

ARTICLE

## Traitement du carcinome hépatocellulaire avancé : une deuxième révolution avec l'immunothérapie

Laetitia Fartoux et Olivier Rosmorduc\*

Service d'Hépto-Gastro-Entérologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 83 boulevard de l'Hôpital, 75013, Paris, France

Reçu le 12 décembre 2018

**Résumé** – Le traitement du carcinome hépatocellulaire avancé a été longtemps désespérant en raison de l'absence de molécules efficaces et de la cirrhose sous-jacente, compromettant la tolérance aux chimiothérapies classiques. Une thérapie ciblée anti-angiogénique, le sorafenib, a été la seule option pendant une décennie avant que de nouvelles molécules orales soient enfin validées. L'immunothérapie, destinée à corriger le contexte immunosuppresseur fréquemment associé à cette tumeur, a montré des résultats prometteurs et pourrait remettre en question l'algorithme thérapeutique du carcinome hépatocellulaire avancé.

**Mots-clés** : carcinome hépatocellulaire, inhibiteur de tyrosine kinase, immunothérapie, inhibiteur de *checkpoints*, combinaison thérapeutiques

**Abstract - Treatment of the advanced HCC: A second revolution by using immunotherapy.** The treatment of advanced hepatocellular carcinoma has long been hopeless due to an absence of effective molecules and an underlying cirrhosis, compromising tolerance to conventional chemotherapy. A targeted anti-angiogenic therapy, sorafenib, has been the only option for a decade before new oral molecules have been finally validated. Immunotherapy, intended to correct the immunosuppressive context frequently associated with this tumor, has shown very promising results and could profoundly challenge the therapeutic algorithm of advanced hepatocellular carcinoma.

**Keywords:** hepatocellular carcinoma, tyrosine kinase inhibitors, immunotherapy, checkpoint inhibitors, therapeutic combination

### Abréviations

ASCO	American Society of Clinical Oncology
AXL	Tyrosine kinase du récepteur de surface AXL, fait partie de la famille des TAM kinases
CHC	Carcinome Hépto-Cellulaire
CI	Intervalle de confiance ( <i>Confidence Interval</i> )
ESMO	European Society for Medical Oncology
HR	Rapport de risques ( <i>Hazard Ratio</i> )
MET	Tyrosine-protéine kinase C-Met (ou HGFR, <i>Hepatocyte Growth Factor Receptor</i> )
OS	Survie globale ( <i>Overall Survival</i> )
PFS	Survie sans progression ( <i>Progression Free Survival</i> )
RR	Taux de réponse ( <i>Response Rate</i> )
TKI	Inhibiteur de kinases
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
VEGFR	Récepteur du VEGF

Le pronostic du carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé est longtemps resté très défavorable en raison de l'absence de traitement systémique efficace et de la toxicité des chimiothérapies chez des patients le plus souvent cirrhotiques. Le sorafenib, un inhibiteur de multiples kinases (TKI) a été pendant plus de 10 ans le seul médicament approuvé sur le plan international pour cette maladie avec un bénéfice de survie d'à peine trois mois. Alors que de nombreux essais utilisant d'autres monothérapies TKI, seules ou en combinaisons, ont échoué à montrer un bénéfice supplémentaire en termes de survie et/ou de toxicité par rapport au traitement de référence, une étape majeure vient d'être franchie au cours des derniers mois.

En première ligne, le lenvatinib, un médicament de la même famille (TKI) et actif par voie orale, a montré dans une étude de phase III randomisée (REFLECT) une non-infériorité par rapport au sorafenib (OS: 13,6 vs. 12,3 mois; PFS: 7,4 mois (6,9–8,8); HR: 0,92 95%, CI: 0,79–1,06) (Kudo *et al.*, 2018). Un bénéfice a également été observé en termes de survie sans progression (PFS:

\*Auteur correspondant : [olivier.rosmorduc@aphp.fr](mailto:olivier.rosmorduc@aphp.fr)

7,4 mois (6,9–8,8)), de taux de réponse (RR : 19 %). La tolérance a été jugée satisfaisante (hypertension artérielle, protéinurie, hypothyroïdie) comparée à celle du sorafénib (diarrhée, syndrome main-pied). Ces résultats ont permis un enregistrement rapide de cette molécule dans le monde (incluant la France depuis quelques semaines) en traitement de première ligne du CHC avancé au même titre que le sorafénib.

Le carcinome hépatocellulaire apparaît et se développe dans la grande majorité des cas dans un foie cirrhotique, quelle qu'en soit l'origine (virale, métabolique, alcoolique, auto-immune ou génétique). Le microenvironnement autour de cette tumeur est en général tolérogène et la tumeur elle-même présente des propriétés immunosuppressives (suppression des CD4/CD8 par les cellules TReg, régulation négative par la voie des PD1/PD-L1, infiltration par des cellules dérivées de la moelle (MDSC), altération du *processing* et de la présentation des antigènes tumoraux, faible réponse CD4+). Cette « immunosuppression » hépatique acquise a justifié les premiers essais d'immunothérapie destinés à restaurer une immunité anti-tumorale.

Des résultats encourageants ont été obtenus dans une étude d'immunothérapie de phase I/II (CHECKMATE 040) (RR : 20 % ; OS : 28,6 mois) (El-Khoueiry *et al.*, 2017) en utilisant le nivolumab chez un groupe de patients n'ayant pas reçu de sorafénib. Les résultats de l'étude de phase III comparant le sorafénib et le nivolumab (CHECKMATE 459) n'ont pas encore été rapportés, rendant difficile le positionnement de l'immunothérapie dans cette indication.

Toujours dans le domaine de l'immunothérapie, présentés il y a quelques mois puis mis à jour récemment (Pishvaian *et al.*, 2018), les résultats de l'étude de phase Ib GO30140 utilisant la *combinaison* de l'atezolizumab (anticorps anti-PD-L1) et du bevacizumab (anticorps anti-VEGF) ont montré une RR globale de 32 % et une PFS de 14,9 mois (0,5–23,9). Ces résultats ont justifié le lancement d'une étude internationale de phase III (IMbrave150) comparant la combinaison atezolizumab et bevacizumab au sorafénib en première ligne.

Une autre combinaison d'immunothérapie utilisant le durvalumab (anticorps anti-PDL1) et le tremelimumab (anticorps anti-CTLA4) (Abou-Alfa *et al.*, 2018a) avait déjà apporté un bénéfice en termes de RR (25 % contre en moyenne 6,5 % pour l'ensemble des études utilisant le sorafénib). Une étude de phase III comparant le durvalumab seul ou combiné au tremelimumab avec le sorafénib est en cours (HIMALAYA) à la suite de ces résultats. Enfin, une autre étude de phase 1b combinant une immunothérapie (pembrolizumab) et un traitement ciblé TKI (lenvatinib) a récemment montré des résultats très prometteurs en termes de RR à 42 % et de PFS à 9,7 mois (Ikeda *et al.*, 2018) justifiant également le lancement d'une étude de phase III de traitement en première ligne du CHC avancé.

En deuxième ligne, le regorafénib, une TKI proche du sorafénib a été approuvé en 2017 à la suite de l'étude RESORCE montrant un bénéfice en termes de survie par

rapport au placebo (10,6 *vs.* 7,8 mois ; HR : 0,63, 95 % CI ; 0,50–0,79) avec une tolérance satisfaisante (HTA, fatigue, diarrhée, syndrome main-pied) (Bruix *et al.*, 2017). Plus récemment, le cabozantinib, un inhibiteur de MET, VEGFR et AXL ont montré dans une étude de phase III (CELESTIAL) un bénéfice en terme de survie (10,2 *vs.* 8,0 mois, HR 0,76, 95 % CI ; 0,63–0,92,  $p=0,0049$ ) et de PFS (5,2 *vs.* 1,9 mois, HR : 0,44 CI ; 0,36–0,52,  $p < 0,0001$ ) par rapport au placebo, chez des patients ayant déjà reçu du sorafénib, avec une tolérance acceptable (HTA, syndrome main-pied, cytolysé hépatique et diarrhée) (Abou-Alfa *et al.*, 2018b). Ce médicament vient d'obtenir un enregistrement dans le monde (incluant la France) en 2<sup>e</sup> (et 3<sup>e</sup> ligne) de traitement du CHC avancé. Enfin, deux études de phase III (REACH puis REACH-2) utilisant le ramucirumab, un anticorps monoclonal ciblant le VEGFR-2, viennent de montrer un bénéfice en termes de survie (8,5 *vs.* 7,3 mois,  $p=0,0199$ ), de PFS (2,8 *vs.* 1,6 mois,  $p < 0,0001$ ) et de contrôle de la maladie (59,9 % *vs.* 38,8 %) par rapport au placebo, chez les patients ayant reçu du sorafénib et ayant une concentration initiale élevée d'alpha-fetoprotéine (>400 ng/ml) (Zhu *et al.*, 2015, 2016 et 2018a). Ce traitement, qui est le premier basé sur un biomarqueur, n'a pas encore été enregistré dans cette indication.

Dans le domaine de l'immunothérapie, les résultats de l'étude de phase I/II CHECKMATE 040 (*cf.* supra) (RR : 15 % (6–28) ; PFS : 4 mois (2,9–5,4) et OS : 15 mois (9,6–20,2)) dans le sous-groupe de patients ayant reçu du sorafénib ont permis l'enregistrement de cette molécule aux USA en 2<sup>e</sup> ligne mais pas en Europe. Parallèlement, une étude de phase II utilisant le pembrolizumab, un anticorps anti-PD1 (KEYNOTE-224) a montré un bénéfice en termes de RR à 16,3 % (95 % CI ; 9, 8–24,9 %) dont une réponse complète (Zhu *et al.*, 2018b). La médiane de survie sans progression a été 4,9 mois (3,4–7,2) et la médiane de survie de 12,9 mois (9,7–15,5) avec une tolérance satisfaisante (cytolysé hépatique dont 3 % d'hépatite auto-immune et fatigue ; 5 % justifiant un arrêt du traitement) légitimant une étude de phase III (KEYNOTE-240) dans cette indication en 2<sup>e</sup> ligne. Plus récemment encore, une autre immuno-monothérapie utilisant le camrelizumab a montré des résultats similaires (RR : 14 %, PFS : 2,3 mois et OS : 14,4 mois) (Qin *et al.*, 2018) confirmant qu'il s'agit bien de résultats liés à une nouvelle classe thérapeutique et non à une propriété de médicaments isolés.

En conclusion, une avancée considérable a été obtenue dans les 18 derniers mois en termes de traitements du CHC avancé avec de nouvelles molécules et surtout grâce à l'apport de l'immunothérapie avec des survies inhabituellement prolongées. Les résultats des deux études de phase III en première (nivolumab) et deuxième ligne (pembrolizumab), attendus avec impatience dans les prochains mois, pourraient remettre à plat l'ensemble de l'algorithme thérapeutique du CHC avancé.

Enfin, en raison de leur bénéfice important en termes de réponse tumorale, les combinaisons thérapeutiques puissantes (thérapies ciblées et immunothérapie) sont à

l'évidence la meilleure perspective. Elles devront probablement être proposées plus tôt après l'échec des traitements locorégionaux (voire en association) chez des patients toujours rigoureusement sélectionnés sur leur fonction hépatique et leur état général.

## Références

- Abou-Alfa, G.K., Meyer, T., Cheng, A.L., El-Khoueiry, A.B., Rimassa, L., Ryoo, B.Y., Cicin, I., Merle, P., Chen, Y., Park, J.W., Blanc, J.F., Bolondi, L., Klümper, H.J., Chan, S.L., Zagonel, V., Pressiani, T., Ryu, M.H., Venook, A.P., Hessel, C., Borgman-Hagey, A.E., Schwab, G., Kelley, R.K. (2018a). Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 379, 54-63.
- Abou-Alfa, G.K., Chan, S.L., Furuse, J., Galle, P.R., Kelley, R. K., Qin, S., Armstrong, J., Darilay, A., Vlahovic, G., Negro, A., Sangro, B. (2018b). A randomized, multicenter phase 3 study of durvalumab and tremelimumab as first-line treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: HIMALAYA study. *J Clin Oncol*, 36 (ASCO 2018 ; suppl ; abstr TPS4144).
- Bruix, J., Qin, S., Merle, P., Granito, A., Huang, Y.H., Bodoky, G., Pracht, M., Yokosuka, O., Rosmorduc, O., Breder, V., Gerolami, R., Masi, G., Ross, P.J., Song, T., Bronowicki, J.P., Ollivier-Hourmand, I., Kudo, M., Cheng, A.L., Llovet, J.M., Finn, R.S., LeBerre, M.A., Baumhauer, A., Meinhardt, G., Han, G. (2017). Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 389, 56-66.
- El-Khoueiry, A.B., Sangro, B., Yau, T., Crocenzi, T.H., Dastani, H.B., Melero, I. (2017). Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): An open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*, 389, 2492-2502.
- Ikeda, M., Sung M.W., Kudo, M., Kobayashi, M., Baron, A.D., Finn, R.S., Kaneko, S., Zhu, A.X., Kubota, T., Kraljevic, S., Ishikawa, K., Siegel, A.B., Kumada, H., Okusaka, T. (2018). A phase 1b trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEM) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *J Clin Oncol*, 36, Suppl 15, 4076
- Kudo, M., Finn, R.S., Qin, S., Han, K.H., Ikeda, K., Piscaglia, F., Baron, A., Park, J.W., Han, G., Jassem, J., Blanc, J.F., Vogel, A., Komov, D., Evans, T.R.J., Lopez, C., Dutcus, C., Guo, M., Saito, K., Kraljevic, S., Tamai, T., Ren, M., Cheng, A.L. (2018). Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*, 391, 1163-1173.
- Pishvaian, M.J., Lee, M.S., Ryoo, B.Y., Stein, S., Lee, K.H., Verret, W., Spahn, J., Shao, H., Liu, B., Iizuka, K., Hsu, C.H. (2018). Updated safety and clinical activity results from a phase Ib study of atezolizumab + bevacizumab in hepatocellular carcinoma (HCC). *Ann Oncol*, 29, Suppl 8, LBA 26.
- Qin, S.K., Ren, Z.G., Meng, Z.Q., Chen, Z.D., Chai, X.L., Xiong, J.P., Bai, Y.X., Yang, L., Zhu, H., Fang, W.J., Lin, X.Y., Chen, X.M., Li, E.X., Xia, Y., Zou, J.J. (2018). A randomized multicenter phase II study to evaluate SHR-1210 (PD-1 antibody) in subjects with advanced hepatocellular carcinoma who failed or intolerable to prior systemic treatment. *Ann Oncol*, 29, Suppl 8, LBA 27.
- Zhu, A.X., Park, J.O., Ryoo, B.Y., Yen, C.J., Poon, R., Pastorelli, D., Blanc, J.F., Chung, H.C., Baron, A.D., Pfiffer, T.E., Okusaka, T., Kubackova, K., Trojan, J., Sastre, J., Chau I., Chang, S.C., Abada, P.B., Yang, L., Schwartz, J.D., Kudo, M. (2015). Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): A randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 16, 859-870.
- Zhu, A.X., Baron, A.D., Malfertheiner, P., Kudo, M., Kawazoe, S., Pezet, D., Weissinger, F., Brandi, G., Barone, C.A., Okusaka, T., Wada, Y., Park, J.O., Ryoo, B.Y., Cho, J.Y., Chung, H.C., Li, C.P., Yen, C.J., Lee, K.D., Chang, S.C., Yang, L., Abada, P.B., Chau, I. (2017). Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Analysis of REACH trial results by Child-Pugh Score. *JAMA Oncol*, 3, 235-243.
- Zhu, A.X., Finn, R.S., Galle, P.R., Llovet, J.M., Blanc, J.F., Okusaka, T., Chau, I., Cella, D., Girvan, A., Gable, J., Bowman, L., Hsu, P., Abada, B., Kudo M. (2018a). Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma and elevated alpha-fetoprotein following first-line sorafenib: Patient reported outcome results across two phase III studies (REACH-2 and REACH). *Ann Oncol*, 29(8).
- Zhu, A.X., Finn, R.S., Edeline, J., Cattani, S., Ogasawara, S., Palmer, D., Verslype, C., Zagonel, V., Fartoux, L., Vogel, A., Sarker, D., Verset, G., Chan, S.L., Knox, J., Daniele, B., Webber, A.L., Ebbinghaus, S.W., Ma, J., Siegel, A.B., Cheng, A.L., Kudo, M. (2018b). Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): A non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 19, 940-952.

**Citation de l'article :** Fartoux, L. et Rosmorduc, O. (2018). Traitement du carcinome hépatocellulaire avancé : une deuxième révolution avec l'immunothérapie. *Biologie Aujourd'hui*, **212**, 85-87