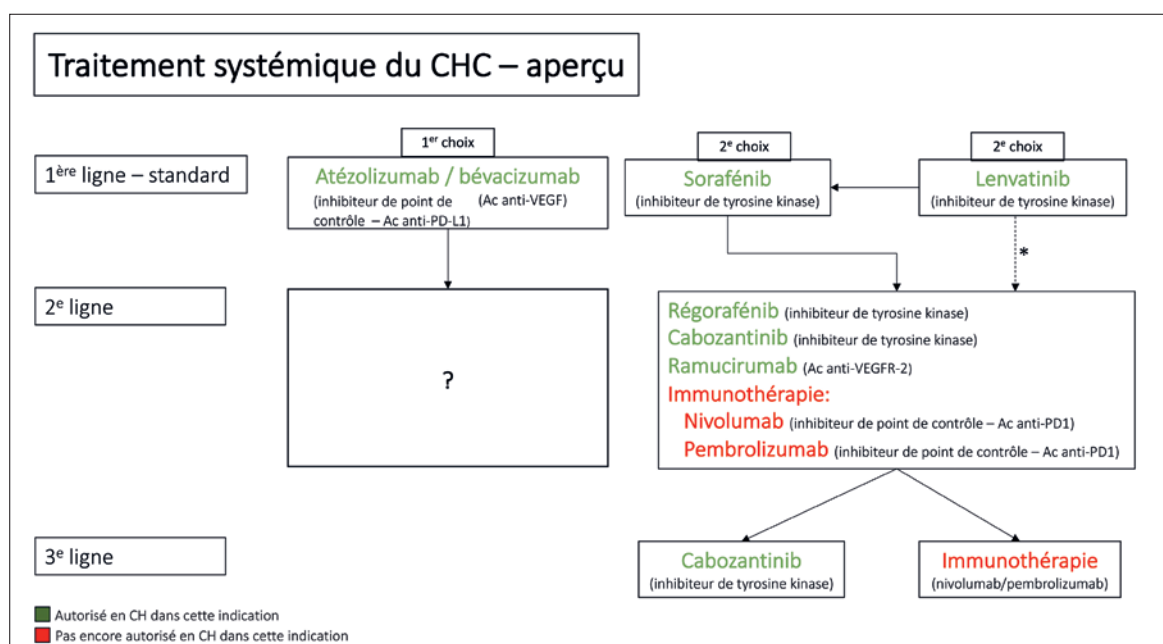


Figure 2: Aperçu du traitement systémique du carcinome hépatocellulaire (CHC). Abréviations: Ac anti-PD-L1: anticorps dirigé contre le «programmed cell death-ligand-1»; Ac anti-VEGF: anticorps dirigé contre le «vascular endothelial growth factor»; Ac anti-PD-1: anticorps dirigé contre le «programmed cell death-1»; Ac anti-VEGFR-2: anticorps dirigé contre le «vascular endothelial growth factor receptor 2»; * toutes les recommandations de deuxième ligne reposent sur un traitement préalable par sorafénib dans les études; ? = pour l'instant, pas de données d'études concernant la deuxième ligne après le traitement d'association.

données de l'étude IMbrave150 qui ont été publiées [17] démontrent de façon impressionnante l'atteinte du critère d'évaluation combiné «survie globale / survie sans progression» par rapport au traitement standard par sorafénib (survie globale médiane pour l'instant pas encore atteinte sous traitement d'association vs. 13,2 mois sous sorafénib). Ainsi, la survie globale à 12 mois s'élève à 67,2% dans le groupe sous traitement d'association versus 54,6% dans le groupe sous sorafénib. Pour la survie sans progression moyenne, le traitement d'association a montré un résultat significativement meilleur (plus 2,5 mois) que le traitement standard par sorafénib. La durée médiane jusqu'à une détérioration de la qualité de vie était même plus de trois fois plus longue avec le traitement d'association (11,2 vs. 3,6 mois). Les deux bras de traitement étaient comparables en ce qui concerne le taux d'effets indésirables et leur sévérité (effets indésirables de grade 3/4: 56,5 vs. 51,1%). De plus, le profil d'effets indésirables n'a pas montré de nouveaux signaux de sécurité et était comparable dans les deux groupes, même si les fréquences étaient différentes (entre autres: hypertension artérielle, protéinurie, perte d'appétit, diarrhée, syndrome main-pied, réaction à la perfusion, etc.). Le taux d'interruption du traitement en raison d'effets indésirables était de seulement 7 versus 10,3% [17].

En raison de ces résultats d'études positifs, cette association est désormais autorisée en Suisse pour les pa-

tients atteints de CHC et elle doit être privilégiée en première ligne.

Evaluation

A côté des inhibiteurs de tyrosine kinase établis, le traitement d'association nouvellement autorisé composé d'un inhibiteur de point de contrôle (actuellement, anticorps anti-PD-L1) et d'une substance anti-angiogénique, telle qu'un anticorps anti-facteur de croissance (anticorps anti-VEGF), montre une amélioration significative de la survie chez les patients avec un CHC avancé et une fonction hépatique préservée. Des études visant à évaluer le bénéfice, la gestion des effets indésirables, les biomarqueurs, etc. sont toutefois nécessaires [18].

Une question très intéressante reste pour l'instant encore sans réponse: Lequel des traitements systémiques connus est pertinent en tant que traitement de deuxième/troisième ligne en cas d'échec du nouveau traitement d'association de première ligne? Des études supplémentaires permettront de clarifier ce point à l'avenir.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2021.08689>.

Correspondance:
Dr méd.
Pamela Meyer-Herbon
Klinik für Gastroenterologie
und Hepatologie
Rorschacherstrasse 95
CH-9007 St. Gallen
[pamela.meyer-herbon\[at\]kssg.ch](mailto:pamela.meyer-herbon[at]kssg.ch)