



HAL
open science

Etude des facteurs pronostiques de survie dans le carcinome hépatocellulaire traité par sorafénib : impact de la surface de graisse viscérale

Anne-Laure Seigne

► **To cite this version:**

Anne-Laure Seigne. Etude des facteurs pronostiques de survie dans le carcinome hépatocellulaire traité par sorafénib : impact de la surface de graisse viscérale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2013. hal-01733900

HAL Id: hal-01733900

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733900v1>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2013

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Anne-Laure SEIGNE

le 27 septembre 2013

ETUDE DES FACTEURS PRONOSTIQUES DE SURVIE DANS LE CARCINOME HEPATOCELLULAIRE TRAITÉ PAR SORAFENIB: IMPACT DE LA SURFACE DE GRAISSE VISCÉRALE.

Examineurs de la thèse :

M. Jean-Pierre BRONOWICKI	Professeur	Président
M. Thierry CONROY	Professeur	Juge
Mme Valérie CROISÉ-LAURENT	Professeur	Juge
M. Phillipe REY	Professeur	Juge

**Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE**
Vice-Doyen « Pédagogie » : Mme la Professeure Karine ANGIOI
Vice-Doyen Mission « Sillon lorrain » : Mme la Professeure Annick BARBAUD
Vice-Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN
Assesseurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUÉL
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
• « DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	
• « DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Commission de Prospective Universitaire :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Universitarisation des études paramédicales et gestion des mono-appartenants :	M. Christophe NEMOS
- Vie Étudiante :	Docteur Stéphane ZUILY
- Vie Facultaire :	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Étudiants :	M. Xavier LEMARIE

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

 Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
 Patrick BOISSEL Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
 Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE
 Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX
 Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
 Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET
 Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE
 Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX
 Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET
 Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET
 Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL
 Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT
 Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT
 Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET
 Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

 Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL
 Professeur Michel BOULANGE - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE
 Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeure Michèle KESSLER
 Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON
 Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Hubert
 UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Michel
 WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUSSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER - Professeure Marie-Christine BENE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE
1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : oncologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteure Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

40^{ème} Section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Remerciements

A notre Maître et président de thèse,

Monsieur le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Professeur d'Hépatogastroentérologie

Vous me faites le très grand honneur de présider cette thèse et de juger ce travail.

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée et pour votre soutien tout au long de mon internat.

Veillez trouver à travers ce travail l'expression de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

A notre Maître et juge,

Monsieur le Professeur Thierry CONROY
Professeur de Cancérologie

*Pour votre disponibilité à mon égard et pour l'honneur que vous me faites en acceptant de
siéger dans mon jury de thèse,
veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.*

A notre Maître et juge,

Madame le Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT
Professeur de Radiologie et Imagerie médecine

Vous me faites le grand honneur de juger ce travail.

*Je vous remercie de l'intérêt que vous avez exprimé pour ce sujet, de votre disponibilité et de
votre aide précieuse dans l'élaboration de cette thèse.*

Soyez assurée de mon plus profond respect et de ma reconnaissance.

A notre Maître et juge,

Monsieur le Professeur Philippe REY
Professeur d'Hépatogastroentérologie

*Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.
Vous avez suscité ma plus grande admiration dès ma première année d'internat par
l'étendue de vos connaissances, vos qualités humaines et votre sens de la pédagogie.
Veuillez recevoir ma profonde reconnaissance et mes sincères considérations.*

A Monsieur le Professeur Marc-André BIGARD

Je vous remercie de m'avoir donné goût à l'Hépatogastroentérologie dès mes premiers pas d'externe dans votre service et de m'avoir fait bénéficier de votre immense savoir et de votre expérience tout au long de mes années d'internat.

Recevez l'assurance de mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

Merci de nous faire partager vos impressionnantes connaissances dans le domaine des maladies inflammatoires chroniques intestinales.

Votre intérêt pour notre formation et votre grande activité de recherche clinique forcent l'admiration que j'ai pour vous.

**A Mesdames les Docteurs Hélène BARRAUD et Laurence CHONE,
A Messieurs les Docteurs Hervé HUDZIAK et Jérôme WATELET ,
Praticiens Hospitaliers du service d'hépatogastroentérologie du CHU de Nancy**

Je vous remercie pour votre encadrement de qualité durant mes années d'internat.

A Monsieur le docteur Abderrahim OUSSALAH

Un grand merci pour ton aide précieuse à la réalisation de ce travail ainsi que pour ta disponibilité. J'admire ta polyvalence et ta grande curiosité.

**A Messieurs les Docteurs Abdenour BABOURI, Vincent BILLIQUOD, Jean-Baptiste CHEVAUX,
Abdelbasset NANI, Nicolas WILLIET,
A Mesdames les Docteurs Laurence DELIQUE, Marie-Pauline MASSOURE, Mouni
OUSSALAH, Claire PILLOT, Claudia SAVA, Laura STANCU, Camille ZALLOT**

Merci à chacun d'entre vous pour votre disponibilité, vos conseils avisés, votre aide et votre soutien. Vous m'avez permis de progresser pas à pas.

**A Messieurs les Docteurs Christian BREDIN et Damien CORBERAND,
médecins du service des maladies digestives de l'Hôpital d'Instruction des Armées
Legouest**

Merci pour votre indulgence à mes débuts et votre encadrement toujours très agréable.

**A Messieurs les Docteurs Alain COURRIER, Eric KULL, Moussine BENGHANEM et Philippe
SIMONNET,
Praticiens hospitaliers du service d'hépatogastroentérologie du CHR Metz-Thionville**

Je vous remercie pour votre accueil chaleureux, votre sens de la pédagogie, et le temps que vous m'avez consacré pour me former en endoscopie digestive.

**A Messieurs les Docteurs Marc REVILLE, Jean-Louis MOUGENEL et Simon ZIRABÉ,
Praticiens hospitaliers dans le service d'hépatogastroentérologie à l'hôpital Robert
SCHUMAN**

Je vous remercie de m'avoir fait partager vos connaissances. Votre professionnalisme et votre bonne humeur ont rendu ce stage d'internat très enrichissant et agréable.

Je remercie les médecins ayant contribué à ma formation,

Monsieur le Docteur Stéphane RUCK et Madame le Docteur Anne DIETEMANN-BARABINOT,
Praticiens hospitaliers dans le service d'oncologie médicale du Centre Hospitalier Emile
Durkheim.

Messieurs les docteurs Christian MARCHAL, Labib EL HAJJ, Mihai LEVITCHI, Praticiens
hospitaliers dans le service de radiothérapie du Centre Hospitalier Emile Durkheim.

A mes co-internes,

**Arthur, Nafissa, Anthony, Benjamin, Marie-Caroline, Charlène, Emmanuel, Virginie, Claire,
Guillaume, Oliviane, Sébastien, Bastien, Chloé, Linda**

J'ai réellement apprécié travailler à vos côtés. Merci pour votre entrain et votre bonne
humeur. Je garderai de très bons souvenirs de ces années d'internat grâce à vous.

Une mention spéciale pour Anthony, mon binôme du secteur 2, qui a supporté mes sauts
d'humeur et mes coups de stress pendant mes six premiers mois au CHU et qui ne m'en
tient même pas rigueur!

A mes parents

Qui m'ont soutenue tout au long de mes études.

Chaque jour consciente de la chance de vous avoir, je tiens à vous dédier ce travail que j'ai pu réaliser grâce à l'éducation et les valeurs que vous m'avez inculquées.

A Audrey et Aubéri

Mes sœurs chéries.

A mes grands-parents

Pour l'amour dont vous m'enveloppez.

A Nicolas

Merci de m'avoir épaulée au quotidien durant mes années d'internat.

Je mesure chaque jour la chance que j'ai de vivre à tes côtés.

A ma famille

A mes amis d'enfance, Anne et Laura,

A mes amis, Anne, Anne-Sophie, Charlotte, Constance, Julia, Laura, Marie-Hélène, Nanou, Vincent,

Chacun d'entre vous enrichit ma vie. Merci d'être là.

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

1.	Introduction.....	20
2.	Revue de la littérature	21
2.1.	Généralités sur le Carcinome Hépatocellulaire	21
2.1.1.	Epidémiologie du carcinome hépatocellulaire	21
2.1.2.	Facteurs de risque de carcinome hépatocellulaire	22
2.1.2.1.	L'hépatite virale B	22
2.1.2.2.	L'aflatoxine B1.....	22
2.1.2.3.	L'hépatite virale C	23
2.1.2.4.	La cirrhose d'origine éthylique.....	23
2.1.2.5.	La stéatose dysmétabolique non-alcoolique	23
2.1.2.6.	Autres facteurs de risque.....	23
2.1.3.	Facteurs protecteurs de carcinome hépatocellulaire.....	24
2.1.4.	Démarche diagnostique	24
2.1.4.1.	Diagnostic non-invasif du CHC survenant sur foie cirrhotique	25
2.1.4.2.	Diagnostic histologique du CHC	26
2.1.5.	Prévention et surveillance des patients à risque	27
2.1.6.	Classifications pronostiques.....	28
2.2.	Indications, efficacité et tolérance du sorafénib dans la prise en charge du carcinome hépatocellulaire.....	30
2.2.1.	Présentation du sorafénib.....	30
2.2.2.	Indications du sorafénib dans le traitement du carcinome hépatocellulaire	33
2.2.3.	Efficacité du sorafénib en monothérapie dans le carcinome hépatocellulaire avancé.....	34
2.2.3.1.	Les deux études « phares »: les essais SHARP et ASIA-PACIFIC.....	34
2.2.3.2.	Efficacité du sorafénib chez les patients présentant une cirrhose décompensée.....	35
2.2.3.3.	Efficacité du sorafénib en conditions réelles de pratique clinique	36
2.2.3.4.	Efficacité du sorafénib chez les patients transplantés hépatiques.....	36
2.2.4.	Tolérance du sorafénib en monothérapie dans le carcinome hépatocellulaire avancé.....	36
2.2.4.1.	Profil de tolérance chez les patients Child-Pugh A	36
2.2.4.2.	Profil de tolérance chez les patients présentant une cirrhose décompensée.....	37
2.2.4.3.	Profil de tolérance chez les patients transplantés hépatiques	38

2.2.5.	Efficacité et tolérance du sorafénib en association à un traitement loco-régional dans le carcinome hépatocellulaire intermédiaire	39
2.2.6.	Efficacité et tolérance du sorafénib en association à d'autres chimiothérapies systémiques dans le carcinome hépatocellulaire avancé	40
2.3.	Modes d'action des anti-VEGF et mécanismes de résistance	42
2.3.1.	Le VEGF	42
2.3.2.	Modes d'action des anti-VEGF et études cliniques dans le CHC.....	44
2.3.2.1.	Anticorps monoclonaux anti-VEGF ou anti-VEGFR	45
2.3.2.2.	Inhibiteur de tyrosine kinase anti-VEGFR autres que le sorafénib	45
2.3.3.	Mécanismes de résistance aux anti-VEGF	47
2.3.3.1.	Mécanismes de résistance acquis.....	48
2.3.3.1.1.	<i>Activation compensatrice d'autres voies de signalisation promouvant l'angiogénèse et/ou la prolifération tumorale.....</i>	<i>48</i>
2.3.3.1.2.	<i>Augmentation sélective des vaisseaux « matures »</i>	<i>48</i>
2.3.3.1.3.	<i>Recrutement de cellules myéloïdes ayant un rôle pro-angiogénique....</i>	<i>49</i>
2.3.3.1.4.	<i>Résistance au sorafénib médiée par l'hypoxie induite</i>	<i>49</i>
2.3.3.2.	Mécanismes de résistance innés	50
2.3.3.2.1.	<i>Existence antérieure de voies de signalisation pro-angiogéniques multiples et redondantes</i>	<i>50</i>
2.3.3.2.2.	<i>Existence antérieure d'une infiltration tumorale par des cellules myéloïdes ayant un rôle pro-angiogénique</i>	<i>51</i>
2.3.3.2.3.	<i>Caractère peu vascularisé de certaines tumeurs.....</i>	<i>51</i>
2.3.4.	Facteurs pronostiques au cours d'un traitement par sorafénib dans le CHC.....	51
2.3.4.1.	Stade de la cirrhose, caractéristiques tumorales, état général du patient.....	51
2.3.4.2.	Survenue d'effets secondaires au cours du traitement par sorafénib	52
2.3.4.3.	Marqueurs de l'angiogénèse	52
2.3.4.4.	Modification du taux sérique de l'αFP.....	53
2.3.4.5.	Taux d'ALAT et d'ASAT avant l'initiation du traitement par sorafénib	53
2.4.	Obésité et cancers	55
2.4.1.	Le tissu adipeux : un organe endocrine et paracrine	55
2.4.2.	Répartition du tissu adipeux	56

2.4.3.	Obésité: facteur de risque de sur-incidence de nombreuses pathologies tumorales malignes	57
2.4.4.	L'obésité est un facteur de risque de mauvais pronostic dans de nombreuses pathologies tumorales malignes	58
2.4.5.	Obésité et carcinome hépatocellulaire.....	59
2.5.	Bibliographie	61
3.	Etude (version anglaise)	72
3.1.	Introduction	72
3.2.	Patients and methods.....	74
3.2.1.	Eligible patients	74
3.2.2.	Data collection	74
3.2.3.	Measurement of visceral and subcutaneous fat area	75
3.2.4.	Statistical analysis	75
3.3.	Results	76
3.3.1.	Patients screening.....	76
3.3.2.	Baseline characteristics.....	76
3.3.3.	Survival data	79
3.3.3.1.	Overall survival (OS).....	79
3.3.3.2.	Semi-quantitative prognostic scoring for OS	81
3.3.3.3.	Progression free survival (PFS).....	82
3.3.3.4.	Semi-quantitative prognostic scoring for PFS.....	84
3.3.4.	Safety of sorafenib.....	85
3.4.	Discussion	87
3.5.	Abstract	92
3.6.	References	93
4.	Conclusion	97

1. Introduction

Le carcinome hépatocellulaire (CHC), dont l'incidence est en augmentation, pose des problèmes thérapeutiques, notamment du fait de la pathologie hépatique chronique sous-jacente qui existe dans la très grande majorité des cas.

Dans le CHC avancé ou le CHC intermédiaire non-répondeur ou récidivant après un traitement spécifique, le seul traitement actuellement référencé est le sorafénib, sous réserve que l'état général des patients soit conservé et leur pathologie hépatique chronique sous-jacente non décompensée. Des essais de phase III ont démontré un bénéfice du sorafénib en termes de survie globale et de survie sans progression radiologique comparativement au placebo. Cependant, ce gain de survie est modeste et le pronostic des patients présentant un CHC avancé reste sombre avec une médiane de survie globale inférieure à un an. Le traitement par sorafénib n'est également pas dénué d'effets secondaires. Il est donc important de chercher à évaluer les facteurs pronostiques de survie chez les patients traités par sorafénib, ceci afin de mieux définir les patients pouvant tirer un bénéfice de cette thérapie ciblée.

Le sorafénib a des propriétés anti-angiogéniques en inhibant l'activité tyrosine kinase du VEGFR (*vascular endothelial growth factor receptor*) et PDGFR (*platelet derived growth factor receptor*). Or, il a été démontré que le tissu adipeux, et en particulier la graisse viscérale, était à l'origine d'une sécrétion de multiples facteurs angiogéniques, dont le VEGF. La sécrétion par la graisse viscérale de ces facteurs angiogéniques contre-balance telle de manière significative l'effet anti-angiogénique du sorafénib chez les patients présentant un CHC avancé ?

Dans un premier temps, nous nous attacherons à rassembler et résumer les données de la littérature couvrant le sujet.

Dans un second temps, nous allons tenter d'étudier les facteurs pronostiques de survie chez les patients recevant du sorafénib en traitement du carcinome hépatocellulaire, et notamment l'impact de la surface de graisse viscérale, grâce à la réalisation d'une étude rétrospective menée chez 68 patients suivis dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Nancy de janvier 2007 à décembre 2012.

2. Revue de la littérature

2.1. Généralités sur le Carcinome Hépatocellulaire

2.1.1. Epidémiologie du carcinome hépatocellulaire

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est un des cancers les plus fréquents au monde. Dans 70 à 90% des cas, il survient dans le cadre d'une pathologie hépatique chronique ou d'une cirrhose(1). Un tiers des patients cirrhotiques vont développer un CHC dans leur vie(2). L'étude GLOBOCAN 2008, qui a estimé l'incidence et la mortalité de 27 cancers dans 182 pays, a montré que le carcinome hépatocellulaire était le cinquième cancer en terme d'incidence chez l'homme et le septième chez la femme, avec un nombre de nouveaux cas annuels estimé à 748 000 dans le monde (522 000 chez l'homme et 226 000 chez la femme)(3). Ces chiffres sont en augmentation par rapport à l'étude GLOBOCAN 2000 qui estimait l'incidence du CHC à 564 000 nouveaux cas annuels(4).

A l'échelon mondial, le CHC aurait été responsable de 696 000 décès en 2008(3). Il s'agit de la première cause de mortalité chez les patients cirrhotiques et le troisième cancer le plus meurtrier(5).

L'incidence du CHC diffère selon les régions du monde étudiées. Les régions dans lesquelles les taux d'incidence sont les plus élevés sont l'Asie de l'Est et du Sud-est, l'Afrique Centrale et l'Afrique de l'Est. L'incidence standardisée sur l'âge est de 14-36 pour 100 000 habitants dans ces régions. L'Europe, l'Amérique, le Japon et l'Australie sont considérées comme des zones à faible ou moyenne incidence, avec une incidence standardisée sur l'âge de 2-10 pour 100 000 habitants(3).

Cette disparité d'incidence selon les régions du monde tient à la différence de répartition des facteurs étiologiques du CHC. En Afrique et en Asie, les facteurs de risque les plus fréquemment mis en cause dans le développement du CHC sont les hépatites virales chroniques B ainsi que l'exposition à l'aflatoxine B1. En Europe et en Amérique du Nord, les facteurs de risque de CHC les plus fréquents sont les hépatites virales chroniques C, la consommation excessive d'alcool et la stéatose dysmétabolique non-alcoolique (*non-alcoholic steatohepatitis* [NASH])(6).

En France, le nombre de nouveaux cas annuels était estimé à 5550 par l'étude Globocan 2008(3). En 2011, l'institut National du Cancer (INCa) a revu ce chiffre à la hausse et a estimé à 8200 le nombre de nouveaux cas annuels. On note une très large prédominance masculine puisque l'incidence annuelle est de 10,4 pour 100 000 habitants chez l'homme et de 2 pour 100 000 habitants chez la femme(7). Il est constaté une incidence du CHC plus importante dans les régions du Nord comparativement aux régions du Sud. Au Nord, la cirrhose alcoolique est le facteur de risque principal de CHC (environ 66%), loin devant l'hépatite virale C (19%). Au Sud, cette tendance s'inverse: l'hépatite virale C est sous-jacente du CHC dans environ 48% des cas alors que la cirrhose alcoolique devient un facteur de risque plus rare (38%)(8).

2.1.2. Facteurs de risque de carcinome hépatocellulaire

2.1.2.1. L'hépatite virale B

L'infection chronique au virus de l'hépatite B (VHB) est de loin le plus important facteur de risque de CHC puisqu'il est mis en cause dans la survenue de plus de la moitié des CHC(1). Les patients porteurs chroniques de l'antigène HBs ont environ 100 fois plus de risque de développer un CHC que les patients non porteurs chroniques de l'Ag HBs(9).

La particularité du CHC lié au virus de l'hépatite B réside dans le fait que le CHC peut survenir même en l'absence de cirrhose hépatique, ceci étant expliqué par le mécanisme d'intégration du génome viral dans le génome des hépatocytes infectés. Le risque de développement du CHC augmente avec la charge virale B et la durée de l'infection(10). Ainsi, le programme de vaccination des nouveau-nés contre le VHB à Taiwan a permis de réduire spectaculairement l'incidence du CHC chez les enfants taïwanais(11).

2.1.2.2. L'aflatoxine B1

L'exposition à un carcinogène alimentaire dérivé des champignons *Aspergillus parasiticus* et *Aspergillus flavus*, l'aflatoxine B1, pouvant contaminer principalement les pousses de soja, de maïs et les cacahuètes, est un important facteur de risque de survenue de CHC en Afrique et en Asie(6).

2.1.2.3. L'hépatite virale C

L'incidence du CHC parmi les individus présentant une cirrhose post-virale C est de 3 à 5% par an(12). Alors que l'incidence du CHC lié à l'hépatite B est en diminution grâce aux programmes de vaccination, celle du CHC lié à l'hépatite C pour laquelle aucun vaccin n'est encore disponible est en nette progression(6). Ceci explique en partie l'augmentation de l'incidence du CHC dans les pays développés. A l'échelle mondiale, l'infection à HCV est mise en cause dans 31% des cas de CHC(2).

2.1.2.4. La cirrhose d'origine éthylique

La consommation excessive d'alcool est largement reconnue comme étant un facteur de risque de développement du CHC. L'alcool pourrait être impliqué dans le développement du CHC via des mécanismes directs de toxicité sur le génome des hépatocytes, mais surtout et bien plus largement via un mécanisme indirect qui conduit à la constitution d'une cirrhose hépatique. La relation dose-effet est mal connue, tout comme l'impact de la durée de consommation. L'étude de Donato *et al.*(13) a suggéré qu'une consommation d'alcool quotidienne supérieure à 60 g pourrait être admise comme facteur de risque de survenue de CHC. L'âge de début et la durée de consommation ne semblait pas avoir d'impact sur le risque de survenue d'un CHC. Par ailleurs, il est intéressant de remarquer que les infections virales B et C sont des comorbidités fréquemment associées chez les patients souffrant d'éthylisme chronique(14).

2.1.2.5. La stéatose dysmétabolique non-alcoolique

Les patients présentant une NASH ont 3 à 15% de risque de développer une cirrhose hépatique(15), et par là même sont plus à risque de développer un CHC. Il a été démontré que l'incidence cumulée annuelle de CHC était de 2,6% parmi les patients présentant une cirrhose liée à une NASH(16). Il est important de noter que le stade de cirrhose associée à une NASH est un facteur favorisant mais non nécessaire au développement d'un CHC. En effet, plusieurs cas de CHC survenant chez des patients présentant une NASH sans cirrhose ont été décrits(17).

2.1.2.6. Autres facteurs de risque

Les autres facteurs de risque de survenue d'un CHC comprennent toutes les autres conditions acquises ou héréditaires favorisant le développement d'une cirrhose hépatique,

incluant l'hémochromatose, les hépatites auto-immunes, les cirrhoses biliaires primitives, les cholangites sclérosantes primitives, le déficit en alpha-1-antitrypsine et la maladie de Wilson.

Le tabac est actuellement considéré comme un cofacteur dans le développement du CHC, et non pas un facteur de risque indépendant(18).

2.1.3. Facteurs protecteurs de carcinome hépatocellulaire

La consommation de caféine pourrait être un facteur protecteur contre le CHC, comme la méta-analyse de Bravi *et al.* le suggère(19), toutefois cela reste controversé.

Une méta-analyse publiée en 2012 a également fait ressortir la metformine comme étant associée à une diminution du risque de survenue d'un cancer du foie, dont le CHC, chez les patients diabétiques de type 2(20). Cette méta-analyse basée sur 5 études dont 3 prospectives a estimé que la metformine était associée à une diminution du risque de survenue de cancer du foie de 62% (OR=0,38 ; 95%IC 0,24-0,59; $p < 0,001$). Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore bien connus. Il a été suggéré que des taux élevés d'insuline et d'IGF dans le sang pourraient être impliqués dans le développement d'une fibrose hépatique chez les patients porteurs d'une infection virale C chronique(21), cette étude mettant en lumière le mécanisme potentiel de la metformine dans la diminution du risque de CHC.

L'effet protecteur des inhibiteurs de l'HMG-CoA reductase, ou statines, dans le CHC a quant à lui été suggéré récemment. Deux études taïwanaises, de type cas-témoin, incluant donc un nombre important de patients présentant une infection virale B chronique, ont montré une réduction de l'incidence du CHC chez les patients traités par statines au long cours(22,23). Plus récemment, une autre étude taïwanaise s'intéressant aux patients infectés par le VHC a également suggéré un rôle protecteur des statines pour le CHC dans cette population(24). L'effet protecteur était d'autant plus important que la durée de traitement par statines était longue.

2.1.4. Démarche diagnostique

La démarche diagnostique du CHC est différente selon l'existence ou non d'une cirrhose hépatique sous-jacente. Dans la très grande majorité des cas de CHC survenant sur foie

cirrhotique, des critères diagnostiques non-invasifs basés sur des techniques d'imagerie (scanner ou IRM 4 phases) peuvent être appliqués. Pour les lésions sur foie cirrhotique ne présentant pas tous les critères spécifiques de CHC à l'imagerie et pour tous les cas de CHC survenant sur foie sain, la réalisation d'une biopsie hépatique pour analyse anatomopathologique est indispensable.

2.1.4.1. Diagnostic non-invasif du CHC survenant sur foie cirrhotique

Voici détaillés dans la figure 1 la démarche diagnostique à adopter face à une ou plusieurs lésions focales hépatiques sur foie cirrhotique, telle qu'elle est actuellement recommandée par l'EASL-EORTC depuis 2012(2) et le Thésaurus National de Cancérologie Digestive(25).

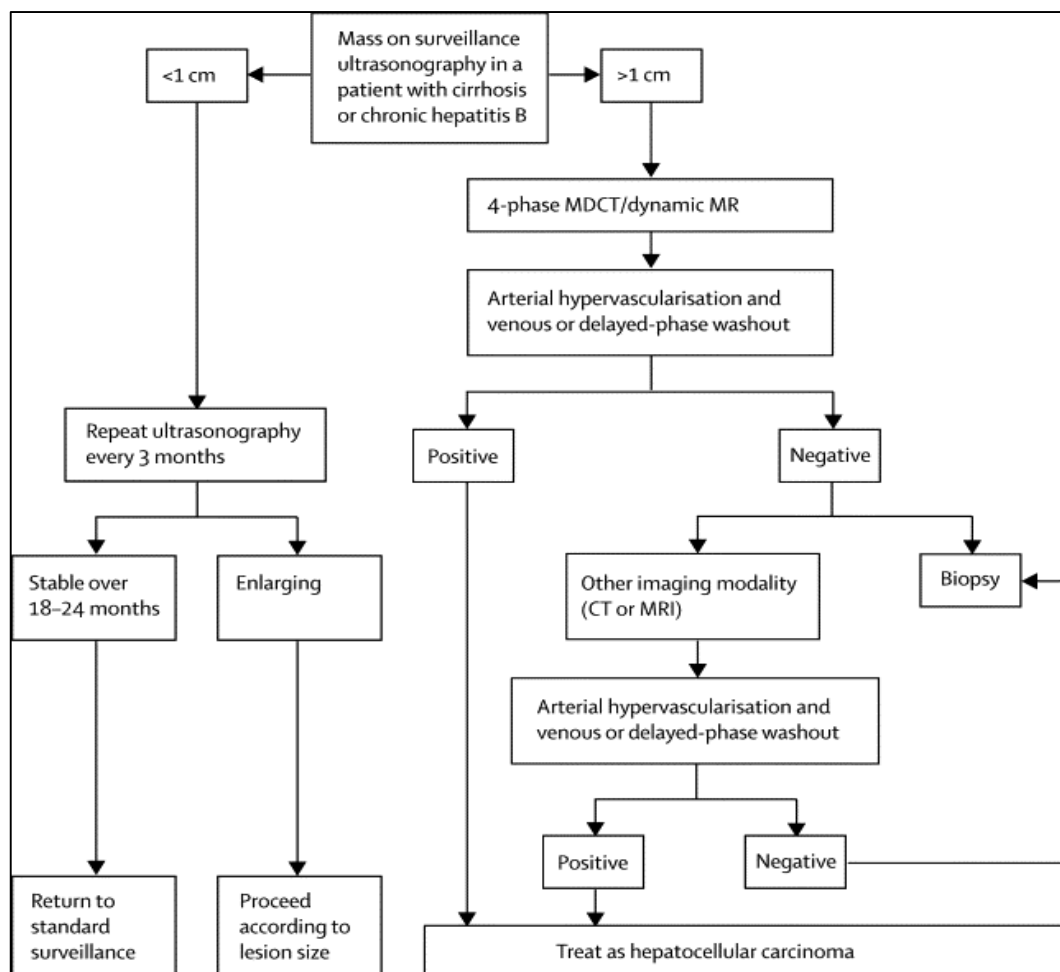


Figure 1. Caractérisation tumorale chez les patients présentant une lésion focale hépatique sur foie cirrhotique: Critères de Barcelone (AASLD 2011-EASL 2012 modifiés)(26)

Les examens d'imagerie doivent comporter quatre phases, soit une phase sans injection, un temps artériel, un temps portal et un temps tardif.

Les critères de Barcelone décrits ci-dessus ne sont applicables que si la cirrhose est certaine ou si le patient présente une hépatite B chronique. De plus, dans le cas particulier des lésions mesurant entre 1 et 2 cm de grand axe, le diagnostic de CHC d'après une seule technique d'imagerie est validé uniquement lorsque ces examens d'imagerie sont réalisés dans des centres dit « experts ». En cas de conditions de réalisation non-optimales des examens d'imagerie, les auteurs de ces recommandations pour la bonne pratique clinique EASL-EORTC 2012 recommandent la réalisation des deux techniques d'imagerie (scanner et IRM) pour la caractérisation des lésions mesurant de 1 à 2 cm.

Il est important de souligner l'importance de la présence du wash-out dans le diagnostic de CHC. En effet, il a été démontré qu'environ 25% des lésions hypervasculaires de moins de 2 centimètres et ne présentant pas de wash-out ne sont pas des CHC(27).

D'après ces critères diagnostiques, l'alpha-fœto-protéine n'a plus sa place dans le diagnostic de CHC en raison d'une spécificité et d'une sensibilité trop faibles (20% et 60% respectivement environ)(28). Cependant, un taux d'αFP supérieur à 400 ng/mL a une bonne valeur prédictive positive et était d'ailleurs considéré comme étant un des critères diagnostiques de CHC en 2001. Dans les cas de biopsie hépatique non-contributive ou dans des cas difficiles, un taux d'αFP supérieur à 400 ng/mL pourrait être pris en compte pour poser le diagnostic de CHC.

L'échographie avec injection de produit de contraste n'a pas sa place dans le diagnostic de CHC en raison d'une spécificité insuffisante (risque de faux diagnostics de CHC chez des patients présentant un cholangiocarcinome). La spécificité et la sensibilité étaient estimées à environ 89% dans l'étude de Xu *et al.* publiée en 2006 évaluant les performances diagnostiques de l'échographie de contraste avec produit de contraste de deuxième génération(29).

2.1.4.2. Diagnostic histologique du CHC

Une biopsie afin d'obtenir un diagnostic histologique du CHC est nécessaire dans tous les cas de nodule survenant sur foie sain ainsi que pour tous les cas de nodule sur foie cirrhotique pour lesquels les examens d'imagerie ne sont pas concluants. En cas de doute sur une hépatopathie sous-jacente, il est recommandé de réaliser un prélèvement du foie non tumoral dans le même temps que la biopsie de la lésion.

La sensibilité de la biopsie hépatique dans le diagnostic de CHC est comprise entre 70 et 90%, toute taille confondue. L'étude de l'expression de trois gènes (*Glypican 3*, *Survivin*, *Lymphatic Vessel Endothelial Hyaluronan Receptor 1[LYVE1]*) a été proposée pour permettre la distinction entre un nodule dysplasique et un petit carcinome hépatocellulaire de moins de 2 cm avec exactitude dans près de 90% des cas(30).

Le risque d'essaimage du trajet de ponction a été évalué à environ 2%(31).

2.1.5. Prévention et surveillance des patients à risque

La prévention primaire du CHC est essentiellement basée sur la vaccination contre le VHB. En effet, comme cela a été décrit précédemment, Chang *et al.* ont démontré une réduction de l'incidence du CHC chez les enfants taiwanais après la mise en place d'un programme de vaccination des nouveau-nés(11). Actuellement, l'OMS recommande une vaccination contre l'hépatite B pour tous les nouveau-nés et pour les groupes à risque (notamment les patients dialysés, les prisonniers, les professionnels de santé, les toxicomanes IV, les individus ayant de multiples partenaires sexuels). Dans les pays à incidence faible ou intermédiaire pour le VHB, une stratégie de « rattrapage » avec vaccination des adolescents peut être bénéfique car dans ces régions l'infection par le VHB apparaît le plus souvent à l'âge adulte(32)

Chez les patients infectés par VHB ou VHC, les traitements antiviraux permettent de prévenir ou de ralentir la progression de la fibrose hépatique et jouent donc un rôle dans la prévention primaire du CHC(33,34). Cependant, une fois la cirrhose établie, le risque de CHC persiste malgré le traitement anti-viral(35,36).

Le dépistage du CHC par une échographie tous les 6 mois est recommandée chez:(2)

- les patients présentant une cirrhose classée A ou B selon la classification de Child-Pugh,
- les patients présentant une cirrhose classée C selon la classification de Child-Pugh et en attente d'une transplantation hépatique,
- les patients ayant une infection chronique au VHB et qui ne sont pas au stade de cirrhose mais qui présentent :

- une hépatite B active (charge virale élevée, activité inflammatoire importante),
- un ou plusieurs antécédents familiaux de CHC,
- les patients asiatiques de sexe masculin âgés de plus de 40 ans et les patients asiatiques de sexe féminin âgés de plus de 50 ans,
- les patients africains âgés de plus de 20 ans ;
- les patients présentant une hépatite C chronique sans cirrhose mais avec un score de fibrose F3.

Chez les patients présentant une cirrhose stade C selon la classification de Child-Pugh mais qui ne sont pas en attente de transplantation hépatique, la surveillance échographique tous les 6 mois à la recherche d'un CHC n'est pas recommandée compte-tenu des possibilités thérapeutiques restreintes dans cette population.

Concernant les patients présentant une NASH, il n'existe pas de recommandation à ce jour quant à la surveillance de ces patients à risque de développer un CHC. En pratique clinique, il est important d'essayer d'évaluer au mieux le degré de fibrose hépatique chez ces patients et nombreux sont les praticiens qui s'aident pour cela des tests non-invasifs de fibrose, bien que ces derniers ne soient pas validés dans cette indication. En cas de suspicion de fibrose avancée, il semble souhaitable dans le cadre du dépistage du CHC d'organiser une surveillance échographique hépatique à un rythme non défini.

Par ailleurs, le dosage de l' α FP n'est pas recommandé dans la surveillance des sujets à risque de CHC en raison de sa faible sensibilité. L'association de l' α FP à l'échographie permet un gain faible de détection (de l'ordre de 8%) alors qu'elle augmente le taux de faux positifs (7,5% pour l'association α FP/échographie vs 2,9% pour l'échographie seule) engendrant des surcoûts importants(37).

2.1.6. Classifications pronostiques

La classification *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) (38) est actuellement la classification pronostique recommandée par l'EASL et l'AASLD (cf. Figure 2). Cette classification prend en compte les principaux facteurs pronostiques cliniques et biologiques dans le CHC, que sont le statut tumoral (nombre et taille des nodules, présence d'une invasion vasculaire et

de lésions extra-hépatiques), la fonction hépatique évaluée par le score de Child-Pugh, et l'état général de l'individu défini selon l'échelle OMS.

En dehors de tout traitement, le taux de survie à 3 ans chez les patients présentant un CHC stade A selon la classification BCLC est estimée à 50% alors qu'il est de 8% lorsque le CHC est de stade C(38).

STADE		OMS	Morphologie tumorale	Fonction hépatique
Stades précoces	A1	0	Unique, <5 cm	Pas d'HTP, bilirubinémie normale
	A2	0	Unique, <5 cm	HTP, bilirubinémie normale
	A3	0	Unique, <5 cm	HTP, hyperbilirubinémie
	A4	0	3 lésions, <3 cm	Child-Pugh A-B
Stade intermédiaire	B	0	Multinodulaire	Child-Pugh A-B
Stade avancé	C	1-2	Invasion vasculaire, métastases	Child-Pugh A-B
Stade terminal	D	3-4	Indifférente	Child-Pugh C

HTP = hypertension portale
 Stades A et B: tous les critères peuvent être remplis
 Stades C et D: la présence d'un seul critère suffit

Figure 2. Classification Barcelona Clinic Liver Cancer

D'autres classifications pronostiques existent mais sont utilisées à moindre échelle. Par exemple, le score de CLIP (*Cancer of the Liver Italian Program*) est un score qui a été validé chez 435 patients en 1998. Il prend en compte le statut tumoral y compris l'invasion vasculaire, la fonction hépatique, mais aussi le taux d' α FP. En revanche, l'état général de l'individu n'est pas pris en compte(39). Les classifications I-CLIP(40) et V-CLIP(41) sont des dérivées du score de CLIP auquel ont été intégrées respectivement les mesures du taux d'*insuline like growth factor 1* (I-CLIP) et du *vascular endothelial growth factor* (VEGF) (V-CLIP).

2.2. Indications, efficacité et tolérance du sorafénib dans la prise en charge du carcinome hépatocellulaire

2.2.1. Présentation du sorafénib

Le sorafénib est un inhibiteur de plusieurs protéines à activité sérine/thréonine kinase et de récepteurs à activité tyrosine-kinase.

Il a un rôle anti-prolifératif sur les cellules tumorales du carcinome hépatocellulaire en inhibant la voie Raf (*rapidly accelerated fibrosarcoma*)/MEK (*mitogen-extracellular signal-regulated kinase*)/ ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) également appelée voie de signalisation MAP kinase. Le sorafénib intervient en inhibant l'activité sérine/thréonine kinase de C-Raf et B-Raf. Il a de plus été démontré que le sorafénib induisait l'apoptose cellulaire en réduisant la phosphorylation d'elf4E, en diminuant les taux intracellulaires de Mcl-1, et en inhibant les récepteurs des facteurs de croissance FTL-3 et c-KIT(42–46).

Il a également un rôle anti-angiogénique en ciblant des récepteurs à activité tyrosine-kinase tels que les VEGFR-2/-3 (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*) et le PDGFR- β (*Platelet Derived Growth Factor Receptor β*). Le sorafénib induit par ailleurs l'inhibition de la synthèse du facteur HIF-1 α (*hypoxia inducible-factor 1 α*)(46).

La plupart de ces niveaux d'action sont illustrés dans la figure 3. Les effets directs du sorafénib sur la survie des cellules tumorales ne sont cependant pas encore clairement identifiés.

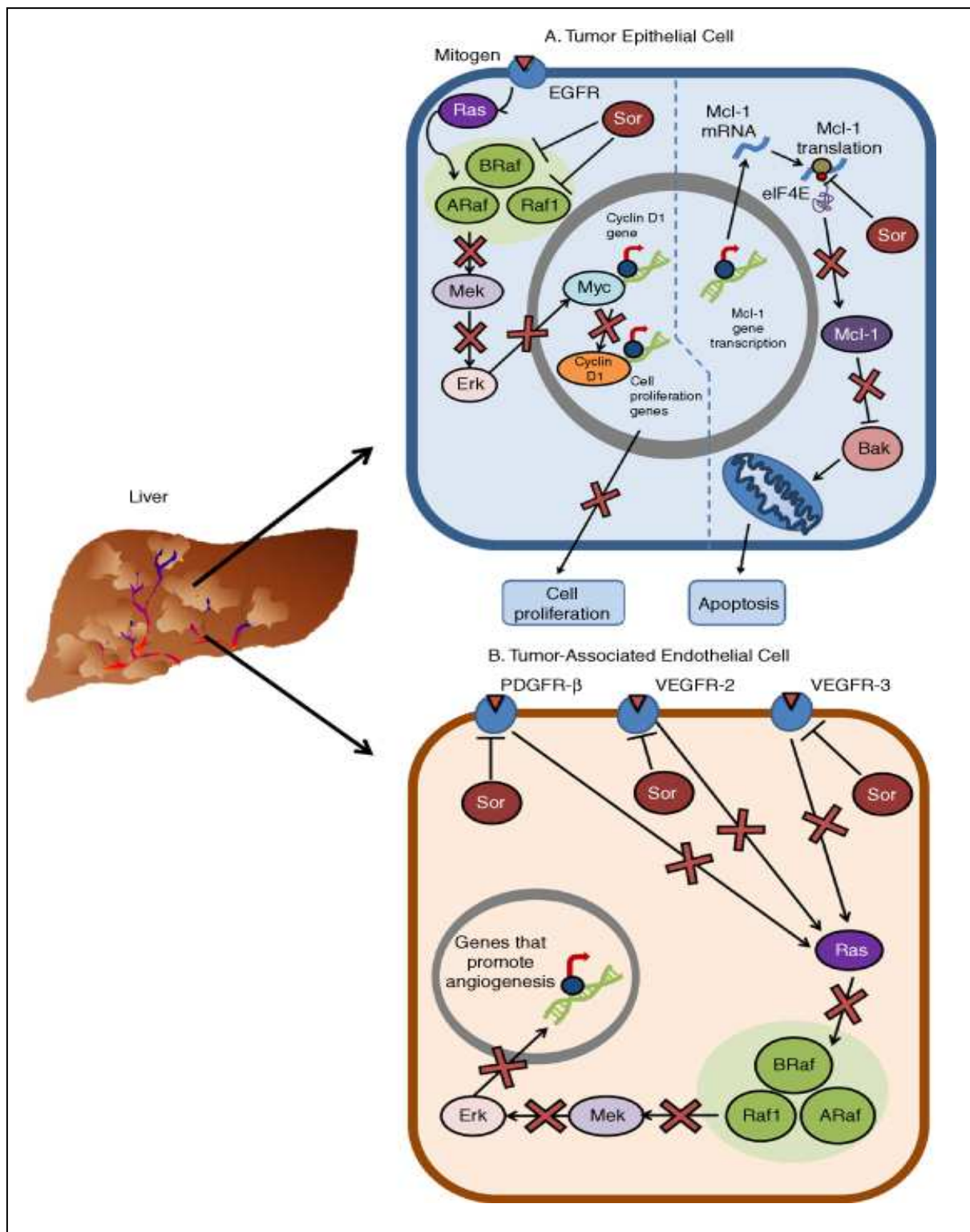


Figure 3. Modes d'action du sorafénib sur les cellules tumorales et les cellules endothéliales(45)

Le sorafénib est commercialisé sous sa forme orale par le laboratoire Bayer Shering Pharma sous le nom de Nexavar®. Ce traitement bénéficie d'une AMM dans le carcinome rénal avancé « après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alpha ou d'interleukine 2 ou chez des patients chez lesquels ces traitements sont considérés comme

inadaptés », et dans le carcinome hépatocellulaire(47). Les indications du sorafénib dans le CHC sont détaillées dans le chapitre suivant.

La dose de Nexavar recommandée chez l'adulte est de 400 mg (2 comprimés de 200mg) deux fois par jour, ce qui correspond à un coût journalier de 126,27 euros(48).

Le sorafénib est principalement métabolisé dans le foie par une glucuroconjugaison grâce à l'enzyme UGT1A9 (*uridine diphosphate glucuronyl transferase 1A9*) puis par un mécanisme oxydatif médié par le CYP3A4. Ainsi, il peut interagir avec le métabolisme d'autres médicaments et de la bilirubine. Par exemple, les inducteurs du CYP3A4 tels que la rifampicine, le phénobarbital, la carbamazépine et la phénytoïne peuvent entraîner une diminution des concentrations de sorafénib. La prise du sorafénib est recommandée en dehors des repas ou avec un repas pauvre ou modérément riche en graisse, la biodisponibilité étant diminuée de 29% au cours d'un repas riche en graisse comparativement à l'état de jeûne(49).

Les contre-indications du sorafénib définies dans la RCP du produit et utilisées dans les essais cliniques sont les suivantes(47):

- Age < 18 ans (la tolérance et l'efficacité du sorafénib n'ont pas encore été étudiées dans la population pédiatrique),
- Femme enceinte ou allaitant (également faute de données dans cette population),
- Hémorragie digestive datant de moins d'un mois,
- Hypertension artérielle sévère ou trouble du rythme cardiaque non contrôlés par le traitement,
- Insuffisance coronarienne instable ou infarctus datant de moins de 6 mois,
- Insuffisance cardiaque de stade >II (selon la classification NYHA),
- Infection sévère,
- Hémoglobininémie < 8,5 g/dL,
- Thrombopénie < 60 G/L,
- Albumininémie < 28 g/L,
- Créatinininémie > 1,5 fois la limite supérieure de la normale,
- Bilirubinémie totale > 50 µmol/L,
- TP < 35%,
- Prise orale impossible.

2.2.2. Indications du sorafénib dans le traitement du carcinome hépatocellulaire

Les stades du CHC tels qu'ils sont définis par la classification *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) permettent de proposer une stratégie thérapeutique détaillée dans la figure 4(2).

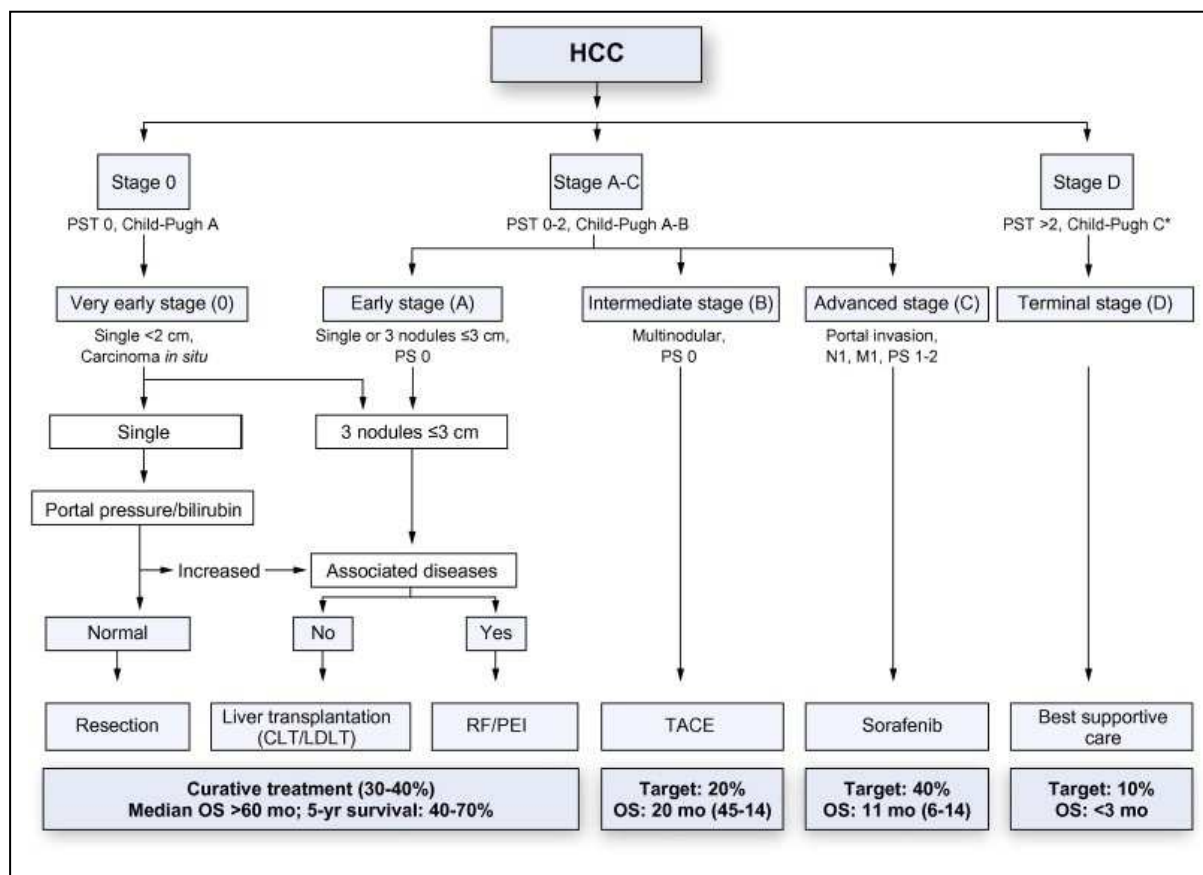


Figure 4. Arbre de décision thérapeutique selon la classification BCLC.

Comme indiqué dans l'arbre décisionnel présenté dans la figure 4, le sorafénib en monothérapie a donc sa place dans le traitement palliatif du carcinome hépatocellulaire. Il est indiqué en première intention en cas de CHC non éligible à un traitement spécifique (résection chirurgicale, transplantation hépatique, destruction percutanée, chimioembolisation). Le sorafénib peut également être administré en cas de récurrence après traitement(s) spécifique(s)(47).

Le traitement par sorafénib est validé par les référentiels et les sociétés savantes(25,47) uniquement si l'état général et la fonction hépatique sont conservés (OMS 0-2 et cirrhose classée Child-Pugh A).

Les critères d'interruption du sorafénib sont ceux décrits dans l'essai SHARP(50) : aggravation symptomatique cliniquement significative ou survenue d'une toxicité jugée

inacceptable. La progression ou stabilité radiologique sans aggravation symptomatique n'étaient pas considérées comme des critères d'interruption du traitement par le groupe de travail PRODIGE-AFEF(47). Cependant nombreux sont les experts en faveur d'un arrêt du sorafénib en cas de progression radiologique et inclusion dans un essai thérapeutique(25).

En cas de contre-indication au sorafénib, les soins de support ou l'inclusion dans un essai thérapeutique sont indiqués. En France, Il existe actuellement différents essais thérapeutiques dans lesquels les patients en échec de sorafénib peuvent être inclus (EVOLVE, REACH, LY2157299). Les patients Child-Pugh B présentant un CHC non-curable peuvent être inclus dans l'essai de phase II PRODIGE 21-AFEF, comparant l'administration de sorafénib, l'association pravastatine-sorafénib, le traitement par pravastatine seule et les soins de support. Ces différents essais sont détaillés dans le thésaurus National de Cancérologie Digestive(25).

2.2.3. Efficacité du sorafénib en monothérapie dans le carcinome hépatocellulaire avancé

2.2.3.1. Les deux études « phares »: les essais SHARP et ASIA-PACIFIC

Deux études de phase III ont montré l'efficacité du sorafénib en monothérapie et l'ont placé en tant que traitement de référence chez les patients ayant un CHC avancé : l'étude SHARP (*Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol*)(50) et l'essai ASIA-PACIFIC(51).

En 2008, les résultats de l'étude internationale SHARP(50) ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine*. Cette étude prospective, randomisée, en double aveugle a étudié l'efficacité et la tolérance du sorafénib versus placebo chez 602 patients atteints d'un CHC avancé, avec un état général conservé (OMS 0-2) et une cirrhose compensée (Child-Pugh A), naïfs de tout traitement systémique pour leur CHC. L'étude a été interrompue après la deuxième analyse intermédiaire en raison d'un bénéfice démontré pour le groupe sorafénib versus le groupe placebo en terme de survie globale (médiane à 10,7 mois versus 7,9 mois respectivement, $P < 0,001$) et de survie sans progression radiologique (5,5 mois versus 2,8 mois, $P < 0,001$). Toutefois, dans cette étude, le taux de réponse objective définie par les critères radiologiques RECIST était bas dans le bras sorafénib, aux alentours de 2%, et la survie sans progression symptomatique n'était pas diminuée chez les patients traités par sorafénib.

L'essai ASIA-PACIFIC a confirmé le bénéfice en terme de survie globale et de survie sans progression radiologique chez les patients traités par sorafénib versus placebo dans le CHC(51) (survie globale: 6,5 mois versus 4,2 mois et survie sans progression : 2,8 versus 1,4 mois). On peut constater que les durées de survie globale et de survie sans progression radiologique étaient inférieures à celles retrouvées dans l'essai SHARP, ceci étant vraisemblablement imputable aux divergences concernant la population étudiée et les caractéristiques de la pathologie entre les deux études.

L'étude ASIA-PACIFIC était également une étude internationale de phase III, randomisée, en double aveugle et a inclus 226 patients présentant un carcinome hépatocellulaire avancé. Tout comme l'essai SHARP, les patients avaient une cirrhose Child-Pugh A. Cependant, comparativement à l'essai mené par Llovet, les patients étaient plus jeunes, en moins bon état général, et présentaient un CHC globalement plus avancé. Par ailleurs, l'étiologie sous-jacente du CHC était différente avec une majorité de patients présentant une hépatite B chronique, l'étude ayant été menée en Chine, Corée et Taiwan. Quarante pour cent des patients inclus avaient bénéficié précédemment de thérapies loco-régionales telles que la chimioembolisation.

2.2.3.2. Efficacité du sorafénib chez les patients présentant une cirrhose décompensée

L'efficacité du sorafénib chez les patients présentant une cirrhose Child-Pugh B est moins bien connue. En 2011, Pinter et ses collègues(52) ont montré dans une étude rétrospective que le traitement par sorafénib procurait le même bénéfice clinique chez les patients Child-Pugh B que chez les patients Child-Pugh A, avec un gain de survie globale d'environ 3 mois. Une étude de phase II qui a inclus 28% de patients Child-Pugh B a montré une efficacité comparable du sorafénib chez les patients Child-Pugh A ou B en termes de survie sans progression radiologique(53). Enfin, les résultats d'une étude française prospective, cas-témoins, incluant 120 patients dont 20 patients Child-Pugh B allaient dans le même sens que les deux études précédemment décrites. On notait en effet dans cette étude que le temps de survie sans progression symptomatique ne différait pas de manière significative selon le score de Child-Pugh(54). D'après ces études, l'activité anti-tumorale du sorafénib semble donc peu affectée par le stade de la maladie hépatique sous-jacente.

Cependant, il est important de noter que la survie globale chez les patients présentant un carcinome hépatocellulaire sur cirrhose décompensée (Child-Pugh B ou C) et traités par sorafénib reste médiocre et inférieure aux patients Child-Pugh A : 3,2 mois versus 9,4 mois dans l'étude d'Abou-alfa(53) et 4,5 mois versus 13 mois dans l'étude de Hollebecque *et al.*(54). Ceci est à prendre en considération lorsque la question se pose d'instaurer un traitement par sorafénib chez un patient Child-Pugh B, ce traitement étant coûteux et non-dénués d'effets secondaires, ainsi que nous allons le décrire dans le chapitre suivant.

2.2.3.3. Efficacité du sorafénib en conditions réelles de pratique clinique

Plus récemment, une étude prospective italienne a évalué l'efficacité du sorafénib dans le CHC avancé en conditions réelles de pratique clinique(55). Encore une fois, la majorité des patients inclus avait une cirrhose compensée (83,5% étaient Child-Pugh A). La progression radiologique était évaluée grâce aux critères *modified RECIST*, qui sont actuellement les critères recommandés pour l'évaluation de la réponse du CHC aux différents traitements référencés(56). Dans cette étude, on notait un temps médian de survie sans progression radiologique de 12 mois et de survie globale de 13 mois. Après 3 mois de traitement par sorafénib, le taux de contrôle de la maladie était de 70,6% (réponse complète dans 2,6% des cas, réponse partielle dans 30,8% des cas et maladie stable dans 37,2% des cas).

2.2.3.4. Efficacité du sorafénib chez les patients transplantés hépatiques

Une étude rétrospective américaine menée chez 34 patients présentant une récurrence de leur CHC après transplantation hépatique semble encourager le traitement par sorafénib dans cette population. Il a été noté une survie globale légèrement meilleure chez les patients traités par sorafénib comparativement aux patients non traités ($P=0,001$)(57). Les taux de survie à 6 mois étaient de 80% dans le groupe sorafénib et de 31% dans le groupe placebo ($P=0,007$).

2.2.4. Tolérance du sorafénib en monothérapie dans le carcinome hépatocellulaire avancé

2.2.4.1. Profil de tolérance chez les patients Child-Pugh A

Dans l'étude SHARP(50), la tolérance du sorafénib chez les patients Child-Pugh A était acceptable. On notait plus d'effets secondaires dans le groupe sorafénib que dans le groupe placebo (80% vs 52%) avec une majorité d'effets secondaires peu graves (grade 1

et 2), survenant dans les 6 premières semaines de traitement et réversibles à l'arrêt du traitement. Les principaux effets secondaires constatés dans le groupe sorafénib étaient une diarrhée (39%), un syndrome main-pied (21%), une alopecie (14%), une anorexie (14%) et une perte de poids (9%). Les principaux effets secondaires conduisant à l'arrêt du sorafénib étaient des effets secondaires gastro-intestinaux (6%), l'asthénie (5%) et l'altération de la fonction hépatique (5%). Le taux d'effets secondaires graves (grade 3 et 4) était similaire dans le groupe placebo et le groupe sorafénib.

En conditions réelles de pratique clinique, Di Costanzo et ses collègues ont retrouvé des profils de tolérance similaires, cette étude portant également sur une majorité de patients Child-Pugh A(55). Encore une fois, la majorité des effets secondaires était de gravité modérée (grade 1 et 2). L'asthénie était constatée dans 43% des cas, conduisant à une diminution de la posologie du sorafénib dans 7% des cas et à une interruption de traitement dans 3,4% des cas. Le syndrome main-pied était également fréquent, constaté chez un quart des patients, et conduisant à une réduction des doses dans 12% des cas. Dans cette étude, le syndrome main-pied était le plus souvent peu sévère (seulement deux cas de grade 3 décrits), gérable avec des traitements locaux ou par réduction des doses, et n'a jamais été à l'origine d'un arrêt définitif du sorafénib. Les autres effets secondaires les plus fréquents étaient l'anorexie (40%), la diarrhée (39%), la perte de poids (24%), la survenue d'un ictère (18%), des nausées (16%), la survenue d'une hypophosphorémie (16%), l'hypertension artérielle (14%) et la dysgeusie (14%). Hormis la survenue d'un ictère, tous ces effets secondaires étaient dans la très grande majorité des cas peu graves. A noter que dans cette étude, des hémorragies digestives ont été rapportées chez 11 patients (10%). Le plus souvent il s'agissait d'un effet secondaire grave, et au moins 4 de ces hémorragies digestives ont été reliées à des lésions oeso-gastriques d'hypertension portale.

2.2.4.2. Profil de tolérance chez les patients présentant une cirrhose décompensée

Le profil de tolérance du sorafénib chez les patients Child-Pugh B et C est considéré comme médiocre. Une étude prospective réalisée chez 34 patients dont 44% de patients Child-Pugh B et 12% de patients Child-Pugh C avait retrouvé un risque d'aggravation de la fonction hépatique plus important chez les patients Child-Pugh B/C que chez les patients non cirrhotiques ou Child-Pugh A ($P=0,036$)(58). De plus, les effets secondaires sévères

(grade 3 et 4) étaient plus fréquents chez les patients Child-Pugh C (20%) et B (26%) que chez les patients Child-Pugh A (15%).

A l'opposé, dans l'étude cas-témoin de Hollebecque publiée en 2011(54), le taux de survenue d'effets secondaires ainsi que les taux d'arrêt définitif du traitement par sorafénib n'étaient pas corrélés au score de Child-Pugh.

Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires afin de mieux évaluer le profil de tolérance du sorafénib chez les patients Child-Pugh B ou C compte tenu du faible effectif de ces patients dans les deux études précédemment décrites.

Récemment, la première analyse intérim du GIDEON (*Global Investigation of therapeutic DEcision in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib*)(59) conduite chez 479 patients provenant de 39 pays, tend à montrer un profil de tolérance comparable selon le score de Child-Pugh, avec toutefois des effets secondaires, tous grades confondus, légèrement plus fréquents chez les patients Child-Pugh B (91%) que les patients Child-Pugh A (84%). La fréquence des effets secondaires de grade 4 était similaire quelque soit le score de Child-Pugh.

2.2.4.3. Profil de tolérance chez les patients transplantés hépatiques

Une analyse rétrospective conduite auprès de 13 patients traités par sorafénib pour un CHC récurrent après transplantation hépatique a montré une efficacité et une tolérance satisfaisante(60). Ces patients restent néanmoins à risque de développer des effets secondaires plus sévères que les patients Child-Pugh A non transplantés hépatiques. Trois cas de syndrome main-pied de grade 3 et un cas de neutropénie de grade 3 ont été observés et ont évolué favorablement après arrêt transitoire et ajustement des doses de sorafénib.

Chez les patients considérés comme étant plus à risque de développer des effets secondaires au cours du traitement par sorafénib, tels que les patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique mais également ceux présentant une cirrhose décompensée ou une cytopénie, il a été proposé de débiter le sorafénib à dose réduite (400mg/j) puis d'augmenter progressivement la posologie jusqu'à la dose standard de 800mg/j selon la tolérance du patient. L'impact sur l'efficacité et la tolérance de cette approche a été récemment étudié par nos confrères coréens, Kim JE *et al.* à travers une

étude prospective(61). Les résultats étaient encourageants. On notait une réduction de l'incidence d'effets secondaires de grade 3 ou 4 (12% versus 41%, $P=0,009$) ainsi qu'une diminution des taux d'arrêt ou d'ajustement de dose chez les patients ayant bénéficié du schéma d'augmentation progressive des posologies comparativement aux patients traités d'emblée avec une dose quotidienne de sorafénib de 800mg. Ces résultats favorables en termes de tolérance n'étaient pas obtenus au détriment d'une efficacité moindre. En effet, le temps médian sans progression était similaire dans le groupe «escalade de dose » et chez les patients traités d'emblée par la dose standard de sorafénib.

2.2.5. Efficacité et tolérance du sorafénib en association à un traitement loco-régional dans le carcinome hépatocellulaire intermédiaire

Un essai de phase III a cherché à évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement adjuvant par sorafénib versus placebo chez 458 patients Child-Pugh A et répondeurs à une chimioembolisation artérielle dans le carcinome hépatocellulaire non résécable(62). Le sorafénib ou le placebo était administré 1 à 3 mois après la chimioembolisation. La chimioembolisation était réalisée avec de l'épirubicine, du cisplatine, de la doxorubicine ou de la mitomycine. Les résultats en termes d'efficacité et de tolérance ont été décevants. On ne notait pas d'allongement significatif du délai médian sans progression radiologique dans le groupe traité par sorafénib (5,4 mois dans le groupe sorafénib versus 3,7 mois dans le groupe placebo, $P=0,252$). La tolérance était également très médiocre avec un taux d'incidence d'effets secondaires très augmenté dans le groupe sorafénib (100% versus 61%), et notamment une augmentation de la fréquence des effets secondaires graves (grade 3 ou 4). Par ailleurs, il était décrit dans le groupe sorafénib un taux d'arrêt du traitement ou d'ajustement des doses bien supérieur à ce qui était constaté dans le groupe placebo.

Malgré les résultats peu encourageants de l'étude précédente, un essai de phase II START (study in asia of the combination of TACE (transcatheter arterial chemoembolization) with sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma trial), actuellement en cours, cherche à évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association chimioembolisation/sorafénib chez les patients asiatiques présentant un CHC intermédiaire, cette fois-ci avec un début précoce du sorafénib après la chimioembolisation (4-7 jours). La première analyse intermédiaire montre des résultats encourageants(63). En effet, l'hypoxie locale engendrée par la

chimioembolisation pourrait promouvoir les mécanismes d'angiogenèse et donc contrebalancer l'effet du sorafénib. Il semblerait donc judicieux de débiter le sorafénib le plus tôt possible après la chimioembolisation, avant que ces mécanismes angiogéniques se mettent en place, contrairement à ce qui a été fait au cours de l'étude de Kudo(62).

Un essai de phase II a montré un bénéfice clinique, bien que faible, et un profil de tolérance acceptable du sorafénib en association à une chimio-embolisation artérielle à emboles chargés dans le CHC non résécable(64). Le traitement par sorafénib était initié chez 35 patients une semaine avant la chimioembolisation à emboles chargés et était poursuivi de manière continue tandis que les patients bénéficiaient d'une séance de chimioembolisation à emboles chargés à la doxorubicine toutes les 6 semaines. Chez 30 patients sur les 33 patients effectivement traités par l'association sorafénib/chimioembolisation à emboles chargés, des effets secondaires de grade 3 ou 4 ont été décrits, principalement reliés au sorafénib, et survenant dans les 6 premières semaines. Ces effets secondaires ont évolué favorablement après arrêt ou diminution des doses de sorafénib. Une stabilité de la maladie (évaluée selon les critères RECIST) était obtenue dans 95% des cas à 6 semaines. Ces résultats favorables et non-isolés(65) sont à confirmer sur de plus grands effectifs et aux travers d'essais randomisés contrôlés.

2.2.6. Efficacité et tolérance du sorafénib en association à d'autres chimiothérapies systémiques dans le carcinome hépatocellulaire avancé

Plusieurs études(66–68) ont démontré un effet bénéfique d'associer le sorafénib à d'autres chimiothérapies systémiques, mais le bénéfice reste très limité.

Abou-Alfa et ses collègues se sont penchés sur l'étude de l'efficacité et de la tolérance de l'association doxorubicine/sorafénib versus doxorubicine en monothérapie dans le CHC avancé(67). On notait une augmentation modérée de la survie sans progression (6 mois versus 2,7 mois, $P=0,006$) et de la médiane de la survie globale (13,7 mois versus 6,5 mois, $P=0,006$), sans que la tolérance soit mauvaise, chez les patients traités par la bithérapie. Cependant, les résultats de cette étude ne modifient pas les standards de la prise en charge actuelle du CHC avancé car l'association doxorubicine/sorafénib a été comparée à un traitement par doxorubicine en monothérapie, molécule n'ayant pas jusque-là fait ses preuves dans le traitement du CHC. Des études comparant l'association doxorubicine/sorafénib au sorafénib en monothérapie sont donc nécessaires.

Le sorafénib a également été étudié en association avec une chimiothérapie métronomique par tegafur-uracile dans le CHC avancé. Son principe repose sur l'hypothèse d'une potentialisation de l'effet anti-tumoral de la fluoropyrimidine, administrée en continu à très faible dose, par l'effet anti-angiogénique du sorafénib (induction de l'apoptose des cellules endothéliales du lit tumoral par tegafur-uracile et inhibition des voies de signalisation de l'angiogenèse par le sorafénib). La principale étude de cette combinaison thérapeutique est un essai non-comparatif asiatique qui a inclus 53 patients présentant un CHC avancé, pour la plupart post-viral B et sur cirrhose Child-Pugh A(68). La survie globale médiane était de 7,4 mois dans cette étude, ce qui semble représenter une légère amélioration par rapport aux résultats présentés dans les études asiatiques avec le sorafénib en monothérapie : survie globale à 6,5 mois dans le groupe sorafénib de l'étude ASIA-PACIFIC(51). La tolérance, quant à elle, était similaire à la tolérance du sorafénib seul.

Enfin, récemment des résultats prometteurs ont été obtenus dans un essai de phase II étudiant l'efficacité et la tolérance du sorafénib associé à une perfusion continue de 5-fluorouracile de J1-J14 toutes les 3 semaines(66).

2.3. Modes d'action des anti-VEGF et mécanismes de résistance

2.3.1. Le VEGF

Le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) comprend six glycoprotéines différentes : VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E et Placenta Growth Factor (PlGF)-1 et -2(69). Deux récepteurs spécifiques à activité tyrosine-kinase ont été identifiés sur les cellules endothéliales mais aussi sur plusieurs lignées cellulaires hématopoïétiques de l'adulte : VEGFR-1 et VEGFR-2. Plus récemment a été mis en évidence le VEGFR-3, également à activité tyrosine-kinase, qui est exprimé par les cellules endothéliales lymphatiques de l'adulte(70).

Les neuropilines 1 et 2 (NRP-1 et -2) agissent comme des co-récepteurs pour les VEGFR, augmentant l'affinité du VEGF pour le VEGFR(71).

La figure 5 illustre les membres de la famille du VEGF et les spécificités de leurs récepteurs.

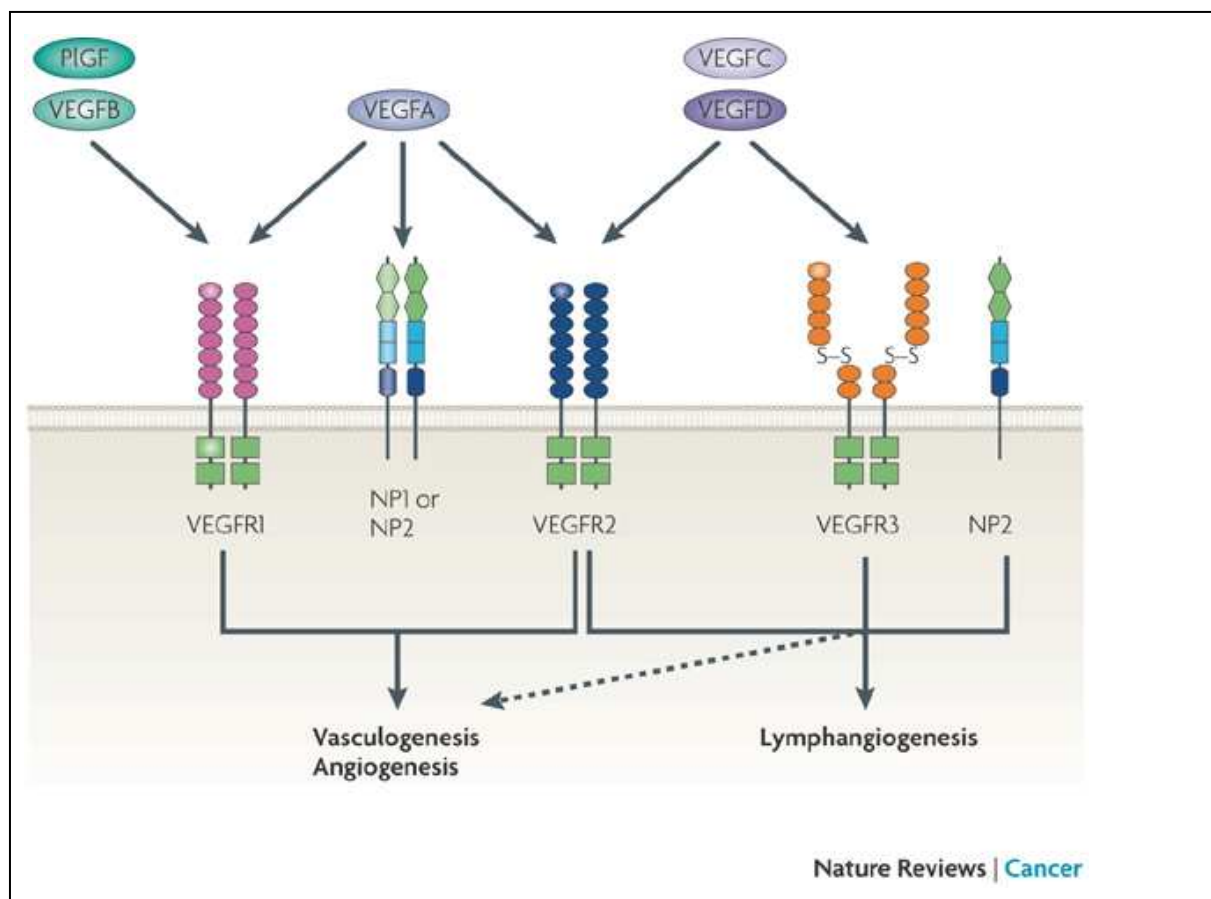


Figure 5. Les membres de la famille du VEGF et leurs récepteurs(72)

Le VEGF exerce différentes actions sur les cellules endothéliales et leur environnement(69) (cf. Figure 6) :

-augmentation de la perméabilité vasculaire,

-stimulation de la migration, de la croissance et de la prolifération des cellules endothéliales,

-inhibition de l'apoptose des cellules endothéliales,

-induction de la production de facteurs favorisant la dégradation de la membrane basale de l'endothélium, facilitant ainsi la migration et l'invasion des cellules endothéliales.

Les cellules tumorales sécrètent de nombreux facteurs angiogéniques favorisant la prolifération et la migration des cellules endothéliales, et donc ainsi la vascularisation du lit tumoral. Les voies de signalisation du VEGF sont les voies principales de l'angiogenèse tumorale(73).

Les rôles du VEGF ne sont pas limités au processus d'angiogenèse tumorale. Il stimule également la croissance des cellules tumorales ainsi que leur migration. Il exerce un effet immunosuppresseur et favorise le recrutement et l'implantation de cellules dérivées de la moelle osseuse ayant la capacité de se différencier en cellules endothéliales, ceci afin de « préparer » un organe à un éventuel envahissement métastatique(72).

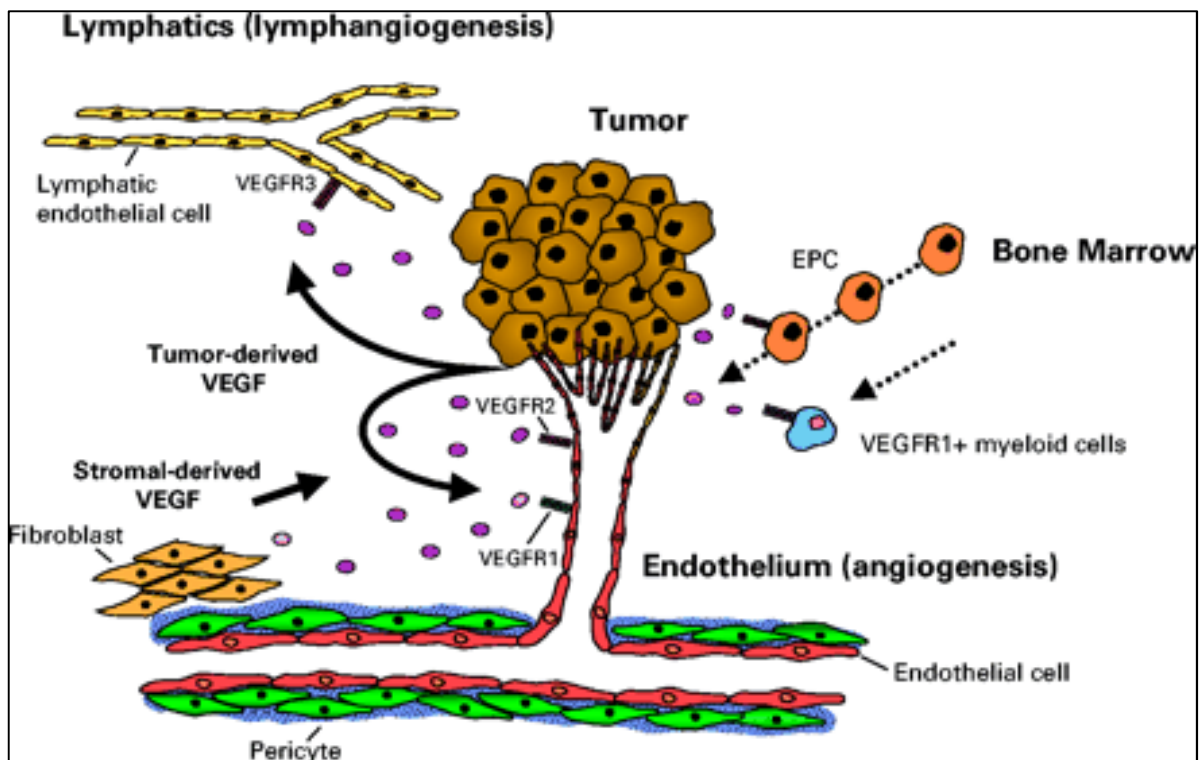


Figure 6. Rôles de VEGF/VEGFR dans l'angiogenèse tumorale(69).

La surexpression de VEGF a été clairement associée dans diverses études à une progression tumorale et un plus mauvais pronostic dans plusieurs pathologies tumorales, incluant le carcinome colorectal(74,75), le carcinome gastrique(76,77), le carcinome pancréatique(78,79), le carcinome prostatique (80), le cancer du sein(81,82), le cancer du poumon(83) et le mélanome(84).

Il en est de même pour le CHC, dans lequel il a été montré que l'expression de VEGF par les cellules tumorales était liée à une invasion veineuse microscopique et à une progression métastatique plus importante(85–87). De plus, un taux plus élevé de VEGF est associé à un plus mauvais pronostic après résection chirurgicale(88) et chimioembolisation intra-artérielle(89). Llovet *et al.* ont également démontré qu'un taux élevé de VEGF à l'initiation du sorafénib était associé à une médiane de survie globale plus courte que lorsque le taux plasmatique initial de VEGF était bas (10,6 mois *versus* 6,2 mois respectivement)(90).

2.3.2. Modes d'action des anti-VEGF et études cliniques dans le CHC

Deux approches différentes destinées à contrer la voie de régulation du VEGF ont été développées dans le carcinome hépatocellulaire:

-Anticorps monoclonaux dirigés contre le VEGF ou contre le VEGFR : bevacizumab, ramucirumab

-inhibiteurs de tyrosine kinases avec une sélectivité pour le VEGFR : parmi les plus connus on compte le sorafénib, le sunitinib, le brivanib, le dovitinib, le linifanib.

2.3.2.1. Anticorps monoclonaux anti-VEGF ou anti-VEGFR

Le bevacizumab a été le premier anticorps dirigé contre le VEGF à être étudié dans le CHC. L'activité de cette molécule semble modérée dans le CHC non résécable et non-métastatique, avec 13% de réponse radiologique et une survie sans progression de 6,9 mois notés dans l'étude de phase II de Siegel *et al.*(91). Cependant la toxicité du bevacizumab est importante, avec notamment des épisodes d'hémorragie digestive sévère constatés ainsi que des tableaux d'hypertension artérielle sévère et la survenue de thrombose artérielle. Le rapport bénéfice/risque du bevacizumab dans cette indication est donc médiocre. Cette mauvaise tolérance du bevacizumab a également été rapportée au cours de l'évaluation des associations thérapeutiques GEMOX-bevacizumab(92) et bevacizumab-erlotinib (qui est un inhibiteur tyrosine kinase dirigé contre l'EGFR)(93).

Le ramucirumab est un anticorps anti-VEGFR. Il est actuellement en cours d'évaluation dans un essai de phase III comparant le ramucirumab au placebo en traitement de seconde ligne dans le carcinome hépatocellulaire après un traitement de première ligne par le sorafénib (essai REACH).

2.3.2.2. Inhibiteur de tyrosine kinase anti-VEGFR autres que le sorafénib

Du fait de la similarité des domaines kinases des différentes molécules de signalisation, les inhibiteurs de tyrosine kinase ont souvent plusieurs cibles. Cette polyvalence est illustrée dans la figure 7.

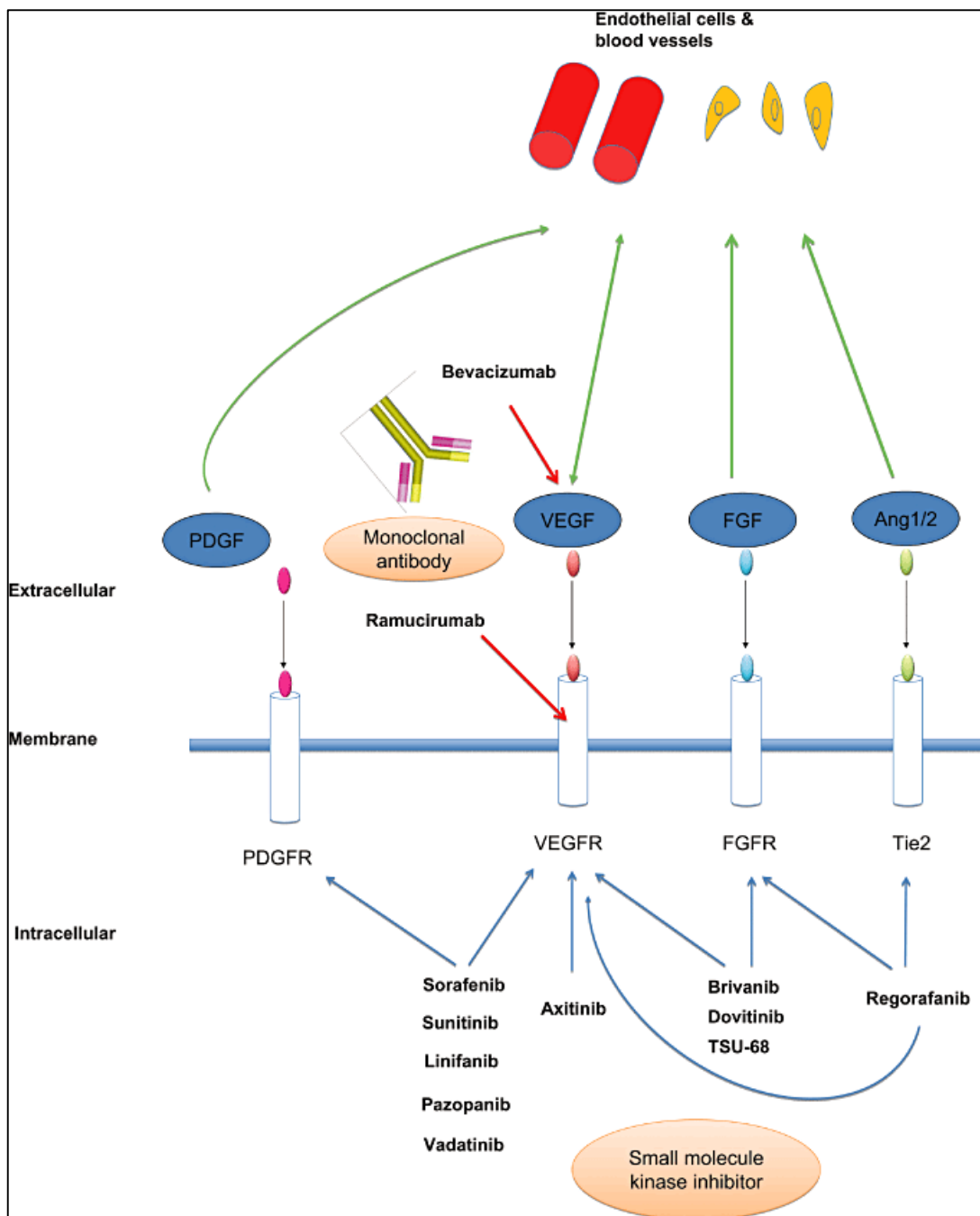


Figure 7. Cibles de certains inhibiteurs de tyrosine kinase(94).

Le sunitinib, référencé dans le traitement des carcinomes rénaux et des tumeurs stromales gastro-intestinales, a eu des débuts prometteurs dans la prise en charge du CHC avancé, deux études de phase II ayant montré un taux de contrôle radiologique de la maladie de 35 à 53%(95,96). Cependant la toxicité était prononcée. Les résultats de l'étude de phase III évaluant le sunitinib en comparaison au sorafénib dans le CHC avancé ont été décevants(97). On notait une médiane de survie globale plus faible pour le sunitinib comparativement au sorafénib.

Le brivanib et le dovitinib agissent sur la voie VEGF/VEGFR mais aussi sur la voie de signalisation du FGF.

La tolérance et l'efficacité du brivanib chez les patients en échec du sorafénib ont été évaluées par l'étude de phase III BRISK-PS, dont les résultats ont été publiés en août 2013(98). Le brivanib n'a pas montré de gain en termes de survie globale comparativement au placebo. Les analyses complémentaires ont décrit une survie sans progression légèrement améliorée dans le groupe brivanib (4,2 mois *versus* 2,7 mois ; HR=0,56 ; P<0,001) ainsi qu'un taux de réponse radiologique évaluée selon les critères mRECIST plus important dans le groupe brivanib (10% *versus* 2%). Ces résultats justifient des explorations complémentaires.

Une étude randomisée de phase II est actuellement en cours pour comparer le dovitinib au sorafénib en traitement de première ligne du CHC avancé.

Une étude clinique de phase III a été conduite afin d'évaluer le linifanib versus sorafénib dans le CHC avancé. Cet essai a dû être interrompu précocement en raison d'une inefficacité du linifanib.

De nombreuses autres études sont en cours au niveau national et international. La liste régulièrement remise à jour est consultable sur le site web <http://www.clinicaltrials.gov>

2.3.3. Mécanismes de résistance aux anti-VEGF

Les traitements par anti-VEGF administrés dans leurs indications carcinologiques ont montré jusqu'alors soit une efficacité modérée transitoire avec une réponse initiale suivie d'une progression tumorale dans les semaines ou mois suivants, soit plus rarement une absence de réponse initiale. Les inhibiteurs de la voie de régulation du VEGF ne permettent généralement pas l'obtention d'une réponse clinique durable. Par exemple, le bevacizumab en association avec une chimiothérapie à base d'oxaliplatine dans le cancer colorectal métastatique a montré une amélioration limitée de la survie globale, d'environ 2 mois(99). De plus, il est important de souligner que les anti-VEGF en monothérapie n'ont à présent été validés que dans un nombre restreint de pathologies carcinologiques, que sont le carcinome rénal, le glioblastome, les tumeurs neuro-endocrines, le carcinome ovarien et le carcinome hépatocellulaire. In vitro, une lignée cellulaire de CHC humain, les cellules

Huh7, a montré une résistance significative à des concentrations de sorafénib cliniquement pertinentes(100).

Tout ceci suggère l'existence de mécanismes de résistance aux anti-VEGF. Ces mécanismes semblent être le plus souvent acquis. Cependant le fait que certains individus présentent une absence totale de réponse tumorale et de bénéfice clinique même transitoire aux anti-VEGF nous laisse penser qu'il pourrait exister un état de résistance inné des cellules tumorales aux anti-VEGF(101). Toutefois ces mécanismes ne sont pas aisés à caractériser compte-tenu de la difficulté à faire la part des choses entre un état de résistance intrinsèque et un mécanisme de résistance acquis (cf. Figure 8).

2.3.3.1. Mécanismes de résistance acquis(45,102,103)

2.3.3.1.1. Activation compensatrice d'autres voies de signalisation promouvant l'angiogénèse et/ou la prolifération tumorale.

Les arguments en faveur d'une activation compensatrice de voies de signalisation pro-angiogéniques et promouvant la prolifération tumorale quelques jours après l'administration d'anti-VEGF sont nombreux.

Par exemple, l'étude de l'expression de facteurs angiogéniques chez les rats présentant un cancer neuroendocrine pancréatique génétiquement induit a permis de mettre en évidence une augmentation d'expression de facteurs angiogéniques, incluant les molécules de la famille FGF, en réponse à l'administration d'anticorps monoclonaux anti-VEGFR-2(104).

Plus récemment, dans le carcinome hépatocellulaire, il a été démontré que le sorafénib induisait l'activation de la voie de signalisation de l'EGFR, cette dernière ayant une action pro-proliférative sur les cellules tumorales(105).

2.3.3.1.2. Augmentation sélective des vaisseaux « matures »

Les péricytes sont des cellules qui sont juxtaposées aux cellules endothéliales. Elles ont notamment un rôle important dans la survie des cellules endothéliales et régulent la prolifération de ces dernières(106). Plusieurs études ont suggéré que l'inhibition de la voie de signalisation du VEGF induisait une diminution de l'angiogénèse tumorale, mais avec conservation des vaisseaux « matures », c'est-à-dire ceux bénéficiant d'un entourage important par les péricytes(107). Ce phénomène serait peut-être lié au fait que dans les

tumeurs traitées par anti-VEGF, les cellules endothéliales bien entourées par les péricytes seraient davantage sensibilisées à des messages de survie et de régulation que les vaisseaux « immatures », les rendant donc moins sensibles aux anti-VEGF(103). On constaterait alors une augmentation du pourcentage relatif des vaisseaux sanguins « matures » dans la tumeur, ce qui pourrait être un des mécanismes de résistance acquise aux anti-VEGF.

2.3.3.1.3. Recrutement de cellules myéloïdes ayant un rôle pro-angiogénique

En réponse aux conditions d'hypoxie induites par les anti-VEGF, une population hétérogène de cellules issues de la moelle osseuse peut être recrutée. Les cellules les plus étudiées sont les cellules myéloïdes CD11b+Gr1+ dont le recrutement est induit par la sécrétion tumorale de G-CSF. L'infiltration tumorale par ces cellules est associée à un état de résistance aux anti-VEGF(108). Les cellules myéloïdes CD11+ stimulent en effet l'angiogenèse via la sécrétion de Bv8, entre autres.

D'autres types de cellules myéloïdes peuvent être recrutés, dont des cellules progénitrices ayant la capacité de se différencier en cellules endothéliales ou en péricytes(109).

2.3.3.1.4. Résistance au sorafénib médiée par l'hypoxie induite

Une étude datant de 2013 a démontré que les CHC résistants au sorafénib présentaient plus de signes d'hypoxie que les CHC avant traitement ou sensibles au sorafénib. Ces signes d'hypoxie étaient décrits sous la forme de diminution de la densité vasculaire intratumorale et d'augmentation du taux d'HIF-1 α . Ceci semble indiquer que l'hypoxie induite par les effets anti-angiogéniques du sorafénib pourrait générer une résistance acquise au sorafénib(110).

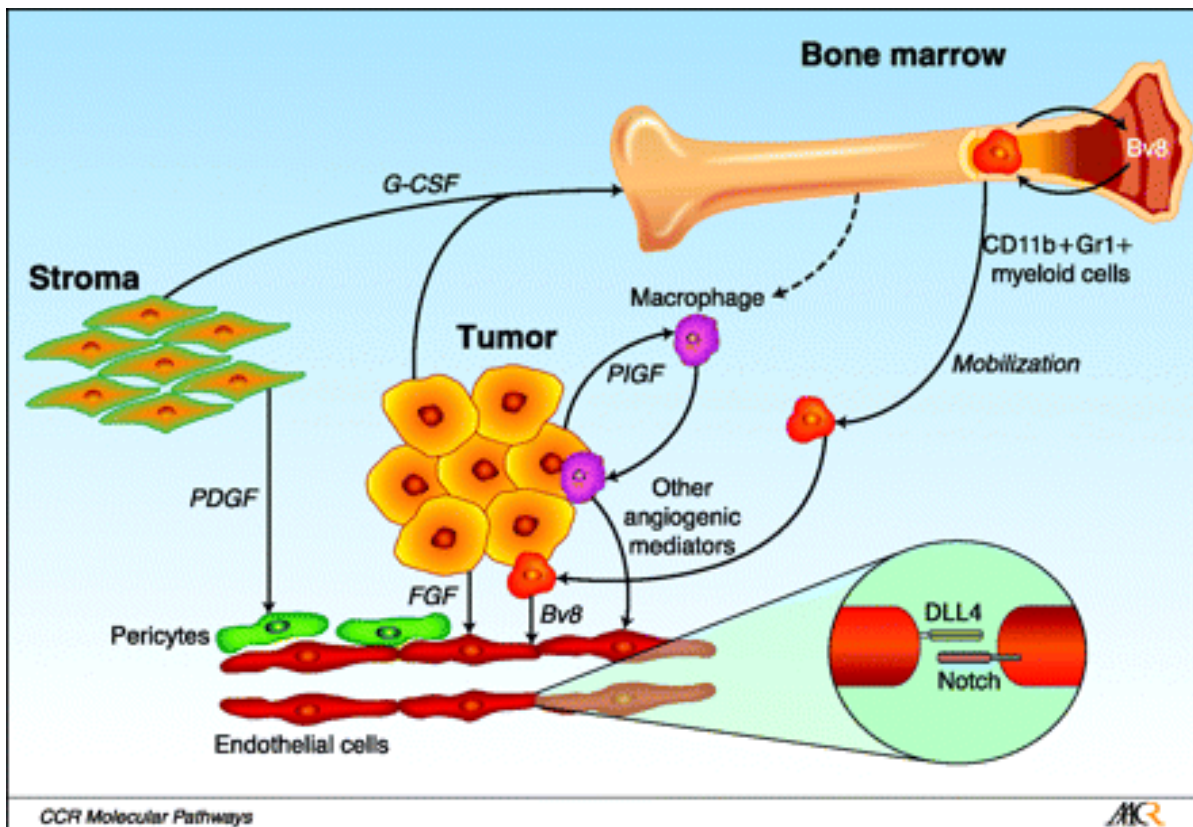


Figure 8. Mécanismes de résistance aux anti-VEGF(102)

2.3.3.2. Mécanismes de résistance innés(103)

2.3.3.2.1. Existence antérieure de voies de signalisation pro-angiogéniques multiples et redondantes

En plus du VEGF, l'angiogenèse tumorale dans le carcinome hépatocellulaire est médiée par de nombreux autres facteurs, incluant le PDGF (*Platelet-derived growth factor*), le FGF (*Fibroblast growth factor*) et l'angiopoïétine-1 et 2(90). Chacun de ces facteurs ont des récepteurs spécifiques. Cette diversité dans les voies de signalisation pro-angiogéniques pourrait expliquer en partie l'état de résistance innée des cellules tumorales aux traitements par anti-VEGF.

Il est possible que le stade de la tumeur puisse influencer le profil de sécrétion de ces facteurs angiogéniques par les cellules tumorales. En effet, dans le cas particulier des cancers du sein, une étude assez ancienne aurait suggéré que les tumeurs étant à un stade avancé sécrétaient de nombreux facteurs pro-angiogéniques dont le FGF2, tandis que les tumeurs moins avancées exprimaient préférentiellement le VEGF(111). Ceci n'a toutefois pas été démontré dans le CHC.

2.3.3.2.2. Existence antérieure d'une infiltration tumorale par des cellules myéloïdes ayant un rôle pro-angiogénique

Nous avons décrit plus haut le rôle des cellules myéloïdes CD11b+Gr1+ dans le mécanisme de résistance acquise aux anti-VEGF, comme cela avait été étudié chez les souris par Shojaei *et al.*(108). Cette même étude nous laisse penser qu'une infiltration tumorale par ces cellules pourrait exister antérieurement au traitement par anti-VEGF et que ceci pourrait être un des mécanismes de résistance innée aux anti-VEGF. En effet, les tumeurs montrant une absence totale de réponse au bevacizumab étaient caractérisées par la présence antérieure au traitement d'une infiltration tumorale importante par ces cellules myéloïdes ayant des propriétés pro-angiogéniques.

2.3.3.2.3. Caractère peu vascularisé de certaines tumeurs

Certaines tumeurs présentent un caractère peu vascularisé, ce qui les rendrait donc moins sensibles aux anti-VEGF. Ceci a été décrit dans l'adénocarcinome ductal pancréatique qui est caractérisé histologiquement par un micro-environnement peu vascularisé compte tenu d'une forte réaction desmoplasique fibreuse. Dans ce type de cancer, le traitement par bevacizumab en association avec de la gemcitabine s'est révélé inefficace(112).

Au vu de ces mécanismes de résistance complexes aux anti-VEGF à la fois acquis et innés, il semble primordial d'étudier les facteurs pronostiques de survie chez les patients traités par anti-VEGF afin d'optimiser la prise en charge des patients.

2.3.4. Facteurs pronostiques au cours d'un traitement par sorafénib dans le CHC

2.3.4.1. Stade de la cirrhose, caractéristiques tumorales, état général du patient

Il s'agit de facteurs pronostiques non spécifiques du traitement par sorafénib et nous ne nous attarderons donc pas dessus. Un score de Child-Pugh B versus A, la présence d'un envahissement portal et une tumeur envahissant plus de 50% du foie ou multinodulaire sont des facteurs bien connus de mauvais pronostic du CHC en général. Ces critères sont d'ailleurs pris en compte dans la plupart des classifications pronostiques du CHC (CLIP, Okuda, BCLC par exemple). Ces critères ont été étudiés plus particulièrement chez les patients traités par sorafénib et sont également ressortis comme étant des facteurs de mauvais pronostic dans cette population(52,113). Par ailleurs, un indice de performance

OMS altéré est également un facteur pronostique associé à une survie globale plus courte chez les patients traités par sorafénib(50,113).

2.3.4.2. Survenue d'effets secondaires au cours du traitement par sorafénib

Une analyse unicentrique avait suggéré pour la première fois que la survenue d'effets secondaires, tous confondus, au cours d'un traitement par sorafénib était associée à une meilleure survie globale(114).

Plus spécifiquement, la survenue dans le premier mois du traitement d'une toxicité cutanée (rash ou syndrome main-pied), quelque soit son grade, semblerait pouvoir être un marqueur d'efficacité du sorafénib. En effet, Vincenzi *et al.* ont décrit une durée médiane de survie sans progression plus longue chez les patients présentant une toxicité cutanée précoce (8,1 mois *versus* 4,0 mois, $P=0,006$)(115).

Récemment, la survenue d'une diarrhée de grade 2 ou 3 a été décrite comme étant un facteur prédictif de meilleur pronostic au cours d'un traitement par sorafénib dans le CHC, comparativement aux patients ne présentant pas de diarrhée ou une diarrhée de grade 1(116). La survie globale était respectivement de 11,8 mois *versus* 4,2 mois ($P=0,009$). Dans cette étude, la survenue d'effets secondaires cutanés ne ressortait pas comme facteur pronostique.

2.3.4.3. Marqueurs de l'angiogenèse

Les taux sériques de marqueurs de l'angiogenèse pourraient être corrélés avec la réponse au sorafénib. Les taux sériques de neuf cytokines dont l'angiopoïétine-2, le VEGF et le platelet-derived growth factor ont été étudiés par l'équipe de Yamamoto et des taux élevés de ces marqueurs se sont révélés comme étant un facteur prédictif de mauvaise réponse au traitement par sorafénib dans le CHC(117).

Toutefois, ces résultats ne sont pas confirmés par l'étude de Llovet *et al.* En effet, dans la continuité de l'essai SHARP, Llovet *et al.* ont montré que les concentrations de l'angiopoïétine-2 et du VEGF étaient des facteurs prédictifs indépendants de survie chez les patients ayant un CHC avancé, mais ces biomarqueurs ne permettaient pas de prédire la réponse au sorafénib(90).

Dans le même esprit, un taux sanguin élevé de cellules progénitrices endothéliales à l'initiation d'un traitement combinant le sorafénib à une chimiothérapie métronomique par tegafur-uracile était associé à un moins bon pronostic. Ceci n'était pas le cas pour le taux sanguin de cellules endothéliales circulantes(118).

2.3.4.4. Modification du taux sérique de l'αFP

Parmi les patients présentant une élévation de l'αFP supérieure à 20 ng/mL avant l'initiation d'un traitement anti-angiogénique dont le sorafénib, une diminution précoce du taux d'αFP (définie par une diminution de plus de 20% du taux d'αFP survenant durant les quatre premières semaines de traitement par anti-angiogénique) pourrait être un facteur prédictif de réponse au sorafénib. C'est ce que suggère l'étude de Shao *et al.* à ce sujet(119). Les patients présentant une diminution précoce de l'αFP avaient en effet un meilleur taux de contrôle tumoral (maladie stable ou en régression) comparativement aux patients ne présentant pas cette diminution significative de l'αFP (83% *versus* 35% respectivement, P= 0,002). Cependant, il faut souligner que la réponse au traitement dans cette étude était évaluée par les critères RECIST. On notait également une survie globale et une survie sans progression radiologique plus longues chez les patients présentant une diminution précoce de l'αFP.

Une autre étude ayant confirmé le caractère pronostique de la diminution du taux d'αFP est l'étude rétrospective menée par l'équipe de Chayama publiée en 2012(120). Une meilleure survie globale était observée chez les patients traités par sorafénib pour un CHC et présentant une diminution du taux sérique d'αFP à 8 semaines de traitement (ratio αFP à 8 semaines <1), comparativement aux patients présentant un ratio αFP supérieur à 1 (P= 0,002).

2.3.4.5. Taux d'ALAT et d'ASAT avant l'initiation du traitement par sorafénib

Dans l'essai SHARP, un taux élevé d'ALAT avant le traitement par sorafénib s'est révélé comme étant un facteur biologique pronostique associé à une moins bonne survie globale dans le CHC avancé traité par sorafénib(50).

Quant aux taux élevés d'ASAT avant l'initiation du sorafénib, une étude rétrospective(52) et une étude prospective(121) ont décrit ce critère biologique comme étant un facteur

pronostique également associé à une survie globale plus courte chez les patients recevant du sorafénib.

2.4. Obésité et cancers

2.4.1. Le tissu adipeux : un organe endocrine et paracrine

Le tissu adipeux est un tissu conjonctif qui présente une grande variété cellulaire. Les principaux types de cellules qui le composent sont des adipocytes matures et des cellules stromales. Les cellules stromales du tissu adipeux comprennent des adipoblastes, des préadipocytes, des fibroblastes, des cellules endothéliales, des cellules inflammatoires, mais aussi des cellules souches multipotentes qui ont été mises en évidence récemment(122). Cette hétérogénéité dans les types cellulaires et la présence de cellules peu différenciées en son sein donne au tissu adipeux une grande capacité d'adaptation fonctionnelle. Le processus d'adipogenèse caractérisé par la différenciation des adipoblastes en adipocytes matures est accompagné du développement du réseau vasculaire au sein du tissu adipeux(123). Angiogenèse et adipogenèse sont donc étroitement liées. D'ailleurs les anti-VEGF(124) ou d'autres traitements anti-angiogéniques(125) sembleraient induire une diminution de la masse graisseuse chez les souris et cet effet serait dose-dépendant.

Le tissu adipeux est considéré comme la plus grande glande endocrine du corps humain. Les adipocytes ainsi que les cellules stromales présentes au sein du tissu adipeux secrètent de nombreuses cytokines, et notamment des facteurs angiogéniques et anti-apoptotiques tels que la leptine, l'adiponectine, le VEGF, l'HGF, l'IGF-1, le FGF, l'angiogénine, l'IL-6, le TNF α et l'angiopoïétine(126–128). Ces cytokines sont impliquées dans des voies de signalisation paracrines et endocrines. Les mécanismes de régulation de l'angiogenèse au sein du tissu adipeux sont illustrés par la figure 9.

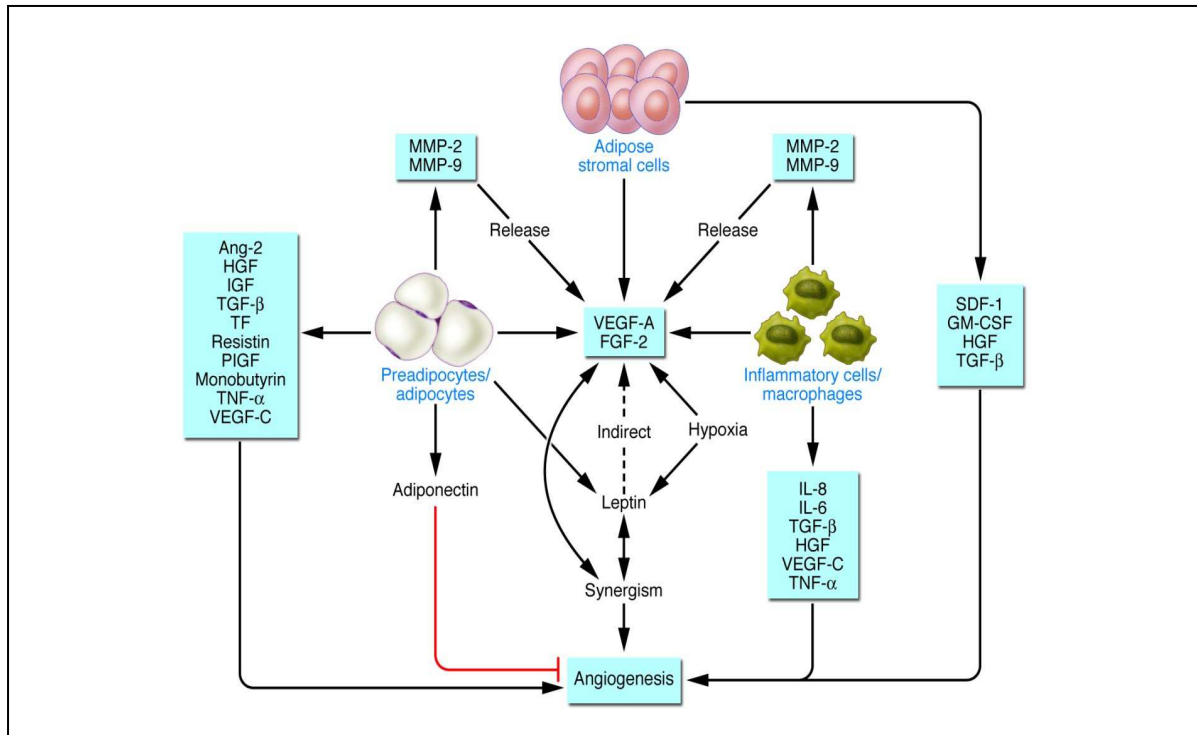


Figure 9. Régulation de l'angiogenèse au sein du tissu adipeux(126)

Les taux sériques de plusieurs de ces facteurs angiogéniques, dont le VEGF, l'angiopoïétine-2, l'angiogénine(129) et le facteur anti-apoptotique HGF(130) ont été décrits comme augmentés chez les patients obèses.

2.4.2. Répartition du tissu adipeux

Il existe trois grandes localisations du tissu adipeux : la graisse périphérique sous-cutanée, la graisse abdominale sous-cutanée et la graisse abdominale intra-péritonéale (plus couramment appelée graisse viscérale). Ces trois localisations de tissu adipeux ont chacune des fonctions différentes. Par exemple, la graisse périphérique sous-cutanée fait fonction de réserve énergétique pour la grossesse et a un rôle d'isolation thermique. Le tissu adipeux sous-cutané abdominal a quant à lui le rôle principal de stockage énergétique, tandis que la graisse viscérale est fortement impliquée dans toutes les activités métaboliques.

Le profil de sécrétion des cytokines par le tissu adipeux est très variable selon sa localisation. Il semblerait par exemple que la graisse viscérale sécréterait plus de VEGF et d'angiogénine que la graisse abdominale sous-cutanée, tandis que cette dernière aurait une production plus importante de leptine et de protéine de transfert du cholestérol estérifié(131). De plus, Shibasaki *et al.* ont montré en 2002 que l'implantation d'adipocytes

dans la graisse viscérale et la graisse sous-cutanée abdominale de souris induisait une sécrétion de TNF α par les cellules de la graisse viscérale, et non par la graisse sous-cutanée(132). Enfin, une étude japonaise de 2003 a mis en évidence une franche corrélation positive entre le taux sérique de VEGF et la surface de graisse viscérale(133). Cette corrélation n'était pas retrouvée avec la surface de graisse sous-cutanée abdominale.

La répartition de la graisse viscérale et de la graisse sous-cutanée abdominale selon l'âge et le sexe a été étudiée. Pour un âge et un tour de taille donnés, les femmes présentent 1,8 kg de graisse sous-cutanée abdominale de plus que les hommes ($P<0,05$), tandis que les hommes présentent plus de graisse viscérale ($P<0,05$). La proportion de graisse viscérale a également tendance à augmenter avec l'âge dans les deux sexes, et plus particulièrement après la ménopause pour les femmes(134).

Il est important de souligner que l'on retrouve une augmentation de la surface de graisse viscérale chez les patients éthyliques chroniques comparativement aux patients non-éthyliques(135).

2.4.3. Obésité: facteur de risque de sur-incidence de nombreuses pathologies tumorales malignes

L'obésité, définie par un indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 30, est un facteur de risque de sur-incidence de nombreux cancers chez l'homme comme chez la femme. La méta-analyse de Renehan *et al.* a permis de décrire une association forte entre l'augmentation de l'IMC et l'incidence de certains cancers(136).

D'après cette méta-analyse, une augmentation de l'IMC de 5kg/m² était fortement corrélée chez l'homme à un sur-risque d'adénocarcinome œsophagien (RR=1,52; 95%IC 1,33-1,74; $P<0,0001$), de cancer thyroïdien (RR=1,33; 95%IC 1,04-1,70; $P=0,02$), d'adénocarcinome colique (RR=1,24; 95%IC 1,20-1,28; $P<0,0001$) et de cancer rénal (RR=1,24; 95%IC 1,15-1,34; $P<0,0001$). L'association était significative mais moindre pour le mélanome, le myélome multiple, les leucémies et l'adénocarcinome rectal.

Chez la femme, on notait une association très forte entre l'augmentation de l'IMC et le cancer endométrial (RR=1,59; 95%IC 1,50-1,68; $P<0,0001$), le cancer de la vésicule biliaire (RR=1,59; 95%IC 1,02-2,47; $P=0,04$), l'adénocarcinome œsophagien (RR=1,51; 95%IC 1,31-

1,74; $P < 0,0001$) et le cancer rénal ($RR=1,34$; 95%IC 1,25-1,43; $P < 0,0001$). A moindre degré, l'augmentation de l'IMC était un facteur de risque pour la survenue du cancer de la thyroïde, du cancer du sein post-ménopausique, du myélome multiple et du cancer du colon ($RR=1,09$; 95%IC 1,05-1,13; $P < 0,0001$).

Une étude de cohorte réalisée chez 1,2 millions de femmes anglaises suivies entre 1996 et 2001 a montré une association positive significative entre une élévation de l'IMC et l'incidence des adénocarcinomes œsophagiens, des cancers du sein post-ménopausique, des cancers endométriaux et des cancers rénaux, mais aussi des cancers pancréatiques, des cancers du poumon et des leucémies(137).

2.4.4. L'obésité est un facteur de risque de mauvais pronostic dans de nombreuses pathologies tumorales malignes

Une autre étude de cohorte américaine décrivait un risque de mortalité plus important chez les hommes et les femmes présentant un IMC élevé pour tous les cancers combinés, mais aussi plus spécifiquement dans le cancer de l'œsophage, de colon, du rectum, du foie, de la vésicule biliaire, du pancréas, du rein, les myélomes multiples et les lymphomes non-hodgkiniens(138).

Il a également été décrit qu'un état d'obésité était associé à un risque plus élevé de maladie agressive et métastatique dans le cancer du sein(139,140).

Il en est de même pour l'adénocarcinome prostatique, dans lequel des tumeurs de stade plus avancé et une moins bonne réponse à l'hormonothérapie après prostatectomie étaient constatés chez les patients obèses comparativement aux patients ayant un IMC normal(141).

L'obésité serait également un facteur de risque de récurrence et de décès après traitement par chimiothérapie adjuvante dans le cancer colorectal(142). De plus, une étude rétrospective récente de Guiu *et al.* a démontré qu'une surface de graisse viscérale élevée était un facteur prédictif indépendant de moins bonne réponse et de moins bon pronostic après une première ligne de chimiothérapie palliative à base de bevacizumab dans le cancer colorectal métastatique(143).

Enfin, l'obésité, et plus précisément une surface élevée de graisse viscérale et de graisse sous-cutanée, se sont révélés comme étant des facteurs prédictifs de mauvaise réponse à une première ligne de traitement angiogénique dans le cancer rénal métastatique(144,145).

2.4.5. Obésité et carcinome hépatocellulaire

Bien que la méta-analyse de Renehan *et al.*(136) ainsi que l'étude de cohorte de Reeves *et al.*(137) n'aient pas retrouvé une association significative entre le surpoids et la survenue de CHC chez l'homme ou chez la femme, les résultats de nombreuses autres études pourraient nous laisser penser qu'une augmentation de l'IMC semble favoriser la survenue d'un CHC.

Tout d'abord, comme cela a été décrit plus haut, la NASH est une condition favorisant la survenue du CHC(146). Sa prévalence est d'environ 2 à 3% dans le monde occidental et augmente jusqu'à 15-20% chez les patients obèses. Cette augmentation est encore plus spectaculaire en cas de diabète de type 2 associé à l'obésité (prévalence de la NASH estimée à plus de 50%) et en cas de dyslipidémie associée (prévalence de la NASH estimée à environ 80%)(147).

L'obésité n'intervient pas seulement dans la carcinogenèse du CHC à travers le développement d'une NASH. Elle a également été décrite à plusieurs reprises comme un cofacteur favorisant la survenue du CHC chez les patients présentant une cirrhose non NASH(148–150).

En plus de la carcinogenèse, le surpoids semble également influencer sur le pronostic du CHC. Ainsi, comme décrit plus haut, une augmentation de l'IMC a été associée à un risque de mortalité plus grand dans le cancer du foie(138). Par ailleurs, l'étude d'Ohki *et al.* a démontré que l'accumulation de graisse viscérale était un facteur de risque indépendant de récurrence du CHC après traitement curatif par radiofréquence chez les patients présentant une NASH probable (patients non éthyliques et non-infectés par le VHB ou VHC) (RR =1,08 par 10 cm²; P=0,046)(151). Dans cette étude, le risque de récurrence du CHC était associé à la surface de graisse viscérale, mais non à l'IMC. Ceci pourrait être en partie expliqué par le fait que l'accumulation de graisse viscérale engendre une insulino-

résistance plus spécifiquement que l'augmentation de l'IMC. Or l'insulino-résistance est un facteur bien connu d'accumulation intra-hépatique d'acides gras(152).

2.5. Bibliographie

1. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. *Semin. Liver Dis.* 2010;30:3–16.
2. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Eur. J. Cancer.* 2012;48:599–641.
3. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer.* 2010;127:2893–2917.
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int. J. Cancer.* 2001;94:153–156.
5. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:69–90.
6. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2011;365:1118–1127.
7. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2008;56:159–175.
8. Borie F, Trétarre B, Bouvier A-M, Faivre J, Binder F, Launoy G, et al. Primitive liver cancers: epidemiology and geographical study in France. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21:984–989.
9. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet.* 1981;2:1129–1133.
10. Chen C-J, Yang H-I, Su J, Jen C-L, You S-L, Lu S-N, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA.* 2006;295:65–73.
11. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1997;336:1855–1859.
12. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology.* 2004;127:S35–50.
13. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am. J. Epidemiol.* 2002;155:323–331.
14. Befrits R, Hedman M, Blomquist L, Allander T, Grillner L, Kinnman N, et al. Chronic hepatitis C in alcoholic patients: prevalence, genotypes, and correlation to liver disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 1995;30:1113–1118.
15. Angulo P, Lindor KD. Non-alcoholic fatty liver disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002;17 Suppl:S186–190.
16. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA-R, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2010;51:1972–1978.

17. Ichikawa T, Yanagi K, Motoyoshi Y, Hamasaki K, Nakao K, Toriyama K, et al. Two cases of non-alcoholic steatohepatitis with development of hepatocellular carcinoma without cirrhosis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006;21:1865–1866.
18. Sherman M, Llovet JM. Smoking, hepatitis B virus infection, and development of hepatocellular carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011;103:1642–1643.
19. Bravi F, Bosetti C, Tavani A, Vecchia CL. Coffee drinking and hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology.* 2009;50:1317–1318.
20. Zhang Z-J, Zheng Z-J, Shi R, Su Q, Jiang Q, Kip KE. Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97:2347–2353.
21. Fartoux L, Poujol-Robert A, Guéchet J, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut.* 2005;54:1003–1008.
22. Chiu H-F, Ho S-C, Chen C-C, Yang C-Y. Statin use and the risk of liver cancer: a population-based case–control study. *Am. J. Gastroenterol.* 2011;106:894–898.
23. Tsan Y-T, Lee C-H, Wang J-D, Chen P-C. Statins and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection. *J. Clin. Oncol.* 2012;30:623–630.
24. Tsan Y-T, Lee C-H, Ho W-C, Lin M-H, Wang J-D, Chen P-C. Statins and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection. *J. Clin. Oncol.* 2013;31:1514–1521.
25. thésaurus National de Cancérologie Digestive, Chapitre 7, Carcinome hépatocellulaire [Internet]. Available from: <http://www.snfge.org/data/ModuleDocument/publication/5/pdf/TNCD-chapitre-7.pdf>
26. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2012;379:1245–1255.
27. Levy I, Greig PD, Gallinger S, Langer B, Sherman M. Resection of hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy. *Ann. Surg.* 2001;234:206–209.
28. Snowberger N, Chinnakotla S, Lepe RM, Peattie J, Goldstein R, Klintmalm GB, et al. Alpha fetoprotein, ultrasound, computerized tomography and magnetic resonance imaging for detection of hepatocellular carcinoma in patients with advanced cirrhosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007;26:1187–1194.
29. Xu H-X, Liu G-J, Lu M-D, Xie X-Y, Xu Z-F, Zheng Y-L, et al. Characterization of focal liver lesions using contrast-enhanced sonography with a low mechanical index mode and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent. *J Clin Ultrasound.* 2006;34:261–272.
30. Llovet JM, Chen Y, Wurbach E, Roayaie S, Fiel MI, Schwartz M, et al. A molecular signature to discriminate dysplastic nodules from early hepatocellular carcinoma in HCV cirrhosis. *Gastroenterology.* 2006;131:1758–1767.
31. Stigliano R, Marelli L, Yu D, Davies N, Patch D, Burroughs AK. Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? Seeding risk for percutaneous approach of HCC. *Cancer Treat. Rev.* 2007;33:437–447.
32. Hepatitis B vaccines: WHO position paper—Recommendations. *Vaccine.* 2010;28:589–590.

33. Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review. *J. Hepatol.* 2010;53:348–356.
34. Singal AK, Singh A, Jaganmohan S, Guturu P, Mummadi R, Kuo Y-F, et al. Antiviral therapy reduces risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010;8:192–199.
35. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegnù L, Mazzella G, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology.* 2007;45:579–587.
36. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Everhart JE, Wright EC, et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N. Engl. J. Med.* 2008;359:2429–2441.
37. Zhang B, Yang B. Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen.* 1999;6:108–110.
38. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin. Liver Dis.* 1999;19:329–338.
39. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology.* 1998;28:751–755.
40. Kaseb AO, Abbruzzese JL, Vauthey J-N, Aloia TA, Abdalla EK, Hassan MM, et al. I-CLIP: improved stratification of advanced hepatocellular carcinoma patients by integrating plasma IGF-1 into CLIP score. *Oncology.* 2011;80:373–381.
41. Kaseb AO, Hassan MM, Lin E, Xiao L, Kumar V, Pathak P, et al. V-CLIP: Integrating plasma vascular endothelial growth factor into a new scoring system to stratify patients with advanced hepatocellular carcinoma for clinical trials. *Cancer.* 2010;
42. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res.* 2004;64:7099–7109.
43. Liu L, Cao Y, Chen C, Zhang X, McNabola A, Wilkie D, et al. Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. *Cancer Res.* 2006;66:11851–11858.
44. Huynh H. Molecularly targeted therapy in hepatocellular carcinoma. *Biochem. Pharmacol.* 2010;80:550–560.
45. Gauthier A, Ho M. Role of sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatol. Res.* 2013;43:147–154.
46. Dekervel J, van Pelt J, Verslype C. Advanced unresectable hepatocellular carcinoma: new biologics as fresh ammunition or clues to disease understanding? *Curr Opin Oncol.* 2013;25:409–416.
47. Boige V, Barbare J-C, Rosmorduc O. [Use of sorafenib (Nexavar) in the treatment of hepatocellular carcinoma: PRODIGE AFEF recommendations]. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2008;32:3–7.

48. NEXAVAR 200 mg cp pellic - Vidal.fr [Internet]. Available from: <http://www.vidal.fr/Medicament/nexavar-73977.htm>
49. Blanchet B, Billemont B, Barete S, Garrigue H, Cabanes L, Coriat R, et al. Toxicity of sorafenib: clinical and molecular aspects. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2010;9:275–287.
50. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med*. 2008;359:378–390.
51. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:25–34.
52. Pinter M, Sieghart W, Hucke F, Graziadei I, Vogel W, Maieron A, et al. Prognostic factors in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2011;34:949–959.
53. Abou-Alfa GK, Amadori D, Santoro A, Figer A, De Greve J, Lathia C, et al. Safety and Efficacy of Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Child-Pugh A versus B Cirrhosis. *Gastrointest Cancer Res*. 2011;4:40–44.
54. Hollebecque A, Cattan S, Romano O, Sergent G, Mourad A, Louvet A, et al. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child-Pugh score. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2011;34:1193–1201.
55. Di Costanzo GG, Tortora R, Iodice L, Lanza AG, Lampasi F, Tartaglione MT, et al. Safety and effectiveness of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma in clinical practice. *Dig Liver Dis*. 2012;44:788–792.
56. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin. Liver Dis*. 2010;30:52–60.
57. Waghray A, Balci B, El-Gazzaz G, Kim R, Pelley R, Menon KN, et al. Safety and efficacy of sorafenib for the treatment of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Clin Transplant*. 2013;
58. Wörns MA, Weinmann A, Pflingst K, Schulte-Sasse C, Messow C-M, Schulze-Bergkamen H, et al. Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma in consideration of concomitant stage of liver cirrhosis. *J. Clin. Gastroenterol*. 2009;43:489–495.
59. Lencioni R, Kudo M, Ye S-L, Bronowicki J-P, Chen X-P, Dagher L, et al. First interim analysis of the GIDEON (Global Investigation of therapeutic decisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafenib) non-interventional study. *Int. J. Clin. Pract*. 2012;66:675–683.
60. Yoon DH, Ryoo B-Y, Ryu M-H, Lee S-G, Hwang S, Suh DJ, et al. Sorafenib for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Jpn. J. Clin. Oncol*. 2010;40:768–773.
61. Kim JE, Ryoo B-Y, Ryu M-H, Chang H-M, Suh DJ, Lee HC, et al. Sorafenib dose escalation in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2012;82:119–125.
62. Kudo M, Imanaka K, Chida N, Nakachi K, Tak W-Y, Takayama T, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur. J. Cancer*. 2011;47:2117–2127.

63. Chung Y-H, Han G, Yoon J-H, Yang J, Wang J, Shao G-L, et al. Interim analysis of START: study in Asia of the combination of TACE (transcatheter arterial chemoembolization) with sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma trial. *Int. J. Cancer*. 2013;132:2448–2458.
64. Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, Kamel IR, Bhagat N, Geschwind J-FH. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2011;29:3960–3967.
65. Cabrera R, Pannu DS, Caridi J, Firpi RJ, Soldevila-Pico C, Morelli G, et al. The combination of sorafenib with transarterial chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011;34:205–213.
66. Petrini I, Lencioni M, Ricasoli M, Iannopollo M, Orlandini C, Oliveri F, et al. Phase II trial of sorafenib in combination with 5-fluorouracil infusion in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2012;69:773–780.
67. Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, Capanu M, Davidenko I, Lacava J, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *JAMA*. 2010;304:2154–2160.
68. Hsu C-H, Shen Y-C, Lin Z-Z, Chen P-J, Shao Y-Y, Ding Y-H, et al. Phase II study of combining sorafenib with metronomic tegafur/uracil for advanced hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2010;53:126–131.
69. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J. Clin. Oncol.* 2005;23:1011–1027.
70. Kaipainen A, Korhonen J, Mustonen T, van Hinsbergh VW, Fang GH, Dumont D, et al. Expression of the fms-like tyrosine kinase 4 gene becomes restricted to lymphatic endothelium during development. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1995;92:3566–3570.
71. Ellis LM. The role of neuropilins in cancer. *Mol. Cancer Ther.* 2006;5:1099–1107.
72. Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nat. Rev. Cancer*. 2008;8:579–591.
73. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *N. Engl. J. Med.* 2008;358:2039–2049.
74. Lee JC, Chow NH, Wang ST, Huang SM. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in colorectal cancer patients. *Eur. J. Cancer*. 2000;36:748–753.
75. Takahashi Y, Kitadai Y, Bucana CD, Cleary KR, Ellis LM. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR, correlates with vascularity, metastasis, and proliferation of human colon cancer. *Cancer Res*. 1995;55:3964–3968.
76. Takahashi Y, Cleary KR, Mai M, Kitadai Y, Bucana CD, Ellis LM. Significance of vessel count and vascular endothelial growth factor and its receptor (KDR) in intestinal-type gastric cancer. *Clin. Cancer Res*. 1996;2:1679–1684.
77. Maeda K, Chung YS, Ogawa Y, Takatsuka S, Kang SM, Ogawa M, et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in gastric carcinoma. *Cancer*. 1996;77:858–863.
78. Fujimoto K, Hosotani R, Wada M, Lee JU, Koshiba T, Miyamoto Y, et al. Expression of two angiogenic factors, vascular endothelial growth factor and platelet-derived endothelial cell

- growth factor in human pancreatic cancer, and its relationship to angiogenesis. *Eur. J. Cancer.* 1998;34:1439–1447.
79. Ikeda N, Adachi M, Taki T, Huang C, Hashida H, Takabayashi A, et al. Prognostic significance of angiogenesis in human pancreatic cancer. *Br. J. Cancer.* 1999;79:1553–1563.
 80. George DJ, Halabi S, Shepard TF, Vogelzang NJ, Hayes DF, Small EJ, et al. Prognostic significance of plasma vascular endothelial growth factor levels in patients with hormone-refractory prostate cancer treated on Cancer and Leukemia Group B 9480. *Clin. Cancer Res.* 2001;7:1932–1936.
 81. Berns EMJJ, Klijn JGM, Look MP, Grebenchtchikov N, Vossen R, Peters H, et al. Combined vascular endothelial growth factor and TP53 status predicts poor response to tamoxifen therapy in estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2003;9:1253–1258.
 82. Manders P, Beex LVAM, Tjan-Heijnen VCG, Geurts-Moespot J, Van Tienoven TH, Foekens JA, et al. The prognostic value of vascular endothelial growth factor in 574 node-negative breast cancer patients who did not receive adjuvant systemic therapy. *Br. J. Cancer.* 2002;87:772–778.
 83. Fontanini G, Lucchi M, Vignati S, Mussi A, Ciardiello F, De Laurentiis M, et al. Angiogenesis as a prognostic indicator of survival in non-small-cell lung carcinoma: a prospective study. *J. Natl. Cancer Inst.* 1997;89:881–886.
 84. Gorski DH, Leal AD, Goydos JS. Differential expression of vascular endothelial growth factor-A isoforms at different stages of melanoma progression. *J. Am. Coll. Surg.* 2003;197:408–418.
 85. Guo J-H, Zhu X, Li X-T, Yang R-J. Impact of serum vascular endothelial growth factor on prognosis in patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization. *Chin. J. Cancer Res.* 2012;24:36–43.
 86. Huang G-W, Yang L-Y, Lu W-Q. Expression of hypoxia-inducible factor 1 α and vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma: Impact on neovascularization and survival. *World J. Gastroenterol.* 2005;11:1705–1708.
 87. Xiang Z-L, Zeng Z-C, Fan J, Tang Z-Y, Zeng H-Y, Gao D-M. Gene expression profiling of fixed tissues identified hypoxia-inducible factor-1 α , VEGF, and matrix metalloproteinase-2 as biomarkers of lymph node metastasis in hepatocellular carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2011;17:5463–5472.
 88. Poon RT-P, Lau CP-Y, Ho JW-Y, Yu W-C, Fan S-T, Wong J. Tissue factor expression correlates with tumor angiogenesis and invasiveness in human hepatocellular carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2003;9:5339–5345.
 89. Sergio A, Cristofori C, Cardin R, Pivetta G, Ragazzi R, Baldan A, et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): the role of angiogenesis and invasiveness. *Am. J. Gastroenterol.* 2008;103:914–921.
 90. Llovet JM, Peña CEA, Lathia CD, Shan M, Meinhardt G, Bruix J, et al. Plasma biomarkers as predictors of outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2012;18:2290–2300.
 91. Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, Lehrer D, Goldenberg A, Knox JJ, et al. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2008;26:2992–2998.

92. Zhu AX, Blaszkowsky LS, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, Horgan K, et al. Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2006;24:1898–1903.
93. Thomas MB, Morris JS, Chadha R, Iwasaki M, Kaur H, Lin E, et al. Phase II trial of the combination of bevacizumab and erlotinib in patients who have advanced hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2009;27:843–850.
94. Chan SL, Yeo W. Targeted therapy of hepatocellular carcinoma: present and future. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012;27:862–872.
95. Faivre S, Raymond E, Boucher E, Douillard J, Lim HY, Kim JS, et al. Safety and efficacy of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: an open-label, multicentre, phase II study. *Lancet Oncol.* 2009;10:794–800.
96. Zhu AX, Sahani DV, Duda DG, di Tomaso E, Ancukiewicz M, Catalano OA, et al. Efficacy, safety, and potential biomarkers of sunitinib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a phase II study. *J. Clin. Oncol.* 2009;27:3027–3035.
97. Finn RS. Emerging targeted strategies in advanced hepatocellular carcinoma. *Semin. Liver Dis.* 2013;33 Suppl 1:S11–19.
98. Llovet JM, Decaens T, Raoul J-L, Boucher E, Kudo M, Chang C, et al. Brivanib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Who Were Intolerant to Sorafenib or for Whom Sorafenib Failed: Results From the Randomized Phase III BRISK-PS Study. *J. Clin. Oncol.* 2013;
99. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2008;26:2013–2019.
100. Chen K-F, Chen H-L, Tai W-T, Feng W-C, Hsu C-H, Chen P-J, et al. Activation of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway mediates acquired resistance to sorafenib in hepatocellular carcinoma cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011;337:155–161.
101. Batchelor TT, Sorensen AG, di Tomaso E, Zhang W-T, Duda DG, Cohen KS, et al. AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. *Cancer Cell.* 2007;11:83–95.
102. Ellis LM, Hicklin DJ. Pathways mediating resistance to vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Clin. Cancer Res.* 2008;14:6371–6375.
103. Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nat. Rev. Cancer.* 2008;8:592–603.
104. Casanovas O, Hicklin DJ, Bergers G, Hanahan D. Drug resistance by evasion of antiangiogenic targeting of VEGF signaling in late-stage pancreatic islet tumors. *Cancer Cell.* 2005;8:299–309.
105. Blivet-Van Eggelpoël M-J, Chettouh H, Fartoux L, Aoudjehane L, Barbu V, Rey C, et al. Epidermal growth factor receptor and HER-3 restrict cell response to sorafenib in hepatocellular carcinoma cells. *J. Hepatol.* 2012;57:108–115.
106. Hirschi KK, D'Amore PA. Control of angiogenesis by the pericyte: molecular mechanisms and significance. *EXS.* 1997;79:419–428.

107. Benjamin LE, Golijanin D, Itin A, Pode D, Keshet E. Selective ablation of immature blood vessels in established human tumors follows vascular endothelial growth factor withdrawal. *J. Clin. Invest.* 1999;103:159–165.
108. Shojaei F, Wu X, Malik AK, Zhong C, Baldwin ME, Schanz S, et al. Tumor refractoriness to anti-VEGF treatment is mediated by CD11b+Gr1+ myeloid cells. *Nat. Biotechnol.* 2007;25:911–920.
109. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science.* 1997;275:964–967.
110. Liang Y, Zheng T, Song R, Wang J, Yin D, Wang L, et al. Hypoxia-mediated sorafenib resistance can be overcome by EF24 through Von Hippel-Lindau tumor suppressor-dependent HIF-1 α inhibition in hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2013;57:1847–1857.
111. Relf M, LeJeune S, Scott PA, Fox S, Smith K, Leek R, et al. Expression of the angiogenic factors vascular endothelial cell growth factor, acidic and basic fibroblast growth factor, tumor growth factor beta-1, platelet-derived endothelial cell growth factor, placenta growth factor, and pleiotrophin in human primary breast cancer and its relation to angiogenesis. *Cancer Res.* 1997;57:963–969.
112. Kindler HL, Ioka T, Richel DJ, Bennouna J, Létourneau R, Okusaka T, et al. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomised phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011;12:256–262.
113. Baek KK, Kim J-H, Uhm JE, Park SH, Lee J, Park JO, et al. Prognostic factors in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: a retrospective comparison with previously known prognostic models. *Oncology.* 2011;80:167–174.
114. Song T, Zhang W, Wu Q, Kong D, Ma W. A single center experience of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma patients: evaluation of prognostic factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23:1233–1238.
115. Vincenzi B, Santini D, Russo A, Addeo R, Giuliani F, Montella L, et al. Early skin toxicity as a predictive factor for tumor control in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Oncologist.* 2010;15:85–92.
116. Koschny R, Gotthardt D, Koehler C, Jaeger D, Stremmel W, Ganten TM. Diarrhea is a positive outcome predictor for sorafenib treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology.* 2013;84:6–13.
117. Miyahara K, Nouse K, Tomoda T, Kobayashi S, Hagihara H, Kuwaki K, et al. Predicting the treatment effect of sorafenib using serum angiogenesis markers in patients with hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011;26:1604–1611.
118. Shao Y-Y, Lin Z-Z, Chen T-J, Hsu C, Shen Y-C, Hsu C-H, et al. High circulating endothelial progenitor levels associated with poor survival of advanced hepatocellular carcinoma patients receiving sorafenib combined with metronomic chemotherapy. *Oncology.* 2011;81:98–103.
119. Shao Y-Y, Lin Z-Z, Hsu C, Shen Y-C, Hsu C-H, Cheng A-L. Early alpha-fetoprotein response predicts treatment efficacy of antiangiogenic systemic therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2010;116:4590–4596.
120. Kawaoka T, Aikata H, Murakami E, Nakahara T, Naeshiro N, Tanaka M, et al. Evaluation of the mRECIST and α -fetoprotein ratio for stratification of the prognosis of advanced-hepatocellular-carcinoma patients treated with sorafenib. *Oncology.* 2012;83:192–200.

121. Pressiani T, Boni C, Rimassa L, Labianca R, Faggioli S, Salvagni S, et al. Sorafenib in patients with Child-Pugh class A and B advanced hepatocellular carcinoma: a prospective feasibility analysis. *Ann. Oncol.* 2012;
122. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol. Biol. Cell.* 2002;13:4279–4295.
123. Crandall DL, Hausman GJ, Kral JG. A review of the microcirculation of adipose tissue: anatomic, metabolic, and angiogenic perspectives. *Microcirculation.* 1997;4:211–232.
124. Bråkenhielm E, Cao R, Gao B, Angelin B, Cannon B, Parini P, et al. Angiogenesis inhibitor, TNP-470, prevents diet-induced and genetic obesity in mice. *Circ. Res.* 2004;94:1579–1588.
125. Rupnick MA, Panigrahy D, Zhang C-Y, Dallabrida SM, Lowell BB, Langer R, et al. Adipose tissue mass can be regulated through the vasculature. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2002;99:10730–10735.
126. Cao Y. Angiogenesis modulates adipogenesis and obesity. *J. Clin. Invest.* 2007;117:2362–2368.
127. Rehman J, Traktuev D, Li J, Merfeld-Clauss S, Temm-Grove CJ, Bovenkerk JE, et al. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation.* 2004;109:1292–1298.
128. Cho C-H, Koh YJ, Han J, Sung H-K, Jong Lee H, Morisada T, et al. Angiogenic role of LYVE-1-positive macrophages in adipose tissue. *Circ. Res.* 2007;100:e47–57.
129. Silha JV, Krsek M, Sucharda P, Murphy LJ. Angiogenic factors are elevated in overweight and obese individuals. *Int J Obes (Lond).* 2005;29:1308–1314.
130. Rehman J, Considine RV, Bovenkerk JE, Li J, Slavens CA, Jones RM, et al. Obesity is associated with increased levels of circulating hepatocyte growth factor. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;41:1408–1413.
131. Dusserre E, Moulin P, Vidal H. Differences in mRNA expression of the proteins secreted by the adipocytes in human subcutaneous and visceral adipose tissues. *Biochim. Biophys. Acta.* 2000;1500:88–96.
132. Shibasaki M, Takahashi K, Ito T, Miyazawa S, Ito M, Kobayashi J, et al. Alterations of insulin sensitivity by the implantation of 3T3-L1 cells in nude mice. A role for TNF- α ? *Diabetologia.* 2002;45:518–526.
133. Miyazawa-Hoshimoto S, Takahashi K, Bujo H, Hashimoto N, Saito Y. Elevated serum vascular endothelial growth factor is associated with visceral fat accumulation in human obese subjects. *Diabetologia.* 2003;46:1483–1488.
134. Kuk JL, Lee S, Heymsfield SB, Ross R. Waist circumference and abdominal adipose tissue distribution: influence of age and sex. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005;81:1330–1334.
135. Kvist H, Chowdhury B, Sjöström L, Tylén U, Cederblad A. Adipose tissue volume determination in males by computed tomography and 40K. *Int J Obes.* 1988;12:249–266.
136. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008;371:569–578.

137. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ*. 2007;335:1134.
138. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N. Engl. J. Med.* 2003;348:1625–1638.
139. Cui Y, Whiteman MK, Langenberg P, Sexton M, Tkaczuk KH, Flaws JA, et al. Can obesity explain the racial difference in stage of breast cancer at diagnosis between black and white women? *J Womens Health Gend Based Med.* 2002;11:527–536.
140. Maehle BO, Tretli S, Skjaerven R, Thorsen T. Premorbid body weight and its relations to primary tumour diameter in breast cancer patients; its dependence on estrogen and progesteron receptor status. *Breast Cancer Res. Treat.* 2001;68:159–169.
141. Freedland SJ, Aronson WJ, Kane CJ, Presti JC Jr, Amling CL, Elashoff D, et al. Impact of obesity on biochemical control after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: a report by the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital database study group. *J. Clin. Oncol.* 2004;22:446–453.
142. Dignam JJ, Polite BN, Yothers G, Raich P, Colangelo L, O’Connell MJ, et al. Body mass index and outcomes in patients who receive adjuvant chemotherapy for colon cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006;98:1647–1654.
143. Guiu B, Petit JM, Bonnetain F, Ladoire S, Guiu S, Cercueil J-P, et al. Visceral fat area is an independent predictive biomarker of outcome after first-line bevacizumab-based treatment in metastatic colorectal cancer. *Gut.* 2010;59:341–347.
144. Steffens S, Grünwald V, Ringe KI, Seidel C, Eggers H, Schrader M, et al. Does obesity influence the prognosis of metastatic renal cell carcinoma in patients treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy? *Oncologist.* 2011;16:1565–1571.
145. Ladoire S, Bonnetain F, Gauthier M, Zanetta S, Petit JM, Guiu S, et al. Visceral fat area as a new independent predictive factor of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with antiangiogenic agents. *Oncologist.* 2011;16:71–81.
146. Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. *J. Hepatol.* 2012;56:1384–1391.
147. Preiss D, Sattar N. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations. *Clin. Sci.* 2008;115:141–150.
148. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007;5:938–945, 945.e1–4.
149. Nair S, Mason A, Eason J, Loss G, Perrillo RP. Is obesity an independent risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis? *Hepatology.* 2002;36:150–155.
150. Ohki T, Tateishi R, Sato T, Masuzaki R, Imamura J, Goto T, et al. Obesity is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008;6:459–464.
151. Ohki T, Tateishi R, Shiina S, Goto E, Sato T, Nakagawa H, et al. Visceral fat accumulation is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma recurrence after curative treatment in patients with suspected NASH. *Gut.* 2009;58:839–844.

152. Lo Iacono O, Venezia G, Petta S, Mineo C, De Lisi S, Di Marco V, et al. The impact of insulin resistance, serum adipocytokines and visceral obesity on steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007;25:1181–1191.

3. Etude (version anglaise)

A single center experience of sorafenib in hepatocellular carcinoma patients: evaluation of prognostic factors, impact of visceral fat area and safety profile

3.1. Introduction

Sorafenib, an oral multikinase inhibitor with antiproliferative and antiangiogenic effects, has become a reference treatment for patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and refractory or relapsing intermediate HCC, based on efficacy and safety results of two randomized-controlled trials (1,2). These two studies, including only Child-Pugh A patients, demonstrated a median overall survival (OS) benefit of 3 months in the sorafenib group compared to placebo and a mild to moderate safety profile.

Despite the approval of sorafenib for the treatment of HCC, the clinical outcome of advanced HCC patients remains poor, with a survival rate at one year inferior to 50%. This pejorative outcome is not only due to the cancerous condition but also to the severity of the underlying cirrhosis existing in 70 to 90% of cases(3).

These considerations justify the need to evaluate prognostic factors in HCC patients treated with sorafenib, in order to identify patients who could benefit the most from sorafenib therapy.

Sorafenib blocks the tumour cell's proliferation by suppressing the serine/threonine activity of the Raf components of the MAP kinase pathway and exerts antiangiogenic effects by inhibiting the tyrosine kinase activity of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) and platelet derived growth factor receptor (PDGFR)(4,5). Adipocytes produce angiogenic and antiapoptotic factors(6,7) that may offset sorafenib effects on tumour growth.

A particular attention is drawn to the visceral fat area (VFA) in this respect. A prospective clinical study suggested that elevated serum VEGF concentrations may be associated with visceral fat accumulation in obese patients(8). Moreover, in recent studies, high visceral fat area levels have been shown to be significantly associated with worse outcome after first-line antiangiogenic agents-based treatment in metastatic colorectal cancer

(bevacizumab)(9) and in metastatic renal cell carcinoma (bevacizumab, sunitinib or sorafenib)(10). Such studies do not exist for sorafenib in HCC.

The aim of this exploratory study was to evaluate retrospectively the prognostic factors associated with better outcome in patients treated with sorafenib for advanced or refractory/relapsing intermediate HCC in real-life clinical practice, and particularly the specific influence of visceral fat area (VFA). We also reported the safety profile of sorafenib in the studied population.

3.2. Patients and methods

3.2.1. Eligible patients

Eligible patients were retrospectively selected among the patients who consulted or were hospitalised in Hepato-gastro-enterology department of Nancy University Hospital from January 2007 to December 2012 and for whom medical files contained the words “sorafenib” and/or “nexavar”. HCC was diagnosed either on histology or according to the American Association for the Study of the Liver Diseases (AASLD) 2005(11) and then 2012(12) guidelines. The tumour stage was determined according to the updated Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging system(13). Patients eligible for this study had an advanced HCC or an intermediate HCC not-responding or relapsing after locoregional treatment. Before treatment by sorafenib, patients may have undergone liver transplantation or surgical resection, have received loco-regional therapies (radiofrequency ablation, transarterial chemoembolisation, radioembolisation with microsphere containing yttrium 90 or stereotactic body radiation therapy) or systemic chemotherapy.

3.2.2. Data collection

Clinical and biological relevant data were retrospectively collected from patients’ medical files including patients’ history, World Health Organization performance status (WHO PS), histological results, administered doses of sorafenib, standard biochemical tests, serum alpha-fetoprotein (AFP) at sorafenib initiation and survival data. The occurrence of adverse events and their severity (leading or not to sorafenib dose reduction or discontinuation) were also recorded.

During sorafenib therapy, CT scans have been performed every 3 to 6 months. A radiologist reviewed all CT scans performed during sorafenib therapy and follow-up period for all enrolled patients and retrospectively evaluated the tumour response according to the modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (mRECIST)(14). Tumour radiological response was classified as progressive disease or non-progressive disease (including complete response, partial response or stable disease). Overall survival (OS) was defined as the time from sorafenib initiation to the date of patient’s death. Survivors were censored at last follow-up. Progression free survival (PFS) was defined as the time from

sorafenib initiation to the first recorded evidence of radiological progression or date of death.

3.2.3. Measurement of visceral and subcutaneous fat area

Visceral fat area (VFA) and sub-cutaneous fat area (SFA) were retrospectively measured on one cross-sectional scan obtained at the umbilicus on CT scan performed within 1 year prior to sorafenib initiation, as described in Yoshizumi *et al.*'s study(15). The radiologist who made these measurements was blinded to patients' information and disease outcome.

3.2.4. Statistical analysis

All quantitative variables are described as medians and percentiles [Interquartile range (IQR), 25–75th percentile]. All proportions are expressed as percentages with 95% confidence intervals (95% CI). The cumulative probabilities of patients' survival were estimated using the Kaplan-Meier method. Time to "event" was analyzed from the date of sorafenib initiation until the date of occurrence of the "event" studied or last known follow-up. Exposure times for each patient to sorafenib and follow-up times were calculated and expressed in months. To look for predictive factors among baseline characteristics, univariate analysis using log-rank test was carried-out for evaluating the effect of binary variables on patients' survival. When considering continuous variables, quartiles were used. Log-rank test for trend was used to assess the probability that there was a trend in patients' survival across successive patient's quartiles subgroups, as they represent ordered categorical variables. To look for independent variables predictive of the studied outcome measure, all significant variables on both log-rank test and/or log-rank test for trend were integrated into Cox proportional-hazards regression using a stepwise selection method. All variables with $P < 0.1$ were included in the model, and the variables with $P < 0.05$ were retained in the model. Results were shown as hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals. Cox regression models performance was assessed using receiver operating characteristic analysis according to receiver operating characteristic (ROC) analysis according to DeLong *et al.*(16) Prognostic scores were derived from Cox regression models equations. All the reported P -values were two-sided, and P -values of < 0.05 were considered statistically significant. Statistical analyses were performed using MedCalc software, version 12.7.0.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium).

3.3. Results

3.3.1. Patients screening

245 patients were screened. We excluded 102 patients not effectively treated by sorafenib, 5 patients treated by sorafenib for another disease than HCC, 39 patients not followed in Nancy University Hospital after sorafenib initiation, 27 patients who did not have an available CT scan performed one year or less before sorafenib initiation, 2 patients concomitantly treated by sorafenib and erlotinib, and 2 patients whose medical files were not found (cf. figure 1). Finally, 68 patients were eligible for the study.

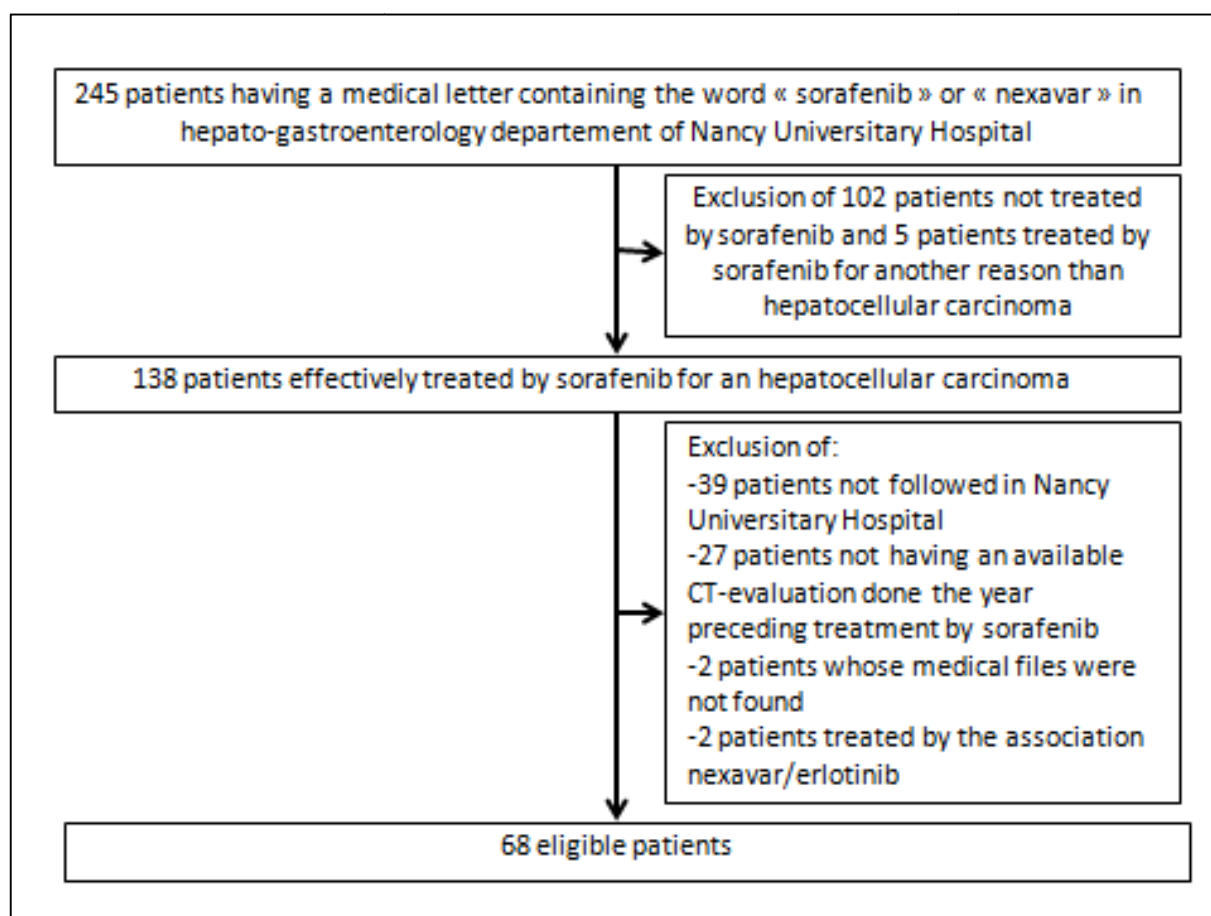


Figure 1. Flow chart of patients

3.3.2. Baseline characteristics

Patients' baseline characteristics are listed in Table 1 and 2. All 68 enrolled patients were aged 18 or above. Among the 68 studied patients, 88.2% were male. The median age was 66.5 years. The majority (73.5%) presented a performance status of 0 or 1. Eighty-two percents of patients presented underlying hepatic cirrhosis, for which the most frequent

etiologies were chronic alcoholism (44.1%), chronic viral hepatitis C (22.1%) and non-alcoholic steatohepatitis (14.7%). 67% of cirrhotic patients presented a Child-Pugh score of A.

Concerning the hepatocellular carcinoma, 75% of patients presented an advanced HCC. Amongst them, 35% were metastatic and 55% had a vascular invasion. The median duration of sorafenib therapy was 60 days. Approximately half of patients (48.5%) presented HCC that has not been previously treated.

Body mass index (BMI) could be evaluated for 64 patients. Median BMI was 26.2kg/m². Median SFA was 18483mm² and median VFA was 18055mm² (Table 2).

Table 1. Patients and disease characteristics

Variable		n/N	%	95%IC	
Male gender		60/68	88.2	80.5 - 95.9	
WHO PS	0	27/68	39.7	27.8 - 51.6	
	1	23/68	33.8	22.3 - 45.4	
	2	18/68	26.5	15.7 - 37.2	
Underlying cirrhosis	Alcoholic	29/68	44.1	32.0 - 56.2	
	Non-alcoholic steatohepatitis	10/68	14.7	6.1 - 23.3	
	Viral hepatitis C	15/68	22.1	11.9 - 32.2	
	Viral hepatitis B	5/68	7.4	1.0 - 13.7	
	Hemochromatosis	3/68	4.4	0.0 - 9.4	
	cirrhosis of unknown aetiology	2/68	2.9	0.0 - 7.1	
	No cirrhosis	13/68	19.1	9.8 - 28.4	
Child-Pugh score if cirrhosis	A5	20/55	36.4	23.2 - 49.5	
	A6	17/55	30.9	18.3 - 43.5	
	B7	10/55	18.2	7.7 - 28.7	
	B8	6/55	10.9	2.4 - 19.4	
	B9	2/55	3.6	0 - 8.7	
Child-Pugh score if no cirrhosis	A5	13/13	100.0	100 - 100	
BCLC Classification	B	17/68	25.0	14.4 - 35.6	
	C	51/68	75.0	64.4 - 85.6	
Metastases	Yes	bone	6/68	8.8	2.1 - 15.5
		lung	11/68	16.1	7.4 - 24.8
		surrenal gland	1/68	1.5	0 - 4.4
		peritoneum	1/68	1.5	0 - 4.4
		No	50/68	73.5	63.0 - 84.0
	multifocal HCC		59/68	86.8	78.5 - 95.0
Vascular invasion	Yes	portal branch only	17/68	25.0	14.4 - 35.6
		portal vein	11/68	16.2	7.2 - 25.2
		No	40/68	58.8	46.8 - 70.8
	Initial sorafenib dose (mg)	400	2/68	2.9	0 - 7.1
800		66/68	97.1	92.9 - 100	
Prior CHC treatment	Yes	Hepatic transplantation	2/68	2.9	0 - 7.1
		Surgical resection	6/68	8.8	2.1 - 15.5
		Trans-arterial chemoembolisation	22/68	32.4	21.3 - 43.5
		Radiofrequency	3/68	4.4	0 - 9.3
		Trans-arterial lipiodol	11/68	16.2	7.4 - 25.0
		Systemic chemotherapy	1/68	1.5	0 - 4.4
		radioembolisation	2/68	2.9	0 - 7.1
		cyberknife	1/68	1.5	0 - 4.4
		No	33/68	48.5	36.6 - 60.4
				N	median
Age at sorafenib initiation (years)		68	66.5	59.5 - 72.0	
duration of sorafenib treatment (days)		68	60	18.5 - 175.5	

Table 2. BMI, fat areas and biological parameters at baseline

Variable	n/N	%	95%IC	
BMI (Kg/m ²)	<25	24/64	37.5	25.3 - 49.7
	25-30	26/64	40.6	28.3 - 53.0
	>30	14/64	21.9	11.5 - 32.3
	N	median	25 - 75P	
BMI (kg/m ²)	64	26.2	24.0 - 29.4	
SFA (mm ²)	68	18482.8	12252.5 - 23645.1	
VFA (mm ²)	68	18054.7	10574.3 - 24397.0	
ASAT levels at nexavar initiation (UI/L)	68	74.0	47.5 - 119.5	
aFP at sorafenib initiation (ng/mL)	67	180.0	10.0 - 1247.0	
Prothrombin time at sorafenib initiation (%)	61	82.0	73.0 - 90.0	

3.3.3. Survival data

3.3.3.1. Overall survival (OS)

Median overall survival was 12.0 months (25-75P: 7.0-20.0). The survival probability according to time in our studied population is represented in Figure 2.

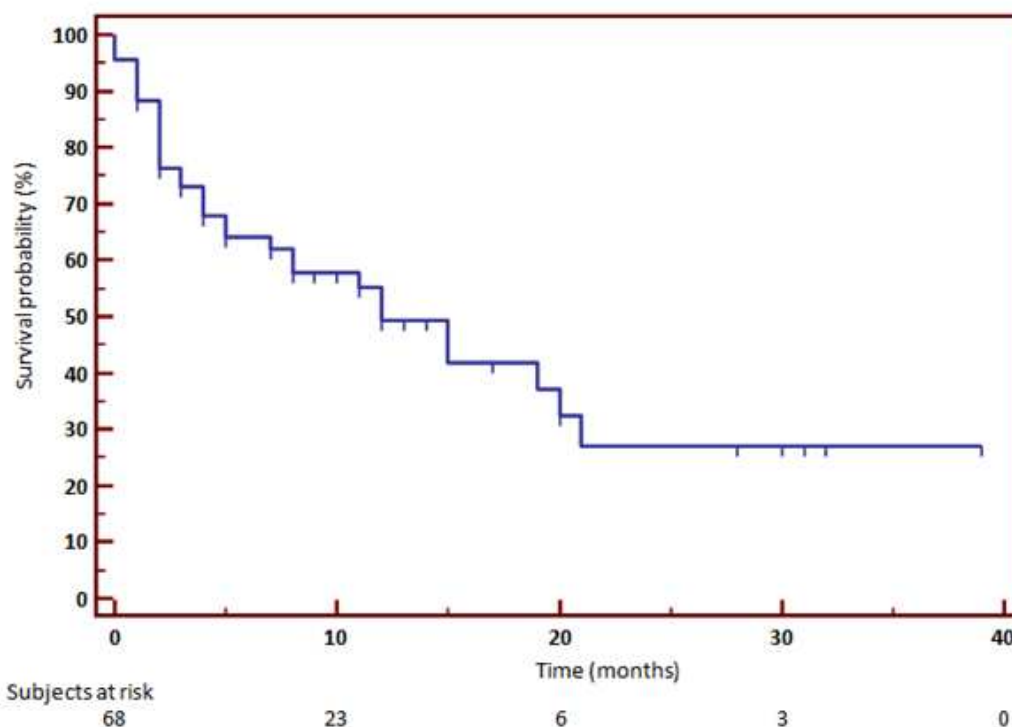


Figure 2. Overall survival probability according to time

We investigated the prognostic factors for OS. Univariate analysis demonstrated that patients' performance status (PS), vascular invasion and ASAT levels at sorafenib initiation were significantly correlated with OS. In contrast, BMI, VFA and SFA were not significant prognostic factors affecting survival in the univariate analysis (P-value respectively of 0.482, 0.468 and 0.093). Hazard ratio for ASAT levels was determined for the highest quartile versus the lowest quartile.

In multivariate analysis using Cox proportional-hazards regression, a PS higher than 1, the presence of vascular invasion and high ASAT levels at baseline were significantly associated with shorter OS, with hazard ratio (HR) respectively of 2.41 (95%CI: 1.45–3.99; P<0.001), 2.43 (95%CI: 1.2–4.88; P=0.013) and 1.51 (95%CI: 1.10-2.07; P=0.010). The results of univariate and multivariate analyses for prognostic factors for OS are described in Table 3 and 4.

Table 3. Univariate analysis for factors associated with overall survival

Variable	Univariate analysis			
	Log-rank, P value	Log-rank for trend, P value	HR	95% CI
Vascular invasion	0.004	-	2.46	1.19 - 5.09
ASAT (UI/L) at sorafenib initiation			1	
≤ 47				
≥ 120	0.033	0.005	3.68	1.41 - 9.62
WHO PS			1	
0				
2	<0.001	<0.001	4.46	1.68 - 11.83
Child-Pugh score	0.121	0.080	-	-
Prothrombin time at baseline	0.885	0.764	-	-
αFP at baseline	0.131	0.036	3.22	1.27-8.18
BMI	0.482	0.173	-	-
SFA	0.093	0.442	-	-
VFA	0.468	0.474	-	-
AE occurrence (all grades)	0.076	-	-	-
Sorafenib definitive discontinuation due to AEs	0.928	-	-	-
Sorafenib temporary discontinuation due to AEs	0.407	-	-	-
Sorafenib dose reduction due to AEs	0.096	-	-	-

Table 4. Multivariate analysis for factors associated with overall survival

Variable	Multivariate analysis		
	HR	95% CI	P value
Vascular invasion	2.43	1.21 - 4.88	0.013
ASAT (UI/L) at sorafenib initiation			
≤ 47	1		
≥ 120	1.51	1.10 - 2.07	0.010
WHO PS			
0	1		
2	2.41	1.45 - 3.99	<0.001

3.3.3.2. Semi-quantitative prognostic scoring for OS

The 3 prognostic factors significantly associated with shorter OS that are described above were used to determine a semi-quantitative scoring system to predict OS. Since HRs of the 3 prognostic factors were not similar in magnitude, it justifies the use of different ponderation for each item. The semi-quantitative prognostic score that we determined for OS is described in Table 5.

Table 5. Semi-quantitative prognostic score for OS

ASAT levels at sorafenib initiation (UI/L)	Points	Ponderation	Sub-Total
≤47	1	1.5	
48-70	2		
71-119	3		
≥120	4		
WHO PS			
0	0	2.5	
1	1		
2	2		
Vascular invasion			
No	0	2.5	
Yes	1		
TOTAL			

The semi-quantitative score for OS divided patients very well ($P < 0.0001$), with a mean overall survival of 30.0, 17.7, 7.8 and 3.3 months for a score of 1.5-4.5, 5.5-7, 8-9.5 and 10.5-13.5 respectively (Table 6). Figure 3 represents the survival curve according to the semi-quantitative score for OS.

Table 6. Survival by semi-quantitative prognostic score for OS

SCORE	% (n/N)	Mean OS (months)	standard error	95% CI
1.5 – 4.5	29.4 (20/68)	30.0	3.84	22.4 - 37.5
5.5 – 7.0	27.9 (19/68)	17.7	3.45	10.9 - 24.5
8 – 9.5	20.6 (14/68)	7.8	1.68	4.5 - 11.1
10.5 – 13.5	22.1 (15/68)	3.3	0.82	1.7 - 4.9
Overall	100 (68/68)	16.9	1.19	14.6 - 19.2

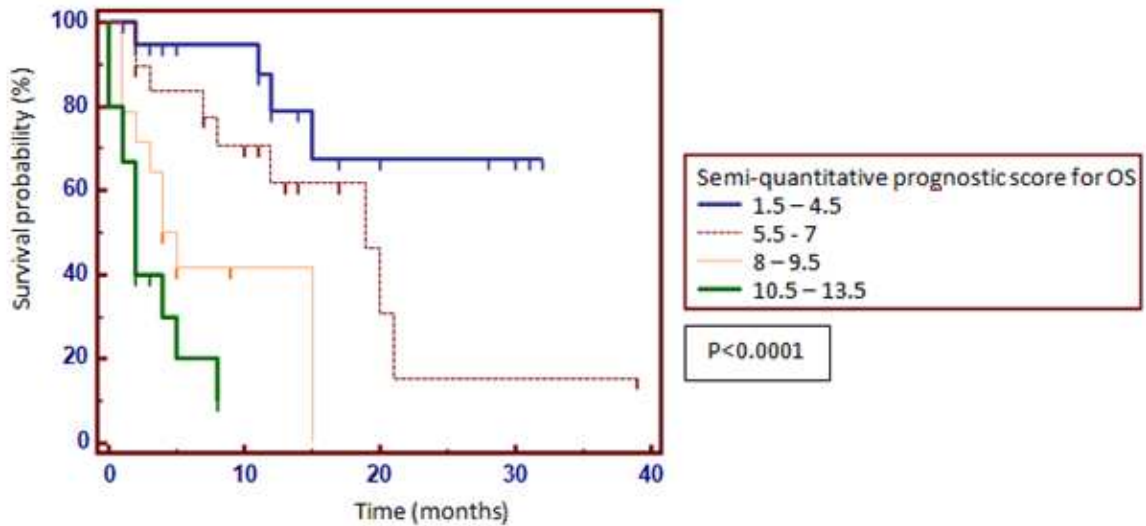


Figure 3. Survival curve according to semi-quantitative prognostic score for OS

3.3.3.3. Progression free survival (PFS)

Median PFS was 3.0 months (25-75P: 2.0-4.0). Figure 4 represents the probability of PFS according to time.

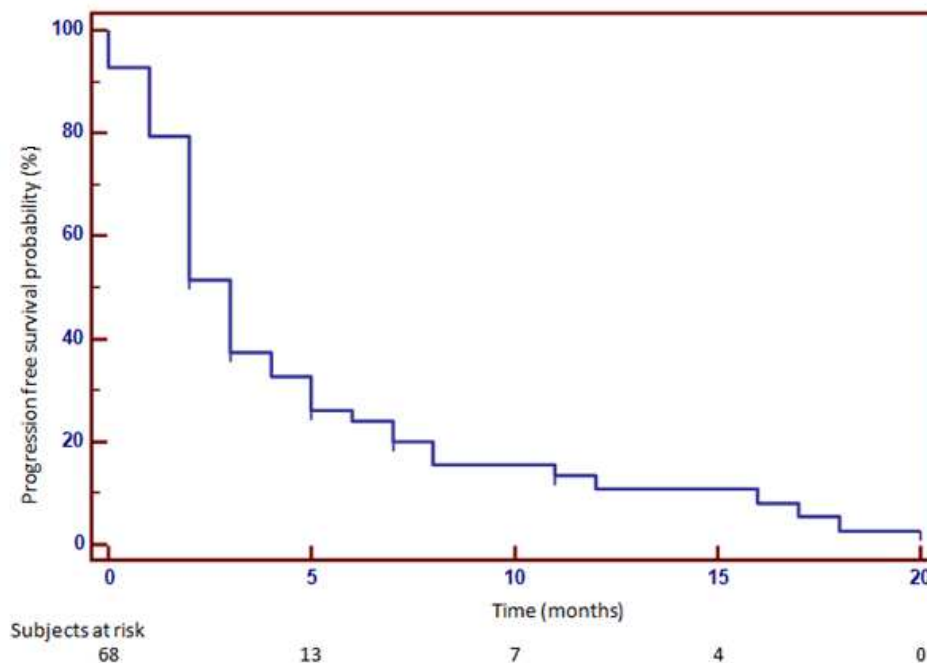


Figure 4. Progression free survival probability according to time

Baseline characteristics that were significantly associated with PFS by univariate analysis were patients' PS, ASAT levels at sorafenib initiation and Child-Pugh score. BMI, VFA and SFA were not significant prognostic factors for PFS (P-value of 0.399, 0.816 and 0.104 respectively). As for OS, hazard ratio for ASAT levels was determined for the highest quartile versus the lowest quartile. Univariate analysis results are described in Table 7.

By multivariate analysis, a PS higher than 1, high ASAT levels at sorafenib initiation and a Child-Pugh score higher than B7 were independent predictive factors of non-response to sorafenib therapy, with hazard ratio respectively of 1.51 (95%CI: 1.07-2.14; P=0.021), 1.4 (95%CI: 1.11-1.88; P=0.007) and 1.47 (95%CI: 1.11-1.96; P=0.007) (Table 8).

Table 7. Univariate analysis for factors associated with shorter PFS

Variable	Univariate analysis			
	Log-rank, P value	Log-rank for trend, P value	HR	95% CI
ASAT (UI/L) at baseline			1	
≤ 47				
≥ 120	0.005	0.007	3.09	1.41 - 6.78
WHO PS			1	
0				
2	0.056	0.041	1.95	0.96 - 3.96
Child-Pugh score			1	
A5				
> B7	0.022	0.008	2.46	0.85 - 7.18
Vascular invasion	0.152	-	-	-
Prothrombin time at baseline	0.724	0.943	-	-
αFP at baseline	0.189	0.151	-	-
BMI	0.399	0.701	-	-
SFA	0.104	0.636	-	-
VFA	0.816	0.439	-	-
AE occurrence (all grades)	0.356	-	-	-

Table 8. Multivariate analysis for factors associated with shorter PFS

Variable	Multivariate analysis		
	HR	95% CI	P value
ASAT (UI/L) at baseline			
≤ 47	1		
≥ 120	1.44	1.11 - 1.88	0.007
WHO PS			
0	1		
2	1.51	1.07 - 2.14	0.021
Child-Pugh score			
A5	1		
> B7	1.47	1.11 - 1.96	0.007

3.3.3.4. Semi-quantitative prognostic scoring for PFS

As for OS, we also determined a semi-quantitative score to predict PFS, using the 3 prognostics factors independently associated with shorter PFS in a multivariate Cox regression model. HRs for these factors are all very similar in magnitude, which justifies the use of a ponderation equal to 1 for each item. This semi-quantitative score is described in Table 9.

Table 9. Semi-quantitative prognostic score for progression free survival

ASAT levels at sorafenib initiation (in UI/L)	Points
≤47	1
48-70	2
71-119	3
≥120	4
WHO PS	
0	0
1	1
2	2
Child-Pugh score	
5	1
6	2
7	3
>7	4
TOTAL	

The semi-quantitative score for PFS divided patients very well ($P < 0.0001$), with a mean survival time without progression of 7.0, 4.1 and 1.5 months for a semi-quantitative score

of 2-4, 5-7 and 8-10 respectively (Table 10). Figure 5 represents the survival curve according to the semi-quantitative score for PFS.

Table 10. Progression free survival by semi-quantitative score

SCORE	% (n/N)	Mean survival w/o progression (months)	standard error	95% CI
2 to 4	48.5 (33/68)	7.0	1.20	4.7 - 9.4
5 to 7	26.5 (18/68)	4.1	0.75	2.6 - 5.6
8 to 10	25.0 (17/68)	1.5	0.35	0.8 - 2.2
Overall	100 (68/68)	5.0	0.40	4.2 - 5.8

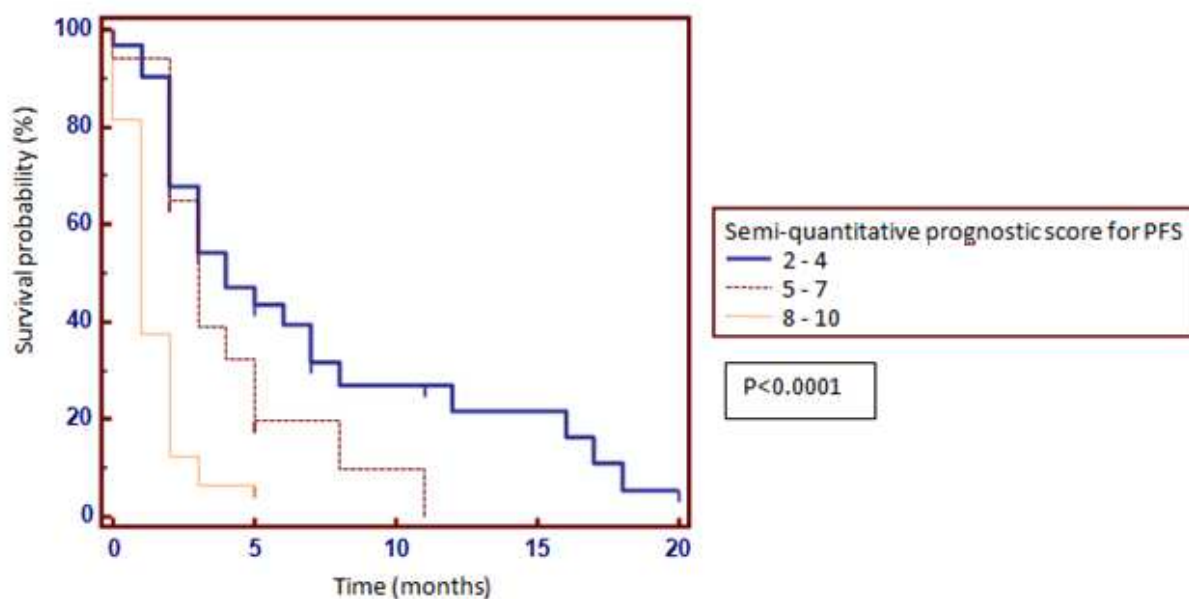


Figure 5. Survival curve according to the semi-quantitative prognostic score for PFS

3.3.4. Safety of sorafenib

Among the 68 studied patients, 56 reported adverse events during sorafenib therapy. The most frequent adverse events (AE) were diarrhea, fatigue, hand-foot syndrome reaction and cutaneous rash. The frequency of AE and their severity are described in Table 11. 33 patients (48.5%) presented an AE leading to definitive discontinuation of sorafenib. Half of AE occurred within the first 46 days of sorafenib therapy and 75% occurred within the first 3 months of treatment.

Diarrhea was the most common gastrointestinal AE, reported in 24 patients' medical files (33.5%) in this study. In one third of cases, it was easily controlled by medical treatment. However, in one other third of patients, this AE lead to sorafenib dose reduction or temporary suspension and in the last third of patients diarrhea occurrence required definitive drug discontinuation.

Fatigue was a very common AE, observed in 30.9% of patients. It affected negatively the quality of patients' life, leading to definitive drug discontinuation in 7 patients.

Hand-foot syndrome reaction and cutaneous rash occurred respectively in 23.5 % and 14.7% of patients. Cutaneous rash was usually mild, but hand-foot syndrome reaction led to sorafenib definitive discontinuation in 56% of patients presenting this AE.

Table 11. Frequency and characteristics of adverse events (N=68)

adverse events	Any grade n (%)	sorafenib dose reduction n(%)	sorafenib temporary suspension n (%)	sorafenib definitive discontinuation n(%)
Diarrhea	24 (35.3)	7 (10.3)	1 (1.5)	8 (11.8)
hand-foot syndrome reaction	16 (23.5)	4 (5.9)	3 (4.4)	9 (13.2)
Fatigue	21 (30.9)	11 (16.2)	1 (1.5)	7 (10.3)
Gastro-intestinal bleeding	3 (4.4)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)
Nausea	1 (1.5)	–	–	–
Epistaxis	1 (1.5)	1 (1.5)	–	–
Arterial hypertension	4 (5.9)	–	2 (2.9)	–
Alopecia	1 (1.5)	–	–	–
mucositis	3 (4.4)	–	–	2 (2.9)
cutaneous rash	10 (14.7)	4 (5.9)	–	3 (4.4)
ophtalmic zona	1 (1.5)	1 (1.5)	–	–
jaundice	1 (1.5)	1 (1.5)	–	–
ascites	2 (2.9)	2 (2.9)	–	–
others	6 (8.8)	2 (2.9)	–	3 (4.4)

3.4. Discussion

In this retrospective exploratory study we evaluated the outcome of advanced or refractory/relapsing intermediate HCC patients treated with the multikinase inhibitor sorafenib under real-life clinical conditions. We found a median OS of 12 months. These results are in line with previously published data. In the SHARP trial, the median OS in the sorafenib group was 10.7 months(1). Median OS under real-life clinical conditions was evaluated at approximately 11-16 months in one retrospective(17) and two prospective studies(18,19) including both Child-Pugh A and B patients.

In addition to overall survival, we determined the PFS and found a median PFS of 3 months. The definition of PFS in our study is slightly different to what can be usually found in the literature. For example, in a prospective study evaluating survival and safety of sorafenib in advanced HCC in patients Child-Pugh Class A and B, Pressiani *et al.* chose to define PFS by the time from enrolment to clinical or radiological disease progression or death(20), whereas our definition did not include symptomatic progression. They found a PFS of 3.9 months. The design of our study was not suitable for assessing symptomatic progression as the evaluation of WHO PS and the deterioration of symptoms were not clearly and regularly noted in patients' medical files.

Moreover, it was not pertinent to assess only a time to radiological progression in our study because a high proportion of patients (24%) died before the first CT scan evaluation. Time to radiological progression could therefore have been evaluated in only 52 patients, which we considered a too small number to be representative.

It is important to underline that PFS data do not precisely reflect response to sorafenib treatment, as death can be secondary to ongoing cirrhotic liver impairment and drug toxicity, independently to tumour progression.

Prognostic factors for OS emerging from this study are patients' PS, vascular invasion and ASAT levels at sorafenib initiation. Patients' PS and vascular invasion are well-known factors associated with worse survival in HCC patients undergoing sorafenib therapy. ECOG PS has been shown to be associated with lower OS in the SHARP trial, along with vascular invasion, Child-Pugh class, AFP, albumin, ALAT levels and total bilirubin at baseline(1). Vascular invasion was also found to be a prognostic factor for OS in Pressiani *et al.*'s

study(20). Concerning ASAT levels at baseline, this prognostic factor has also already been described in Pinter *et al.*'s study(21) but is less well validated than the two previous factors. Other prognostic factors for survival in HCC patients treated with sorafenib are described in the literature, such as total size of lesions(18), hand-foot syndrome reaction(19), diarrhea(22) and treatment duration(17). These factors were not associated with poorer overall survival in our study.

The subgroup analyses of the SHARP trial, although not designed for that purpose, also suggested that patients's PS >0, vascular invasion and extrahepatic spread were factors associated with worse OS in patients treated by sorafenib(23).

It is surprising that the Child-Pugh score did not emerge as a prognostic factor for OS in our work. We first believed this could be imputable to a methodological bias, as we evaluated a Child-Pugh score for the 55 cirrhotic patients only. The 13 non-cirrhotic patients were not included in the log-rank test for comparison of Child-Pugh A and Child-Pugh B patients' survival curves. However, we carried out complementary analyses on all 68 patients after having assigned a Child-Pugh score equal to A5 to the 13 non-cirrhotic patients. Log-rank test and log-rank test for trend in univariate analyses again didn't show any significant impact on OS (P-value for log-rank test=0.987 and P-value for log-rank test for trend=0.724).

Data concerning prognostic factors for PFS in HCC patients treated with sorafenib are lacking in the literature. Pressiani *et al.* reported the Child-Pugh class B as a pejorative outcome predictor in terms of PFS(20). In this study we confirmed this result and determined 2 other prognostic factors for PFS: a PS higher than 1 and high ASAT baseline levels.

GIDEON is one of the largest prospective, non-interventional, non-randomized study evaluating unresectable HCC patients treated with sorafenib. Final analyses carried out on 3213 patients didn't show any impact of the Child-Pugh score or the ECOG PS on time to progression. However, these variables were prognostic factors for OS, along with ascite, albumin and bilirubin levels at baseline, BCLC stage, CLIP score, MELD score and α FP at baseline.

According to PRODIGE AFEF recommendations for the use of sorafenib, this treatment should only be administered in Child-Pugh class A and WHO PS 0-2 patients(24). Recent studies seem to show similar efficacy(18,21,25) and a satisfactory tolerance profile in Child-Pugh class B patients compared to child-Pugh class A patients(18,20,25–27). Results from this present study suggest once again the feasibility of sorafenib treatment in Child-Pugh class B patients, with however the need to highly select these patients, regarding amongst others WHO PS and ASAT levels. When taking the decision to treat patients with sorafenib, one must keep in mind that poorer clinical outcomes are to be expected in Child-Pugh B patients.

The originality of this work was to study the impact of BMI and VFA on the clinical outcome of HCC patients undergoing sorafenib therapy. Adipocytes and stromal cells within adipose tissue secrete various cytokines, including angiogenic and anti-apoptotic factors, such as leptin, adiponectin, VEGF, HGF, IGF-1, FGF, angiogenin, IL-6, TNF-alpha and angiopoietin(6,7,28). It has been shown that serum levels of many of these angiogenic factors, such as VEGF, angiopoietin-2 and angiogenin are elevated in obese and overweighted patients(29).

The hypothesis was that high VFA levels may be a pejorative prognostic factor as the adipocyte secretion of molecules with angiogenic effects could counter-balance anti-angiogenic effects of sorafenib. Two recent retrospective studies inspired our work: one study on metastatic colorectal cancer published by Guiu *et al.* in which high VFA appeared to independently predict a poorer outcome in patients given first-line bevacizumab-based treatment(9) and another study in patients with metastatic renal cell carcinoma carried out by Ladoire *et al.* in which VFA again appeared to be a predictive biomarker for shorter survival in patients given first-line antiangiogenic treatments (sunitinib, sorafenib or bevacizumab)(10).

An American cohort study suggests that high BMI is associated with a higher mortality risk in HCC, independently of the BCLC classification(30). Moreover, Okhi *et al.*'s study demonstrated that accumulation of visceral fat is an independant risk factor for HCC recurrence after curative treatment with radiofrequency ablation in suspected NASH patients(31).

In HCC patients treated with sorafenib, serum levels of angiogenesis markers may be associated with tumour response. Serum levels of nine cytokines including angiopoietin-2, VEGF and platelet-derived growth factor have been studied by Yamamoto's working team and high serum levels of these markers were identified as predictive factors of poorer response to sorafenib in HCC(32). These results however are not confirmed in Llovet *et al.*'s work, in which angiopoietin-2 and VEGF serum concentrations were identified as independent predictive factors of survival in advanced HCC, but could not predict response to sorafenib in this population(33).

Our study did not show any impact of VFA on OS or PFS. Yet, median VFA in our population was higher than the median VFA in Guiu's and Ladoire's studies (18 054 mm² in our work compared to 11 758 mm² in Guiu's population and 13 349mm² in Ladoire's) which in theory could facilitate the identification of pejorative impact of high VFA on patients' survival if existing. This difference in median VFA could be explained by 3 characteristics of our population: the clear predominance of male (88.2%), a median age slightly higher than in Guiu's and Ladoire's works and the enrolment of ethnic patients. These 3 characteristics are all associated with higher VFA in published data(34,35).

Lack of power induced by the relatively small number of enrolled patients may explain why no impact of VFA on survival was identified. Prognostic factors for survival in intermediate or advanced HCC can also be more difficult to be identified, due to a poorer outcome in our population compared to patients suffering from metastatic colorectal cancer treated by bevacizumab and 5-fluorouracil-based regimens (median OS of 20.3-22.5 months(36,37) or metastatic renal cell carcinoma (median OS of 23.1 months in the angiogenic group in Ladoire *et al.*'s study).

Another explanation why VFA levels did not emerge as a prognostic factor for survival in our work may be found in results of GIDEON second term analysis. Low BMI has been identified as a pejorative prognostic factor for overall survival in Child-Pugh B patients treated with sorafenib(38). This result is the first one of this nature and is discordant with results from Calle's cohort study(30) which is not a cohort specific to HCC. One interpretation of results from the GIDEON second term analysis might be that the nutritional status plays an important role in advanced HCC patients' clinical outcome. Sorafenib resistance mediated by adipocytes' secretion of angiogenic and anti-apoptotic

factors might therefore be of minor importance compared to pejorative effects of fat loss and/or sarcopenia on advanced HCC patients' survival. On that point, we report two recent studies that revealed sarcopenia as a strong predictive factor of mortality in HCC patients(39) and a predictor of the occurrence of dose-limiting toxicity within the first month of treatment with sorafenib(40).

The overall incidence of drug-related AEs of any grade in our study is 82%, which is in the low range of what is found in the literature (80-91%)(1,2,19). The incidence of diarrhea in our population was 35%, which is higher to what has been found in randomized placebo-controlled trials including only Child-Pugh class A patients(13-25.5%)(1,2) but less than the results of prospective studies in real-life clinical conditions including both Child-Pugh class A and B patients(45-60%)(18,19). Concerning the incidence of hand-foot syndrome reaction, the incidence we noted is less than what is usually described in studies on sorafenib safety (43-47.5%)(2,18,19).

The rate of definitive discontinuation due to adverse events we found is much higher than in other studies (11-29%)(1,2,19). This could be partially explained by the retrospective design of our study. It is possible indeed that severe events leading to definitive discontinuation may have been more frequently reported in patient's medical files compared to mild events not requiring medical interventions. However, as frequently described in the literature, diarrhea and hand-foot syndrome were the most frequent AEs leading to treatment discontinuation(2,41,42).

In conclusion, although limited by its single-center and retrospective design, survival data of this exploratory study allowed the identification of prognostic factors for OS, which are patients' PS, vascular invasion and ASAT levels at baseline. Patients' PS, ASAT levels at baseline and Child-Pugh score are, for their part, significantly correlated with PFS. No impact of BMI, SFA and VFA on OS or PFS was identified. Semi-quantitative prognostic scores were determined for OS and PFS on the basis of these identified prognostic factors. These scores are easy to use in clinical practice and can be useful to identify patients who could take the most advantage from sorafenib therapy and in contrary those for whom the benefit-risk balance is in disfavor of sorafenib therapy.

Prospective studies including a larger number of patients would be useful for further studying the impact of VFA on HCC-patients' clinical outcome under sorafenib therapy.

3.5. Abstract

OBJECTIVE: To retrospectively evaluate the tolerance and the prognostic factors associated with better outcome in patients treated with sorafenib for advanced or refractory/relapsing intermediate hepatocellular carcinoma (HCC) in real-life clinical practice, including the specific influence of visceral fat area (VFA).

METHODS: 68 HCC patients treated with sorafenib and followed in Hepato-gastroenterology department of Nancy University Hospital from 2007 to 2012 were enrolled. VFA was retrospectively measured on one cross-sectional scan obtained at the umbilicus on CT scan performed within 1 year prior to sorafenib initiation. Tumour response was retrospectively evaluated according to mRECIST criteria. Overall survival (OS) and progression free survival (PFS) were determined. Safety data were collected.

RESULTS: Median OS was 12.0 months and median PFS was 3.0 months. In multivariate analysis, a PS > 1, the presence of vascular invasion and high ASAT baseline levels were significantly associated with shorter OS (HR respectively of 2.41, 2.43 and 1.51). PS > 1, high ASAT baseline levels and a Child-Pugh score > B7 were independent predictive factors of shorter PFS (HR respectively of 1.51, 1.4 and 1.47). Semi-quantitative prognostic scores for OS and PFS were determined. Half of patients presented adverse events leading to definitive discontinuation of sorafenib. The most frequent adverse events were diarrhea (33.5%), fatigue (30.9%) and hand-foot syndrome reaction (23.5%).

CONCLUSION: No impact of VFA on survival was identified. The developed semi-quantitative prognostic scores could be useful to identify HCC patients who could take the most advantage from sorafenib therapy.

3.6. References

1. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2008;359:378–390.
2. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:25–34.
3. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. *Semin. Liver Dis.* 2010;30:3–16.
4. Villanueva A, Newell P, Chiang DY, Friedman SL, Llovet JM. Genomics and signaling pathways in hepatocellular carcinoma. *Semin. Liver Dis.* 2007;27:55–76.
5. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res.* 2004;64:7099–7109.
6. Rehman J, Traktuev D, Li J, Merfeld-Clauss S, Temm-Grove CJ, Bovenkerk JE, et al. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation.* 2004;109:1292–1298.
7. Cho C-H, Koh YJ, Han J, Sung H-K, Jong Lee H, Morisada T, et al. Angiogenic role of LYVE-1-positive macrophages in adipose tissue. *Circ. Res.* 2007;100:e47–57.
8. Miyazawa-Hoshimoto S, Takahashi K, Bujo H, Hashimoto N, Saito Y. Elevated serum vascular endothelial growth factor is associated with visceral fat accumulation in human obese subjects. *Diabetologia.* 2003;46:1483–1488.
9. Guiu B, Petit JM, Bonnetain F, Ladoire S, Guiu S, Cercueil J-P, et al. Visceral fat area is an independent predictive biomarker of outcome after first-line bevacizumab-based treatment in metastatic colorectal cancer. *Gut.* 2010;59:341–347.
10. Ladoire S, Bonnetain F, Gauthier M, Zanetta S, Petit JM, Guiu S, et al. Visceral fat area as a new independent predictive factor of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with antiangiogenic agents. *Oncologist.* 2011;16:71–81.
11. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005;42:1208–1236.
12. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology.* 2011;53:1020–1022.
13. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008;100:698–711.

14. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin. Liver Dis.* 2010;30:52–60.
15. Yoshizumi T, Nakamura T, Yamane M, Islam AH, Menju M, Yamasaki K, et al. Abdominal fat: standardized technique for measurement at CT. *Radiology.* 1999;211:283–286.
16. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988;44:837–845.
17. Kudo M, Ueshima K, Arizumi T. Real-life clinical practice with sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: a single-center experience. *Dig Dis.* 2012;30:609–616.
18. Hollebecque A, Cattan S, Romano O, Sergent G, Mourad A, Louvet A, et al. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child-Pugh score. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011;34:1193–1201.
19. Di Costanzo GG, Tortora R, Iodice L, Lanza AG, Lampasi F, Tartaglione MT, et al. Safety and effectiveness of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma in clinical practice. *Dig Liver Dis.* 2012;44:788–792.
20. Pressiani T, Boni C, Rimassa L, Labianca R, Faggioli S, Salvagni S, et al. Sorafenib in patients with Child-Pugh class A and B advanced hepatocellular carcinoma: a prospective feasibility analysis. *Ann. Oncol.* 2012;
21. Pinter M, Sieghart W, Hucke F, Graziadei I, Vogel W, Maieron A, et al. Prognostic factors in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011;34:949–959.
22. Koschny R, Gotthardt D, Koehler C, Jaeger D, Stremmel W, Ganten TM. Diarrhea is a positive outcome predictor for sorafenib treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology.* 2013;84:6–13.
23. Bruix J, Raoul J-L, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J. Hepatol.* 2012;57:821–829.
24. Boige V, Barbare J-C, Rosmorduc O. [Use of sorafenib (Nexavar) in the treatment of hepatocellular carcinoma: PRODIGE AFEF recommendations]. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2008;32:3–7.
25. Abou-Alfa GK, Amadori D, Santoro A, Figer A, De Greve J, Lathia C, et al. Safety and Efficacy of Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Child-Pugh A versus B Cirrhosis. *Gastrointest Cancer Res.* 2011;4:40–44.
26. Lencioni R, Kudo M, Ye S-L, Bronowicki J-P, Chen X-P, Dagher L, et al. First interim analysis of the GIDEON (Global Investigation of therapeutic decisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafeNib) non-interventional study. *Int. J. Clin. Pract.* 2012;66:675–683.

27. Kim JE, Ryoo B-Y, Ryu M-H, Chang H-M, Suh DJ, Lee HC, et al. Sorafenib for hepatocellular carcinoma according to Child-Pugh class of liver function. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2011;68:1285–1290.
28. Cao Y. Angiogenesis modulates adipogenesis and obesity. *J. Clin. Invest.* 2007;117:2362–2368.
29. Silha JV, Krsek M, Sucharda P, Murphy LJ. Angiogenic factors are elevated in overweight and obese individuals. *Int J Obes (Lond).* 2005;29:1308–1314.
30. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N. Engl. J. Med.* 2003;348:1625–1638.
31. Ohki T, Tateishi R, Shiina S, Goto E, Sato T, Nakagawa H, et al. Visceral fat accumulation is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma recurrence after curative treatment in patients with suspected NASH. *Gut.* 2009;58:839–844.
32. Miyahara K, Nouse K, Tomoda T, Kobayashi S, Hagihara H, Kuwaki K, et al. Predicting the treatment effect of sorafenib using serum angiogenesis markers in patients with hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011;26:1604–1611.
33. Llovet JM, Peña CEA, Lathia CD, Shan M, Meinhardt G, Bruix J, et al. Plasma biomarkers as predictors of outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2012;18:2290–2300.
34. Kuk JL, Lee S, Heymsfield SB, Ross R. Waist circumference and abdominal adipose tissue distribution: influence of age and sex. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005;81:1330–1334.
35. Kvist H, Chowdhury B, Sjöström L, Tylén U, Cederblad A. Adipose tissue volume determination in males by computed tomography and 40K. *Int J Obes.* 1988;12:249–266.
36. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004;350:2335–2342.
37. Kabbinavar F, Irl C, Zurlo A, Hurwitz H. Bevacizumab improves the overall and progression-free survival of patients with metastatic colorectal cancer treated with 5-fluorouracil-based regimens irrespective of baseline risk. *Oncology.* 2008;75:215–223.
38. Bronowicki J-P, Ye S-L, Kudo M, Marrero J, Dagher L, Furuse J, et al. GIDEON (Global Investigation of Therapeutic Decisions in Hepatocellular Carcinoma and of its Treatment with sorafenib) Second Interim Analysis: clinical findings in Child-Pugh B score subgroups. *Journal of Hepatology.* 2012;56:S48–S49.
39. Meza-Junco J, Montano-Loza AJ, Baracos VE, Prado CMM, Bain VG, Beaumont C, et al. Sarcopenia as a Prognostic Index of Nutritional Status in Concurrent Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma. *J. Clin. Gastroenterol.* 2013;

40. Mir O, Coriat R, Blanchet B, Durand J-P, Boudou-Rouquette P, Michels J, et al. Sarcopenia predicts early dose-limiting toxicities and pharmacokinetics of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS ONE*. 2012;7:e37563.
41. Nakano M, Tanaka M, Kuromatsu R, Nagamatsu H, Sakata K, Matsugaki S, et al. Efficacy, safety, and survival factors for sorafenib treatment in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2013;84:108–114.
42. Ozenne V, Paradis V, Pernot S, Castelnau C, Vullierme M-P, Bouattour M, et al. Tolerance and outcome of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2010;22:1106–1110.

4. Conclusion

L'hypothèse formulée d'un éventuel impact de la surface de graisse viscérale sur la survie des patients traités par sorafénib dans le CHC est basée sur des arguments théoriques, expérimentaux et cliniques solides de la littérature scientifique. Cependant, notre étude clinique exploratoire rétrospective unicentrique n'a pas permis de mettre en évidence d'effet péjoratif de la surface de graisse viscérale sur la survie globale et la survie sans progression dans cette population. D'autres études prospectives portant sur un plus grand effectif sont nécessaires avant de conclure sur le caractère pronostique ou non de la surface de graisse viscérale dans le CHC traité par sorafénib.

Notre étude a permis de confirmer le caractère pronostique de quatre facteurs clinico-biologiques déjà décrits dans la littérature, que sont le score de Child-Pugh, l'indice de performance OMS, le taux d'ASAT à l'initiation du sorafénib et la présence d'une invasion vasculaire. Des scores pronostiques semi-quantitatifs pour la survie globale et la survie sans progression ont été élaborés. Comme cela a été décrit dans les études portant sur la tolérance du sorafénib, les effets secondaires du sorafénib sont nombreux. Notre étude en est également un exemple. Les scores pronostiques élaborés, d'emploi facile en pratique courante, pourront être utilisés afin de cibler au mieux les patients pouvant tirer un avantage du traitement par sorafénib dans le CHC.

VU

NANCY, le 5 juillet 2013

Le Président de Thèse

Professeur J.P. BRONOWICKI

NANCY, le 15 juillet 2013

Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation,

Mme le Professeur K. ANGIOI

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/6503

NANCY, le 19 juillet 2013

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur P. MUTZENHARDT