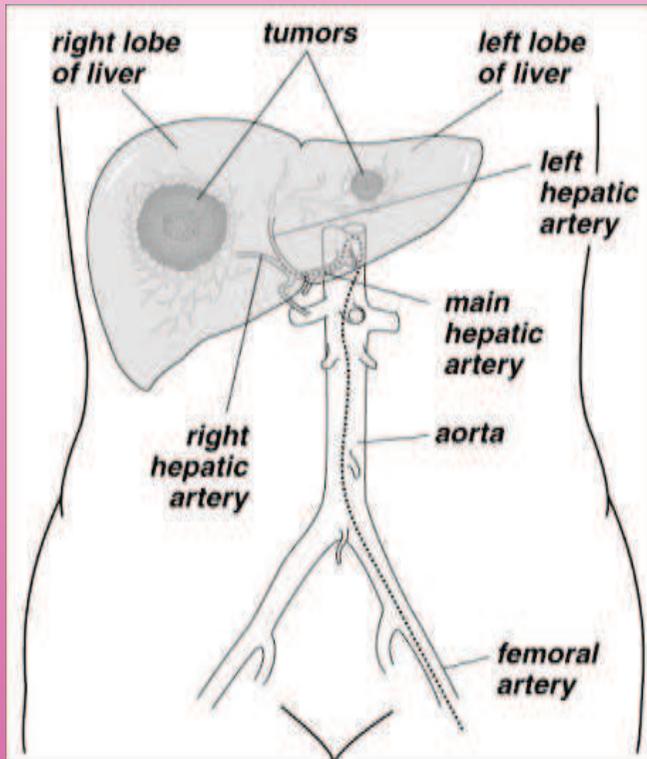




Le point sur les techniques d'embolisation des hépatocarcinomes



Johann CLOUET

Pharmacien AHU

Pharmacie Centrale – CHU de Nantes



Epidémiologie



- Hépatocarcinome ou CHC.
- 5^{ème} cancer mondial → 3^{ème} par la mortalité (Llovet et al. Lancet, 2003).
- Origine : VHC, VHB, cirrhoses dysmétaboliques.
- Incidence (France) : 7000 par an = Mortalité.
- Diagnostic le plus souvent tardif.



Traitements



- Traitements curatifs :
 - Transplantation hépatique. (Washburn et al. Curr Opin Organ Transplant, 2011).
 - Environ 100/an.
 - Sans métastase, tumeur diam<7 cm, 3 localisations max.
 - Résection.
 - Fonction hépatique correcte, HTP modérée, masse tumorale faible.
 - Radiofréquence ablatrice.
 - Tumeurs de petite taille.
 - Résultats comparables à la résection.
- Traitements palliatifs :
 - Chimiothérapie ciblée : sorafenib NEVAXAR®
 - Thérapies par transcathétérisme hépatique → techniques d'embolisation « active » sélective (TACE-DEB et RE)

* TACE-DEB : Trans Arterial Chemo Embolization-Drug Eluting Beads, RE : Radioembolisation



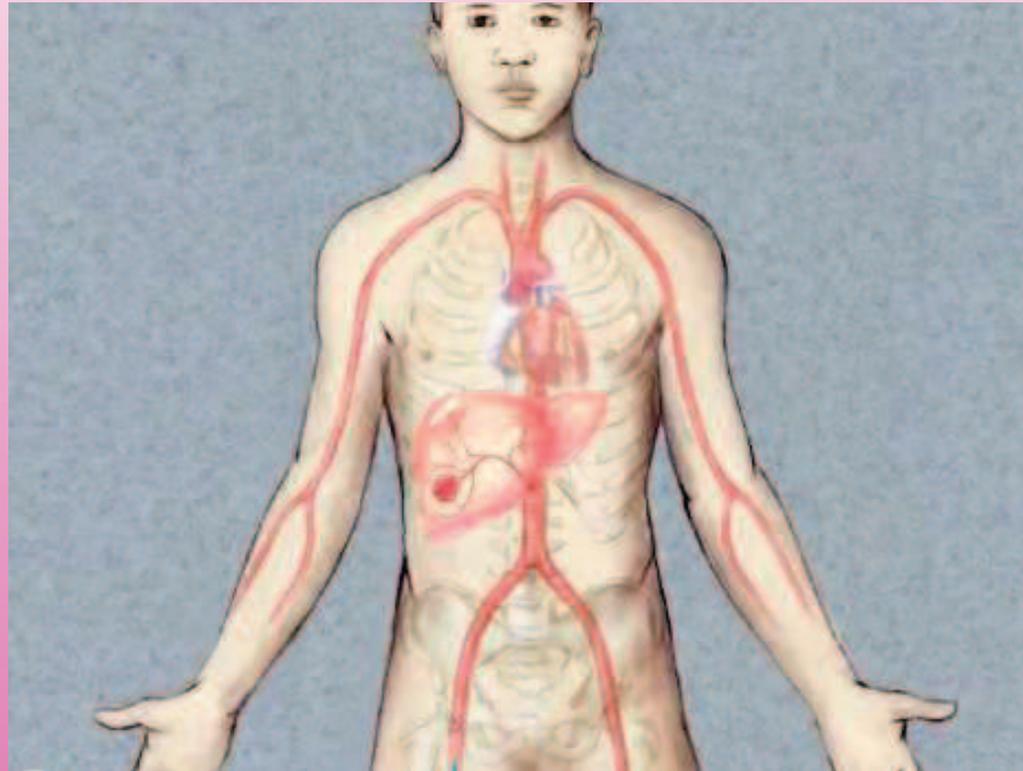
L'embolisation : la théorie



- Embolisation « active » sélective :
 - Tumeurs primitives du foie
 - Hypervascularisées et localisées → chimio. inefficace.
 - Principe :
 - Embolisation des vaisseaux → ischémie de la tumeur.
 - Libération locale et contrôlée d'une dose définie d'un médicament (« active »)
 - Cytostatiques → **Chimioembolisation (CE)**.
 - Radiomédicament → **Radioembolisation (RE) = curiethérapie.**

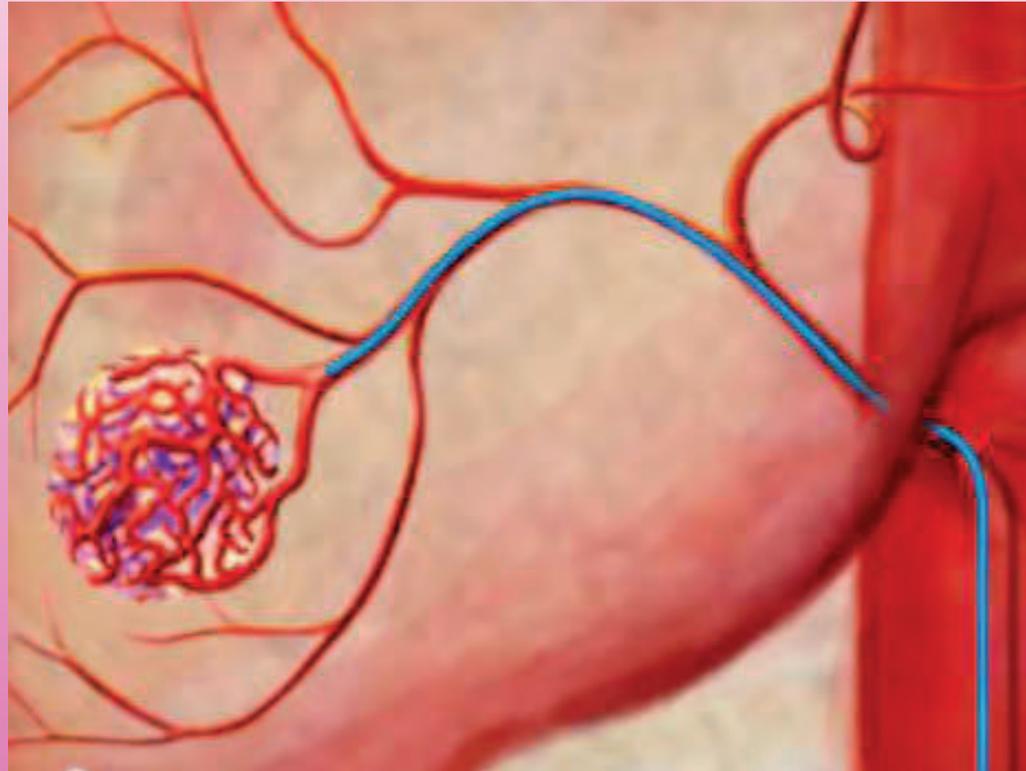


L'embolisation : la théorie

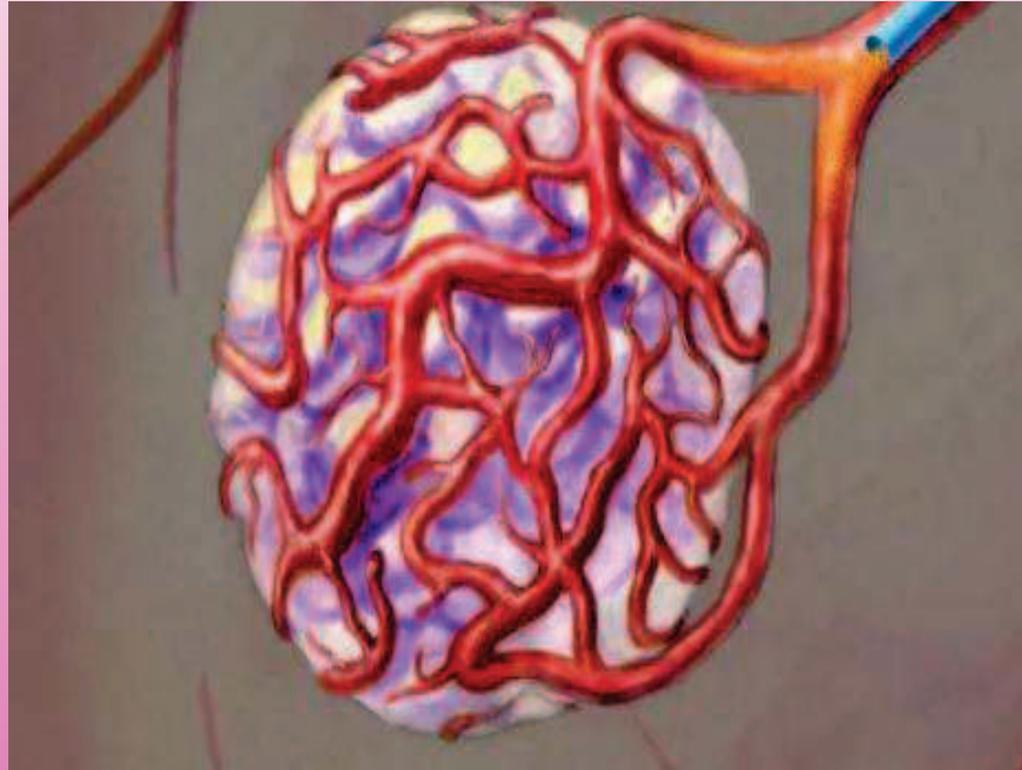




L'embolisation : la théorie

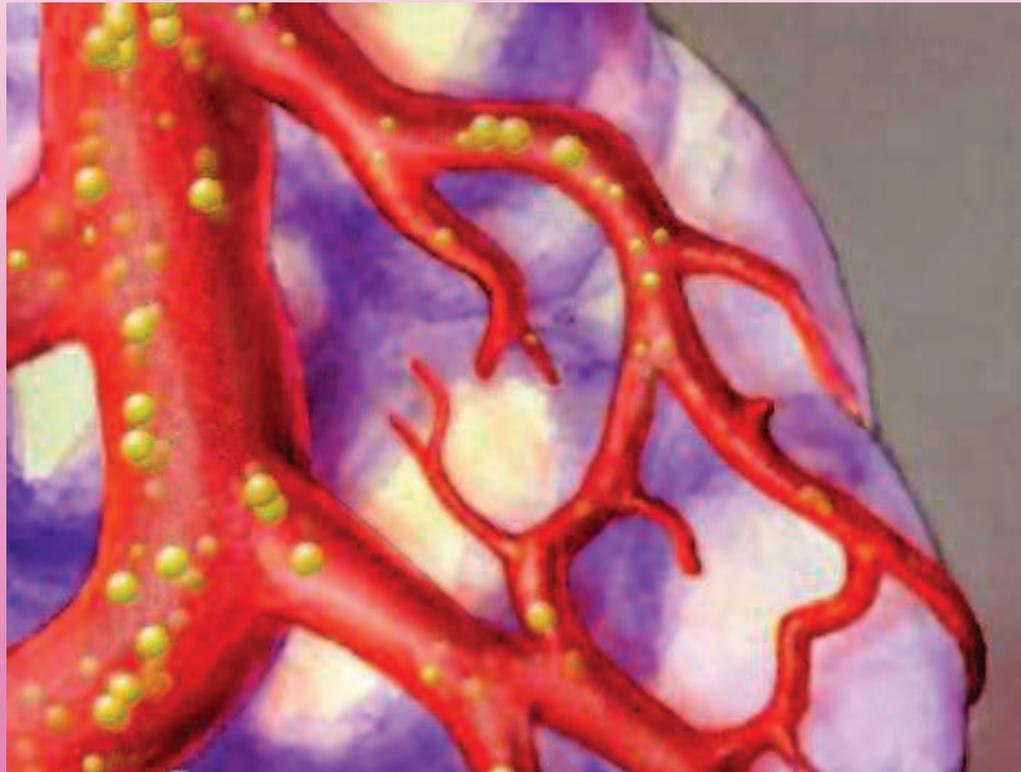


L'embolisation : la théorie





L'embolisation : la théorie

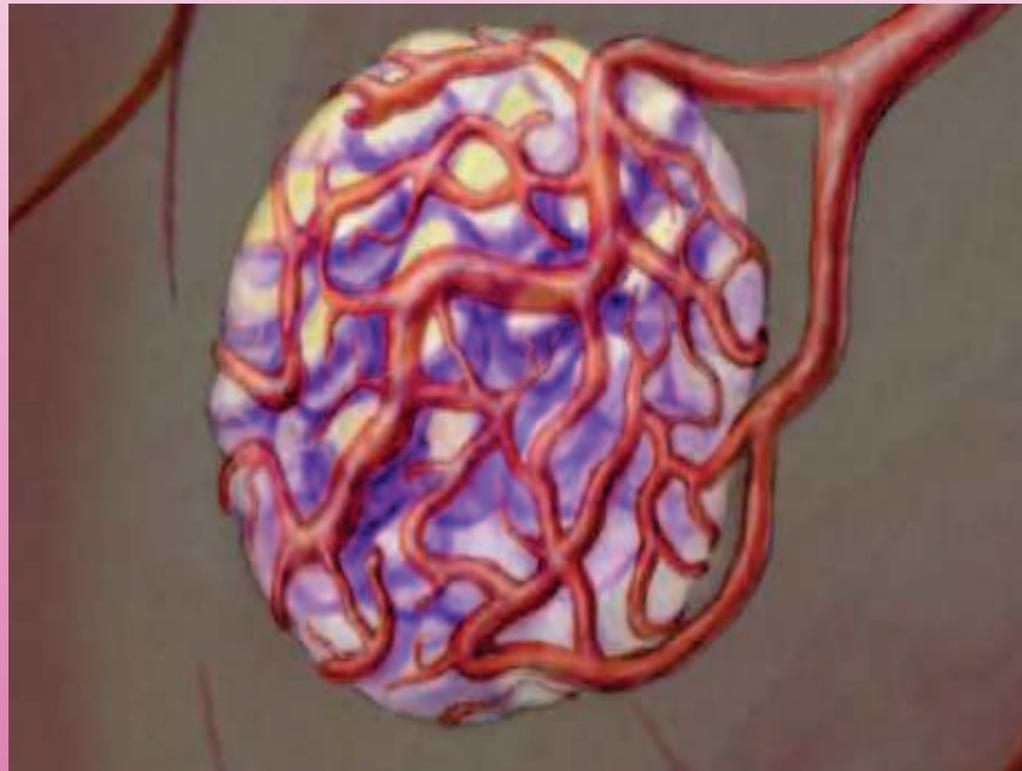


L'embolisation : la théorie





L'embolisation : la théorie





L'embolisation : la théorie



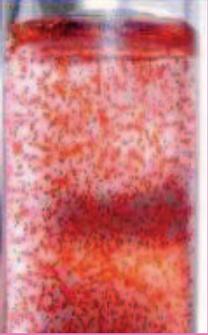


- Les produits de :
 - Chimioembolisation (CE)
 - Radioembolisation (RE)
- Etat de l'art de la :
 - Chimioembolisation
 - Radioembolisation
 - CE *versus* RE

Chimioembolisation (CE)



TACE-DEB

DC-Beads® (Terumo)	HepaSphere® (Biosphere Med)
Particules non-résorbables + doxorubicine	
4 tailles, 1 seul volume Stabilité 14J au réfrig. 2 fl./procédure.	1 taille, 2 volumes Stabilité 24H au réfrig. 1 fl./procédure.
	
# 700 euros	# 500 euros

* TACE-DEB : Trans Arterial Chemo Embolization – Drug Elutind Beads

Journées Euro-Pharmat Lyon – 11, 12 & 13 octobre 2011

Radioembolisation (RE)



TheraSpheres® (MDS Nordion) 	SIR Spheres® (SIRTEX) 
<p>Particules + source radioactive : Yttrium 90.</p> <p>Rayonnement β pur et absence de rayonnement γ → pas d'irradiation externe → injection de doses massives possible.</p> <p>Parcours max. dans la matière 1 cm (lode 131 : 4 mm) → grosses lésions.</p>	
<p>Verre (silice)</p> <p>Biodégradable</p> <p>Activité/sphère : 2500 Bq</p> <p>1 à 8 millions de μsphères</p>	<p>Résine</p> <p>Non-biodégradable</p> <p>Activité/sphère : 50Bq</p> <p>40 à 60 millions de μsphères</p>
Pas de relargage de radioactivité	Relargage de radioactivité
Indications : CHC	Indications : CCR avec méta. hépatiques
# 13.000 euros	# 11.000 euros



CE : état de l'art



- Historique : chimiothérapie embolisante lipiodolée (CEL).
- Lipiodol + doxorubicine
 - CHC : absence de cellules réticulo-endothéliales → pas de résorption du lipiodol → pénétration des EEC → occlusion des shunts artério-portes.
- Deux études randomisées → bénéfique en terme de durée de survie. (Lo et al. Hepatology, 2002 ; Llovet et al. Lancet, 2002.)

Mais ce bénéfice semble modéré et sujet à débat

(Trinchet et al. Aliment Pharmacol Ther, 2003).

- Manque de sélectivité → TACE-DEB : injection hypersélective.
- Effets secondaires non-négligeables.



CE : état de l'art



- CEL *versus* TACE-DEB : 2 études en faveur de l'approche TACE-DEB

Traitements	Taux de survie 12 mois (%)	Taux de survie 24 mois (%)	Biblio.
TACE-DEB (DC Beads®)	93	89	Varela et al. J Hepatol, 2007 = PRECISION I
	98	91	Malagari et al. Cardiovasc Intervent Radiol, 2008.
CEL	82	63	Lo et al. Hepatology, 2002
	57	31	Llovet et al. Lancet, 2002

- ➔ Etudes non-comparatives.
- ➔ Etudes de tolérance et pharmacocinétiques
 - ➔ Utilisées pour démontrer l'efficacité de la TACE-DEB *versus* CEL !
- ➔ Critère de jugement : la survie des patients !



CE : état de l'art



- La survie des patients : un critère largement utilisé dans le contexte des études oncologiques

Mais peu pertinent dans ce type de maladie (CHC).

– Existence de risques concurrents

La survie du patient dépend :

- De l'évolution tumorale mais également de l'évolution de la fonction hépatique.
- De la fonte tumorale qui offre l'opportunité d'un traitement chirurgical curatif *a posteriori*.

→ Surestimation de la survie des patients.

(Llovet et al. J National Cancer Institute, 2008)



CE : état de l'art



- Quels critères utiliser?

Efficacité sur la tumeur (dévasc.+++) > survie.

- Avant 1994 : critères OMS
- Réévaluation en 1990 : RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumor)
 - Ne prennent pas en compte l'étendue de la nécrose tumorale qui se produit après le traitement.
- Imagerie : TDM (+++), IRM
 - Marqueurs morphologiques : taille (peu fiable)
 - Marqueurs fonctionnels :
 - Rehaussement EC : diminution du rehaussement des lésions cibles en TDM ou IRM
 - Marqueurs moléculaires : augmentation du coefficient apparent de diffusion (ADC) en IRM, indicateur de la mort cellulaire ++



CE : état de l'art



- 2000 : conférence de consensus de l'EASL (European Association for the Study of the Liver).
 - Critères prenant en compte la nécrose tumorale + évaluation de la dévascularisation tumorale plutôt que la seule taille de la tumeur.

(Bruix et al. J Hepatol, 2001)

Nodules	Patients
A : Pas de tumeur active vue en TDM	RC : Réponse complète de tous les nodules
B < 30% de tumeur active en TDM	RP: Réponse partielle: > 50% de diminution du réhaussement de toutes les lésions
C: 30-50% de tumeur active en TDM	S: Stable
D > 50% de tumeur active	P: Progression



CE : état de l'art



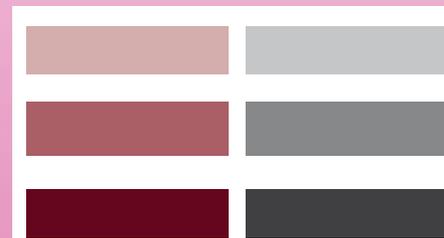
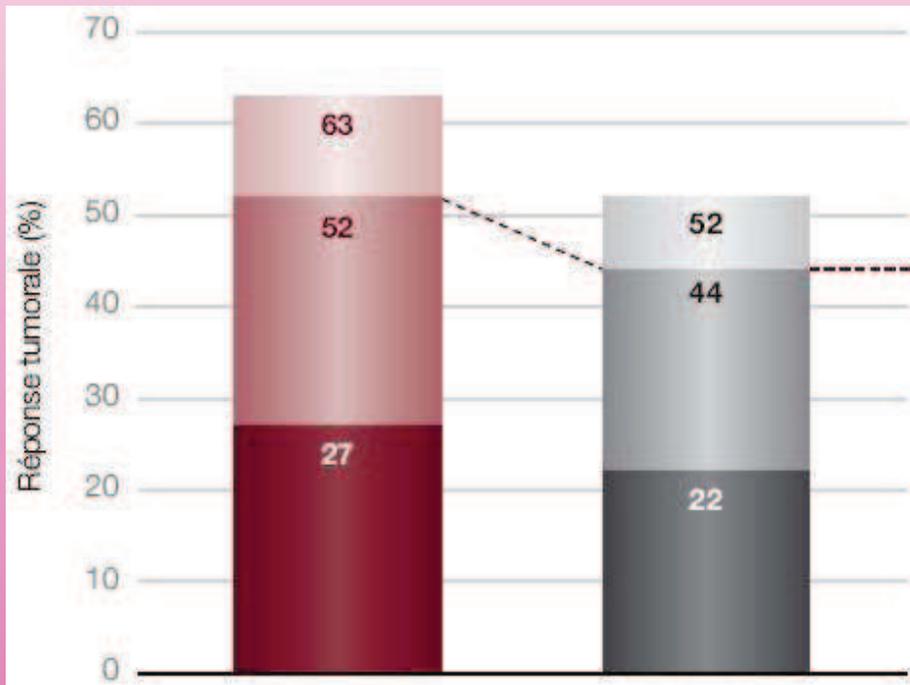
- Etude PRECISION V = une étude clef (DC Beads®)
 - Etude comparative, multicentrique (23 centres), randomisée, contrôlée
 - *Versus* CEL
 - n=200 (100 dans chaque bras).
 - Suivi : 6 mois
 - Critères d'inclusion et d'exclusion adaptés.

(Lamner et al. Cardiovasc Intervent Radiol, 2009).



CE : état de l'art

- Etude PRECISION V = une étude clef (DC Beads®)



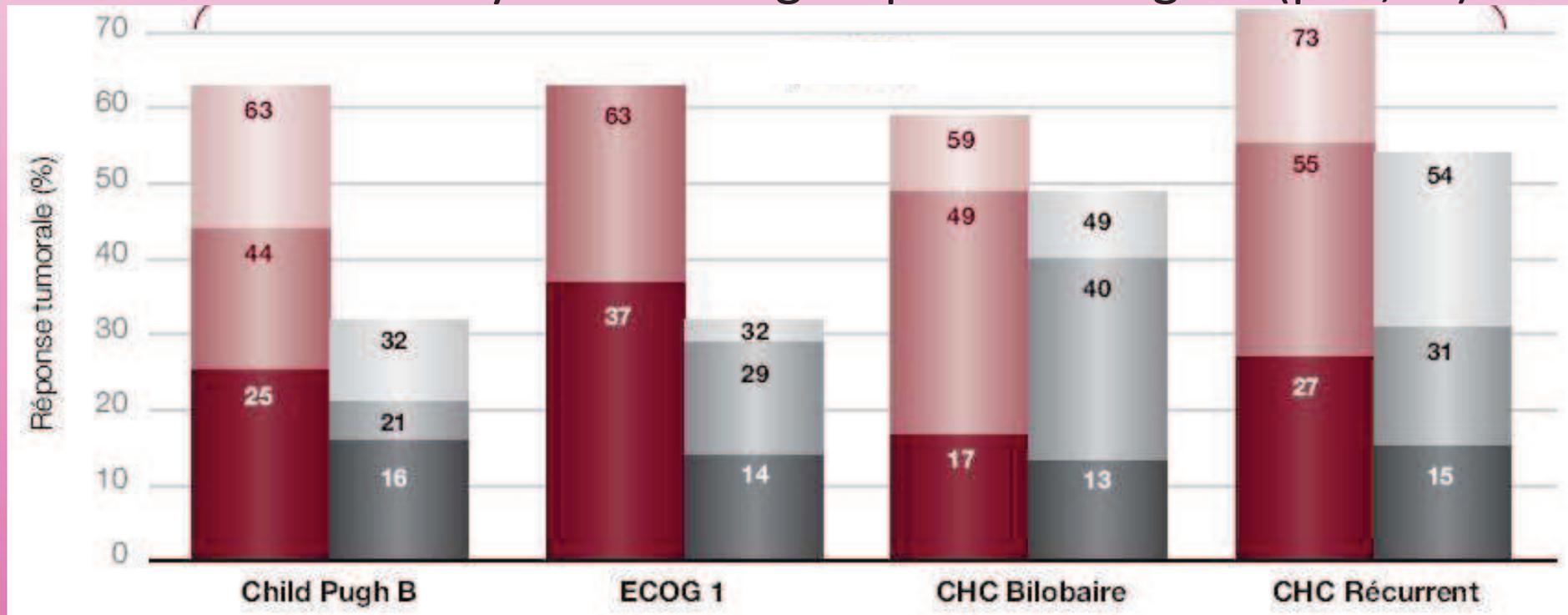
Maladie contrôlée (MC) (rép. objective + stabilité)
Réponse objective (RO) (RC+ Réponse partielle)
Réponse complète (RC)

- ➔ PAS DE DIFFERENCE SIGNIFICATIVE A 6 MOIS ($p=0,11$)!
- ➔ CEL = TACE-DEB en terme d'efficacité
- ➔ TACE-DEB > CEL en terme de tolérance



CE : état de l'art

- Etude PRECISION V = une étude clef (DC Beads®)
 - ➔ Sous-analyse : 4 sous-groupes à distinguer ($p < 0,05$)



- ➔ Différences significatives en faveur de la TACE-DEB / CEL.
- ➔ Sous-groupes = stades avancés de la maladie.



CE : Conclusion



- Depuis 2009 : aucune autre étude.
- TACE-DEB → CHC à un stade avancé, meilleure tolérance de TACE-DEB.
- Utiliser des critères de suivi clinique adaptés...
- Dose délivrée en doxorubicine?
 - **In vitro** : Concentration intra-tumorale X 400 / CEL (Lewis et al. JVIR, 2006).
 - **In vivo** ?
- Risque de surembolisation à prendre en compte : End-point angiographique
 - Subjectif (SACE : Subjective Angiographic Endpoints)
 - Méthode de Lewandowski (4 grades) : grade 3 +++ mais reproductibilité inter-opérateurs médiocre.
 - Surtoxicité (occlusion artérielle, IH), stimulation du VEGF et de HIF-1.
- Association avec la radiothérapie? Etude TACERTE en cours.



RE : état de l'art



- Historique : LIPIOCIS[®] (CIS Bio International)
 - Lipiodol : esters éthyliques d'acides gras iodés (Iode 131) de l'huile d'œillette.
 - Retiré du marché depuis octobre 2010 : risque de pneumopathies interstitielles diffuses.
 - Iode 131
 - Faible action sur les grosses lésions.
 - Irradiation externe.
- ➔ Développement de particules à visée sélective et utilisation de radioéléments sans risque d'irradiation externe mais avec une action importante sur les grosses lésions.



RE : état de l'art

TheraSphere®



- Source : avis CNEDIMTS (HAS) du 31 mai 2011
 - 20 études, 5 recevables
 - 1 étude comparative prospective non randomisée
 - 3 études comparatives rétrospectives
 - 11 études non-comparatives





RE : état de l'art

TheraSphere®



- Etude comparative prospective non randomisée

Steel et al. *Psycho-Oncology*, 2004.

- Etudes comparatives rétrospectives

Carr et al. *Cancer*, 2010; Lewandowski et al. *Am J Transplant*, 2009; Goin et al. *World J Nuclear Med*, 2004.

- Biais : N faible, monocentrique, non-randomisée, cohortes non-appariées, données manquantes (constitution des cohortes).

➔ Des conclusions sans appel de la CNEDIMTS.

- « au total, l'analyse des études fournies dans le dossier ne permet pas à la CNEDIMTS d'évaluer le rapport effet thérapeutique/effets indésirables, ainsi que les risques liés à l'utilisation de TheraSphere® dans les indications revendiquées ».
- « des essais contrôlés randomisés sont nécessaires pour assurer la démonstration de l'efficacité de ce DM ».



RE : état de l'art

SIR-Sphere®



- Source : avis CNEDIMTS (HAS) décembre 2010
 - Avis favorable dans le traitement des métastases hépatiques non-résécables du CCR.
 - « Prise en charge temporaire ... à titre dérogatoire ... limitée dans le temps et encadrée ».
 - Réévaluation prévue.
 - Cause : méthodologie des études limite leur interprétation → nécessité d'un essai contrôlé randomisé.



CE versus RE



- RE : acte complexe en deux temps CE (J0 puis J8).
- Coût < de la CE.
- 1 étude : Salem et al. Gastroenterology, 2011.
 - RE>CE
 - Moins d'effets indésirables.
 - Augmentation du temps de progression.
- Un essai clinique de grande taille nécessaire
 - N estimé dans l'étude > 1000.
- Futur de la RE : approche dosimétrique SPECT/CT en développement → adaptation de la dose à la captation tumorale.



Conclusion



- CE et RE : techniques loin d'avoir prouvées leur intérêt.
- Nécessité d'avoir des essais cliniques bien menés afin de ne pas faire marche-arrière ensuite.
- Directive 93/42/CE amendée par la directive 2007/47/CE : encadrement des essais cliniques des DMs.