
DIRECTION
QUÉBÉCOISE
DE CANCÉROLOGIE

**Évaluation des thérapies par
embolisation transartérielle pour le
traitement du carcinome
hépatocellulaire**

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
(CEPO)

Juillet 2013

Le présent rapport ne lie pas le ministère de la Santé et des Services sociaux et ne constitue pas ses orientations. Il représente l'opinion des membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. Son contenu n'engage que ses auteurs.

Ce document n'est disponible qu'en version électronique à l'adresse suivante :
www.msss.gouv.qc.ca/cancer.

Le genre masculin utilisé dans ce document désigne aussi bien les femmes que les hommes.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2013

Bibliothèque et Archives Canada, 2013

ISBN : 978-2-550-68146-5 (version PDF)

Tous droits réservés pour tous pays. La reproduction, par quelque procédé que ce soit, la traduction ou la diffusion de ce document, même partielles, sont interdites sans l'autorisation préalable des Publications du Québec. Cependant, la reproduction de ce document ou son utilisation à des fins personnelles, d'étude privée ou de recherche scientifique, mais non commerciales, sont permises à condition d'en mentionner la source.

© Gouvernement du Québec, 2013

Le guide *Évaluation des thérapies par embolisation transartérielle pour le traitement du carcinome hépatocellulaire* a été préparé par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. La production de ce document a été rendue possible grâce au soutien financier de la Direction québécoise de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux.

Rédaction

M. Gino Boily, Ph. D., méthodologiste, INESSS

D^r Prosanto Chaudhury, chirurgien hépatopancréatobiliaire, Hôpital Royal-Victoria (CUSM)

D^r Félix Couture, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

D^r Normand Gervais, chirurgien oncologue, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CSSS de Rivière-du-Loup)

D^r Luc Lacoursière, radiologiste d'intervention, Hôtel-Dieu de Lévis

D^r Réal Lapointe, chirurgien hépatopancréatobiliaire, Hôpital Saint-Luc (CHUM)

D^r Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

D^r Jean Pierre Villeneuve, hépatologue, Hôpital Saint-Luc (CHUM)

Révision externe

D^{re} Francine Aubin, hématologue et oncologue médicale, Hôpitaux Notre-Dame et Saint-Luc (CHUM)

D^{re} Tatiana Cabrera Aleksandrova, radiologiste d'intervention, Hôpital Royal-Victoria (CUSM)

D^r Jean Couture, chirurgien général, oncologue et hépatobiliaire, Hôtel-Dieu de Lévis

D^r André Lamarre, radiologiste d'intervention, Centre hospitalier de l'Université Laval (CHU de Québec)

D^r Frédéric Lemay, gastro-entérologue, Hôtel-Dieu (CHUS)

D^r Luc Minville, radiologiste d'intervention, Centre hospitalier régional de Rimouski

D^r Jean-Luc Raoul, gastro-entérologue, hépatologue et oncologue médical, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France

Révision interne et adoption

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie

Exécutif	D ^r Félix Couture, président, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec) D ^r Ghislain Cournoyer, vice-président, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CSSS de Saint-Jérôme) M ^{me} Mélanie Kavanagh, coordonnatrice jusqu'au 6 mai 2013, Ph. D., Direction québécoise de cancérologie (MSSS) M ^{me} Stéphanie Goulet, membre jusqu'au 6 mai 2013 et coordonnatrice depuis le 7 mai 2013, Ph. D., Direction québécoise de cancérologie (MSSS)
Membres	M ^{me} Karine Almanric, pharmacienne, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CSSS de Laval) M. Gino Boily, Ph. D., méthodologiste, INESSS M. Philippe Bouchard, pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont M. Jim Boulanger, Ph. D., méthodologiste, INESSS D ^r Normand Gervais, chirurgien oncologue, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CSSS de Rivière-du-Loup) M ^{me} Marie-Pascale Guay, pharmacienne, Hôpital général juif (CUSM) D ^{re} Rahima Jamal, hématologue et oncologue médicale, Hôpital Notre-Dame (CHUM) D ^{re} Julie Lemieux, hématologue et oncologue médicale, Hôpital du Saint-Sacrement (CHU de Québec) D ^r Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, représentant du GEOQ M ^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Notre-Dame (CHUM), représentante du PGTM M ^{me} Mélanie Morneau, M. Sc., MBA, méthodologiste, Direction québécoise de cancérologie (MSSS) D ^r Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

	D ^r Gilles Pineau, directeur, responsable de l'Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS D ^r Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital général de Montréal (CUSM) D ^{re} Isabelle Roy, radio-oncologue, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CSSS de Laval) D ^r Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles LeMoine D ^r Lucas Sidéris, chirurgien oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont D ^r François Vincent, radio-oncologue, Pavillon Sainte-Marie (CSSS de Trois-Rivières)
--	--

Table des matières

RÉSUMÉ	7
1. Question clinique	9
2. Introduction	9
3. Méthode	12
4. Résultats	14
4.1. Résultats de la revue des données probantes	14
4.1.1. Études évaluant la TACE et la TAE	15
4.1.2. Comparaison de la DEB-TACE à la TACE conventionnelle	36
4.1.3. Étude comparant la DEB-TACE à la TAE avec particules Bead Block ^{MD}	44
4.1.4. Études comparant la TARE à la TACE.....	45
4.1.5. Études comparant la combinaison TACE et sorafenib à la TACE seule	51
4.2. Résultats de la revue des recommandations pour la pratique clinique	58
4.2.1. Guides de pratique clinique	58
4.2.2. Revues systématiques	60
4.2.3. Consensus d'experts.....	62
5. Discussion	66
5.1. TACE	67
5.1.1. Appréciation des études.....	67
5.1.2. Résultats et méta-analyses.....	68
5.1.3. Synthèse de la preuve	70
5.2. TAE	71
5.3. DEB-TACE	72
5.3.1. Appréciation des études.....	72
5.3.2. Résultats	73
5.3.3. Synthèse de la preuve	73
5.4. Comparaison de la DEB-TACE à la TAE avec particules Bead Block ^{MD}	74
5.5. TARE	74
5.6. Combinaison TACE et sorafenib.....	75
5.7. Sélection des patients	76
5.8. Considérations techniques et économiques.....	78
6. CONCLUSION	79
7. RECOMMANDATIONS.....	79
8. RÉFÉRENCES.....	80

ANNEXE I : Niveaux de données probantes et échelle de recommandations traduits de l'ASCO ¹	89
ANNEXE II : Études enregistrées sur <i>ClinicalTrials.gov</i>	90
ANNEXE III : Systèmes de stadification.....	91
ANNEXE IV. Définitions de la réponse clinique	95
ANNEXE V. Considérations techniques sur les thérapies par embolisation transartérielle.....	96
ANNEXE VI. Estimation des coûts de la TACE conventionnelle et de la DEB-TACE	99
ANNEXE VII. Conflits d'intérêts	100

RÉSUMÉ

À l'échelle planétaire, le carcinome hépatocellulaire (CHC) se classe cinquième parmi les cancers les plus fréquemment diagnostiqués et il représente la troisième cause de mortalité par cancer. Au Canada, bien que le taux d'incidence du CHC soit plus bas que dans d'autres régions du globe, il a connu une progression de 3,7 % par an chez les hommes et de 2,4 % par an chez les femmes depuis 1998. Le CHC est une néoplasie qui se développe le plus souvent chez des patients cirrhotiques, une particularité d'une grande importance, puisque la fonction hépatique résiduelle du patient aura une incidence directe sur le choix du traitement et sur le pronostic. Les traitements potentiellement curatifs du CHC sont la résection chirurgicale, la greffe et les thérapies ablatives percutanées. Lorsque ces thérapies ne sont pas indiquées, un traitement palliatif est offert au patient. Les thérapies par embolisation transartérielle sont fréquemment utilisées comme traitement local, et le sorafenib est le seul traitement systémique qui procure un bénéfice de survie.

Les thérapies par embolisation transartérielle consistent à introduire un cathéter dans une artère en amont de la tumeur, en passant par l'artère hépatique, et à y injecter des particules solides afin d'obstruer l'artère irriguant la tumeur. Ces thérapies regroupent l'embolisation seule (TAE), la chimioembolisation (TACE), la chimioembolisation à l'aide de billes à élution de médicaments (DEB-TACE) et la radioembolisation (TARE). Une modalité récente consiste également à combiner la TACE à l'administration de sorafenib dans l'intention de prolonger le délai jusqu'à la progression de la maladie.

L'efficacité des thérapies par embolisation transartérielle moins récentes (TACE et TAE) fait encore à ce jour l'objet de controverses. Quant aux autres thérapies, plus récentes, des études évaluant leur efficacité sont en cours. Ce guide de pratique a pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des thérapies par embolisation afin d'émettre des recommandations sur leur utilisation pour le traitement du CHC.

Une revue de la littérature scientifique a été réalisée dans l'outil de recherche Pubmed. La recherche s'est limitée aux études prospectives, rétrospectives et aux méta-analyses comparant ces thérapies à l'absence de traitement ou à celles comparant ces thérapies entre elles. D'autres sources ont été consultées, notamment les abrégés de communication présentés lors des congrès internationaux majeurs de même que le site Internet d'organismes publiant des revues systématiques, des lignes directrices et des consensus d'experts. Les études sur le traitement des métastases hépatiques et celles sur l'utilisation de ces thérapies en attente d'une greffe (*bridging*) n'ont pas été considérées.

La revue de la littérature a permis de répertorier 56 articles rapportant les résultats de 16 études randomisées, d'une étude prospective non randomisée, de 15 études rétrospectives, de 5 méta-analyses et d'un abrégé de communication. Aucune grande étude randomisée comptant quelques centaines de patients n'a été répertoriée.

Les résultats de survie globale des études prospectives sur la TACE sont contradictoires : trois études ont rapporté un bénéfice et quatre n'ont détecté aucun effet. D'autre part, toutes les études rétrospectives ont montré un avantage au traitement. La méta-analyse la plus pertinente a démontré que la TACE est associée à une tendance statistique à la diminution du risque de mortalité de 20 %. En considérant la qualité méthodologique des études et leur faible puissance, la tendance statistique à l'avantage du traitement mise en évidence par la méta-analyse et les progrès techniques réalisés dans le temps, notamment par l'utilisation des microcathéters, les experts reconnaissent que la TACE apporte un bénéfice de survie globale.

Les données probantes évaluant la TAE sont peu abondantes et contradictoires, ne présentant au mieux qu'une tendance statistique à l'avantage du traitement pour la survie globale. Cependant, les études comparant la TAE à la TACE n'ont montré aucune différence de survie globale entre les deux modalités,

suggérant que l'efficacité de la TAE est semblable à celle de la TACE. Bien que la valeur ajoutée de la chimiothérapie soit incertaine, les experts considèrent qu'il est éthiquement difficile de priver les patients de l'effet potentiel de la chimiothérapie que la TACE procure et pour cette raison, ils sont d'avis que la TACE devrait être préférée à la TAE.

En ce qui a trait à la DEB-TACE, une seule étude randomisée a rapporté des résultats de survie globale et a montré une efficacité similaire à celle de la TACE. Cependant, chez les patients atteints d'une maladie plus avancée, la DEB-TACE semble présenter un avantage sur la TACE en termes de réponse tumorale. Quant à l'innocuité, bien que les taux d'incidence de certains effets indésirables soient moindres avec la DEB-TACE qu'avec la TACE, l'incidence des toxicités sévères n'est pas différente entre les thérapies. Selon les données actuelles, il semble donc que la DEB-TACE et la TACE soient des thérapies équivalentes.

Les études disponibles sur la TARE sont de faible qualité méthodologique et ne montrent aucune différence de survie globale par rapport à la TACE. La TARE semble toutefois sécuritaire. D'un point de vue théorique, la TARE pourrait permettre de traiter des patients présentant une thrombose portale pour lesquels la TACE est contre-indiquée, mais cela reste à être formellement démontré. Plus d'études seront nécessaires pour conclure sur l'efficacité de cette thérapie.

Les études randomisées actuelles sur la combinaison de traitements TACE et sorafenib montrent que l'ajout de sorafenib n'apporte pas un gain de survie globale et cause des effets indésirables importants. D'autre part, les résultats relatifs à la prolongation du délai jusqu'à la progression de la maladie sont contradictoires. Par conséquent, les données actuelles ne semblent pas justifier l'utilisation de routine de ce traitement combiné.

En conclusion, l'examen des données probantes sur les thérapies par embolisation transartérielle semble démontrer que la TACE est un traitement palliatif qui offre un avantage de survie globale et que la DEB-TACE possède une efficacité équivalente à la TACE en termes de survie globale. Bien que le bénéfice de la chimiothérapie administrée lors de la TACE ne soit pas clairement établi, les experts sont d'avis que la TACE devrait être préférée à la TAE. Finalement, la TARE et la combinaison TACE et sorafenib sont encore considérées comme des approches expérimentales; leur utilisation devrait donc se limiter à la recherche clinique.

Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommande que :

- 1) la TACE soit considérée comme un standard de pratique pour le traitement palliatif du carcinome hépatocellulaire chez les patients admissibles (recommandation de grade C);
- 2) la DEB-TACE soit considérée comme un traitement équivalent à la TACE conventionnelle en termes d'efficacité oncologique (survie globale) et d'incidence de toxicités sévères (recommandation de grade B);
- 3) la décision de traiter avec la TACE ou la DEB-TACE fasse l'objet de discussions en comité des thérapies du cancer regroupant préférentiellement des gastro-entérologues (hépatologues), des chirurgiens, des oncologues médicaux, des radiologistes, des radiologistes d'intervention et des pathologistes (recommandation de grade D);
- 4) la TAE ne soit pas considérée pour le traitement du CHC (recommandation de grade C);
- 5) la TARE ne soit pas considérée en dehors d'essais cliniques (recommandation de grade B);
- 6) la combinaison TACE et sorafenib ne soit pas considérée en dehors d'essais cliniques (recommandation de grade B).

1. QUESTION CLINIQUE

Évaluer l'efficacité et l'innocuité des thérapies par embolisation transartérielle pour le traitement du carcinome hépatocellulaire.

2. INTRODUCTION

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la néoplasie primitive du foie la plus fréquemment diagnostiquée, représentant plus de 90 % des cas de cancer hépatique [1]. Quatre-vingts pour cent (80 %) des CHC sont associés à une cirrhose dont l'étiologie est la plus souvent liée à une hépatite B, à une hépatite C ou à l'abus d'alcool [1, 2]. L'incidence du CHC présente une grande variabilité géographique qui reflète étroitement la prévalence régionale des infections aux virus de l'hépatite B (VHB) et C (VHC) [3]. L'obésité et certaines maladies métaboliques comme la stéatose hépatique non alcoolique et le diabète sont des facteurs qui semblent également associés au développement du CHC [4]. À l'échelle planétaire, le CHC se classe cinquième parmi les cancers les plus diagnostiqués et il représente la troisième cause de mortalité par cancer, touchant surtout les populations de l'Asie de l'Est, de l'Asie du Sud-Est et de l'Afrique subsaharienne [1, 3, 5]. Bien que le taux d'incidence du cancer du foie soit plus faible en Amérique du Nord, la Société canadienne du cancer (SCC) rapporte qu'au Canada, il a augmenté de 3,7 % par an chez les hommes et de 2,4 % par an chez les femmes de 1998 à 2007 [6]. La SCC estime que plus de 2 000 nouveaux cas de cancer du foie seront diagnostiqués en 2013 et qu'environ 1 000 décès seront enregistrés. L'incidence du CHC est environ trois fois plus élevée chez les hommes.

Le CHC est un cancer agressif qui ne provoque généralement des symptômes qu'à un stade avancé de la maladie. Par conséquent, la plupart des cas sont diagnostiqués tardivement et présentent un mauvais pronostic [7]. Le dépistage du CHC à un stade précoce est critique puisque seuls ces cas sont admissibles à des traitements potentiellement curatifs. Le taux de survie globale à 5 ans chez des patients recevant une thérapie potentiellement curative varie entre 50 % et 70 % [1]. À titre de comparaison, le taux de survie à 5 ans pour les cas de cancer du foie, tous stades et traitements confondus, est de 20 % au Canada [6]. Le stade de la maladie n'est toutefois pas le seul facteur pronostique du CHC. Puisque la plupart des patients sont atteints d'une maladie hépatique chronique sous-jacente, le degré d'insuffisance hépatique influe également de façon importante sur le pronostic [1].

Afin de favoriser la détection précoce du CHC, divers organismes ont proposé des lignes directrices pour le dépistage et le diagnostic [8-15]. Au Québec, les experts adhèrent aux recommandations de l'*American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) [11]. Un examen de dépistage par échographie est effectué tous les six mois chez tous les patients à risque¹ et lorsqu'une masse est détectée, le bilan diagnostique est complété par une tomodensitométrie (TDM) et/ou une imagerie par résonance magnétique (IRM).

En raison de la complexité des facteurs influant sur la décision de traitement du CHC, chaque patient est évalué par une équipe multidisciplinaire spécialisée [11, 16]. En effet, le choix thérapeutique dépend non seulement du stade de la maladie, mais aussi de la réserve hépatique et de l'état général du patient. Les options de traitement du CHC peuvent être divisées en trois catégories : 1) les thérapies potentiellement curatives (résection, greffe et thérapies ablatives), 2) les thérapies locorégionales palliatives (thérapies

¹ Patients à risque de développer un CHC pour qui le dépistage est recommandé par l'AASLD : patients cirrhotiques (toutes étiologies), patients non cirrhotiques porteurs du VHB (hommes > 40 ans, femmes > 50 ans ou patients avec antécédent de CHC) et patients noirs nord-américains d'origine africaine atteints d'une hépatite B.

par embolisation transartérielle : embolisation [TAE], chimioembolisation [TACE] et radioembolisation [TARE])² et 3) les thérapies systémiques palliatives (p. ex. le sorafenib). Lorsqu'elle est indiquée, la résection chirurgicale est la meilleure option thérapeutique. En règle générale, les patients admissibles à la résection chirurgicale ont une bonne réserve hépatique (grade Child-Pugh A), ne souffrent pas d'hypertension portale importante et présentent une tumeur isolée dont la taille, de préférence, est inférieure ou égale à 5 cm, sans envahissement vasculaire ni métastase [11, 16]. Chez les patients présentant une fonction hépatique compromise, mais un CHC précoce répondant aux critères de Milan (nodule unique < 5 cm ou 3 nodules ou moins < 3 cm) sans maladie extrahépatique, une greffe orthotopique peut être envisagée [17]. Les patients non admissibles à la résection chirurgicale ou à la greffe, mais qui ont une bonne réserve hépatique ainsi qu'un CHC de petite taille (< 2-3 cm), restreint au foie et sans envahissement vasculaire, peuvent bénéficier d'une thérapie ablatrice. Les techniques les plus souvent utilisées sont la thermo-ablation (ablation par radiofréquence, par micro-ondes ou cryoablation) et l'injection percutanée d'éthanol ou d'acide acétique [16, 18]. Les thérapies locorégionales palliatives de TAE, TACE ou TARE peuvent être envisagées lorsque la résection, la greffe ou les techniques ablatrices sont contre-indiquées [11]. Les contre-indications pour l'utilisation des thérapies par embolisation transartérielle sont une faible réserve hépatique, la présence d'une thrombose de la veine porte, une obstruction biliaire, une charge tumorale locale importante ou la présence de métastases à distance [1, 11, 18]. Chez les patients atteints d'un CHC de stade avancé pour qui aucune de ces approches n'est indiquée, une thérapie ciblée avec le sorafenib est actuellement la seule option ayant une incidence sur la survie globale [5, 19].

Présentement, de 30 % à 40 % des cas de CHC sont diagnostiqués à un stade précoce permettant de considérer un traitement potentiellement curatif [1, 18], et de 15 % à 30 % sont admissibles à une thérapie palliative par embolisation transartérielle [8, 20, 21]. La base rationnelle des thérapies par embolisation transartérielle s'appuie sur le fait que les CHC sont préférentiellement irrigués par l'artère hépatique et ne peuvent donc pas, contrairement au foie non tumoral, s'alimenter adéquatement à partir de la veine porte après l'embolisation [11, 18]. Alors que la TAE consiste en une embolisation seule, la TACE et la TARE sont accompagnées respectivement d'une chimiothérapie locale et d'une radiothérapie interne locale. Ces techniques consistent d'abord à pratiquer une cathétérisation sélective de l'artère irriguant la tumeur en passant par l'artère hépatique. Pour la TAE, l'embolisation est réalisée avec des particules solides, le plus souvent composées de gélatine ou d'alcool polyvinylique (PVA). Pour la TACE, une émulsion de Lipiodol^{MD} contenant un agent de chimiothérapie (habituellement de la doxorubicine ou du cisplatine) est injecté, puis l'artère est simultanément ou subséquentement embolisée avec des particules solides. Le Lipiodol^{MD} est un agent de contraste lipidique iodé qui est préférentiellement retenu dans la tumeur. Il permet de visualiser la trajectoire du médicament injecté et son degré de rétention dans la tumeur [9, 18]. Pour la TARE, l'embolisation est pratiquée avec des microsphères de verre (TheraSphere) ou de résine (SIR Spheres) contenant de l'yttrium-90, un élément radioactif émettant des particules β et ayant une demi-vie de 64,1 heures [18, 22].

La TACE avec billes à élution de médicaments (*drug-eluting beads*, DEB [DEB-TACE]), une méthode récemment développée, consiste à charger des billes de PVA (modifié par l'ajout de groupes sulphonates) avec un agent de chimiothérapie par liaisons ioniques et à les injecter sélectivement dans l'artère irriguant la tumeur. La particularité de cette technologie est que l'élution graduelle du médicament offre des avantages pharmacocinétiques importants, soit une diminution des concentrations systémiques du médicament, réduisant ainsi la toxicité, et une libération lente, augmentant le temps d'exposition de la tumeur au médicament [23, 24].

² Les thérapies par embolisation transartérielle peuvent aussi être utilisées afin de freiner la progression du CHC chez les patients en attente d'une greffe (*bridging*).

Des études ont montré que la TACE stimule la production du *vascular endothelial growth factor* (VEGF), un facteur de croissance impliqué dans l'angiogenèse [25, 26]. Cette observation suggère que les thérapies par embolisation transartérielle pourraient stimuler l'angiogenèse et ainsi favoriser un retour à l'état de progression de la tumeur, voire le développement d'autres tumeurs, non ciblées par le traitement. Le sorafenib est un inhibiteur multikinase qui agit comme antagoniste de voies de signalisation impliquées dans la croissance cellulaire et l'angiogenèse, dont celle du VEGF. Une telle molécule pourrait donc théoriquement s'avérer utile pour prolonger la réponse aux techniques d'embolisation et pour améliorer la survie globale [16].

La TACE est présentement utilisée de façon courante comme traitement palliatif du CHC. D'autres techniques, comme la DEB-TACE et la TARE, s'établissent ou sont en voie de s'établir comme des traitements alternatifs. Pourtant, aujourd'hui, comme au tout début de l'implantation de ces thérapies, une controverse quant à leur réelle efficacité demeure [27-29]. Ce guide de pratique fait état de la documentation scientifique pertinente sur le sujet et vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité des thérapies par embolisation transartérielle pour le traitement du CHC.

3. MÉTHODE

Une revue de la documentation scientifique a été effectuée dans l'outil de recherche Pubmed à partir des mots clés suivants : *chemoembolization* (MeSH), *transarterial chemoembolization*, *transcatheter chemoembolization*, *oily chemoembolization*, *embolization*, *transarterial embolization*, *transcatheter embolization*, *drug-eluting beads*, *radioembolization*, *transarterial radioembolization*, *transcatheter radioembolization*, *microsphere embolization*, *therasphere*, *sir sphere*, *selective internal radiation*, *sorafenib*, *liver neoplasms* (MeSH), *liver cancer* et *hepatocellular carcinoma*. Aucune restriction n'a été fixée quant à la date de publication des articles originaux. La recherche s'est étendue jusqu'au mois de février 2013 inclusivement. La période couverte pour les méta-analyses et les revues systématiques s'est étendue de janvier 2003 à février 2013 inclusivement. Les études prospectives comparatives et les méta-analyses ont été retenues. En l'absence de grandes études de phase III, les études rétrospectives comparatives comportant des groupes relativement homogènes ont été retenues³. Seules les études comparant la TACE, la TAE ou la TARE à l'absence de traitement, ces méthodes entre elles, la DEB-TACE à la TACE ou une combinaison TACE et sorafenib à la TACE seule ont été retenues. L'utilisation du tamoxifène a été assimilée à une absence de traitement (traitement non actif) en regard des données probantes d'efficacité et d'innocuité sur le sujet [30, 31]. Les essais cliniques évaluant les thérapies par embolisation transartérielle pour les patients en attente d'une greffe (*bridging*) ont été rejetés. Les études évaluant les techniques d'embolisation pour le traitement des métastases hépatiques de même que les études à caractère économique ont aussi été rejetées. Les abrégés de communication présentés lors des congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO), de l'*ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium*, de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO), de l'*International Liver Congress* de l'*European Association for the Study of the Liver* [EASL], du *Liver Meeting* de l'AASLD, tenus en 2011 et en 2012 ont été consultés. Seuls les abrégés rapportant des résultats de survie globale et d'innocuité d'études randomisées ont été retenus. La base de données *ClinicalTrials.gov* a également été consultée afin de recenser les études de phase III terminées, mais non publiées, ainsi que celles en cours.

Les revues systématiques, ainsi que les recommandations pour la pratique clinique et les consensus d'experts émis par certains organismes internationaux et agences de cancer ont également été répertoriés. Notamment, les sites Internet des organismes suivants ont été consultés : l'AASLD, l'*Asian Pacific Association for the Study of the Liver*, l'ASCO, *Cancer Care Ontario*, la *Cochrane Library of Systematic Reviews*, l'EASL, l'ESMO, la *Japan Society of Hepatology*, le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), la *National Guideline Clearinghouse*, le *National Institute for Health and Clinical Excellence*, le *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, la *Society of Interventional Radiology* et la Société nationale française de gastro-entérologie. La bibliographie des articles sélectionnés a permis de compléter la revue de la documentation scientifique. Seules les publications en anglais et en français ont été consultées.

Les niveaux de données probantes et les grades de recommandation utilisés par l'ASCO et l'ESMO ont servi de référence pour l'évaluation de la validité des études et la gradation des recommandations émises dans ce guide (Annexe I). Dans le cas des abrégés de communication, étant donné que les informations nécessaires pour en évaluer la qualité sont manquantes, le niveau de données probantes n'a pu être déterminé. Conséquemment, aucun grade n'a été attribué aux recommandations qui découlent d'abrégés de communication.

³ Une certaine hétérogénéité a été tolérée lorsqu'elle était jugée relativement faible ou lorsque, considérés globalement, les facteurs présentant un déséquilibre ne favorisaient pas clairement l'un des groupes.

Un groupe de travail mandaté par le CEPO a rédigé le présent guide et un groupe d'experts indépendants du CEPO a par la suite effectué la révision externe. Le CEPO a finalement révisé et adopté l'analyse ainsi que les recommandations du présent document.

4. RÉSULTATS

La revue de la documentation scientifique a permis de trouver 56 articles rapportant les résultats de 16 études prospectives randomisées, 1 étude prospective non randomisée, 15 études rétrospectives, 1 étude sur la qualité de vie, 1 abrégé de communication et 5 méta-analyses portant sur l'évaluation des thérapies par embolisation transartérielle pour le traitement du CHC. Plus spécifiquement :

- ◆ six études prospectives randomisées [20, 21, 32-35], une étude prospective non randomisée [36], cinq études rétrospectives [37-41] et une étude prospective sur la qualité de vie [42] ont comparé la TACE à l'absence de traitement;
- ◆ deux études randomisées ont comparé la TAE à l'absence de traitement [20, 43];
- ◆ deux études randomisées [44, 45] et une étude rétrospective [46] ont comparé la TACE à la TAE;
- ◆ trois méta-analyses ont évalué l'efficacité de la TACE et de la TAE [27, 30, 47];
- ◆ trois études randomisées [48-50], trois études rétrospectives [51-53] et une méta-analyse [54] ont comparé la DEB-TACE à la TACE, et une mise à jour a rapporté des données sur l'innocuité de la DEB-TACE [55];
- ◆ une étude randomisée a comparé la DEB-TACE à la TAE avec particules Bead Block^{MD} [56];
- ◆ quatre études rétrospectives [57-61] et une méta-analyse [62] ont comparé la TARE à la TACE;
- ◆ deux études randomisées [63, 64], deux études rétrospectives [65, 66] et un abrégé de communication [67] ont comparé la combinaison TACE et sorafenib à la TACE seule (ou avec placebo).

Cinq guides de recommandation pour la pratique clinique [8, 11, 12, 68, 69], quatre revues systématiques [70-73] et sept consensus d'experts [9, 74-79] ont également été répertoriés.

Trois études rétrospectives ont comparé la TACE avec suspension lipiodolée de fine poudre de cisplatine à la TACE avec émulsion de doxorubicine [80-82]. Ces études ont été rejetées en raison du fait que la poudre de cisplatine n'est pas disponible au Québec.

La recherche dans la base de données *ClinicalTrials.gov* a permis de répertorier quinze études qui sont en cours, terminées mais non publiées ou de statut inconnu (Annexe II).

4.1. Résultats de la revue des données probantes

Cette section présente une brève description et les principaux résultats des études retenues, qui sont regroupées selon les comparaisons de traitements évaluées. Dans chaque sous-section, les essais cliniques sont présentés en ordre chronologique inversé, les études prospectives d'abord, les études rétrospectives ensuite, les abrégés, puis les méta-analyses. Un sommaire des études est présenté sous forme de tableau à la fin de chaque sous-section. Les systèmes de classification de la fonction hépatique et de stadification tumorale utilisés dans les études décrites sont reproduits à l'annexe III, et les systèmes de réponse tumorale, à l'annexe IV.

À moins d'indication contraire, dans toutes les études, les patients étaient exclus s'ils pouvaient bénéficier d'une thérapie potentiellement curative ou s'ils avaient une mauvaise fonction hépatique (Child-Pugh C), une thrombose de la veine porte ou des métastases extrahépatiques. Seuls les critères spécifiques de chaque étude sont mentionnés. Lorsque les études rétrospectives ne constituent pas la meilleure preuve disponible pour le traitement évalué, elles sont résumées dans le texte, et un sommaire plus détaillé des résultats est présenté dans le tableau à la fin de la sous-section correspondante. La valeur p des tests statistiques est rapportée lorsqu'elle est disponible.

4.1.1. Études évaluant la TACE et la TAE

Pour les études rapportées dans cette sous-section, les traitements de TACE consistaient à introduire, en passant par l'artère hépatique, un cathéter en amont de la tumeur ciblée et à y injecter une émulsion composée de Lipiodol^{MD} et d'agents de chimiothérapie, puis à pratiquer une embolisation en injectant des particules solides. Les protocoles de la TAE étaient réalisés de la même façon sans l'injection de Lipiodol^{MD} ni de chimiothérapie.

4.1.1.1 Études comparant la TACE à l'absence de traitement

4.1.1.1.1 Études prospectives randomisées

En 2008, **Doffoël et coll.** ont publié les résultats d'une étude de phase III multicentrique comparant l'efficacité et l'innocuité de la TACE combinée à un traitement de tamoxifène⁴ [83-85] à celles du tamoxifène seul chez des patients atteints d'un CHC non résécable (données probantes de niveau II) [32]. L'objectif primaire était d'évaluer la survie globale et l'objectif secondaire, la qualité de vie.

Les patients devaient être atteints d'une cirrhose et ne devaient pas être âgés de plus de 75 ans, ni présenter un CHC de stade avancé (Okuda III) ou un shunt artérioveineux. Une procédure de randomisation par minimisation⁵ a été utilisée en stratifiant selon le centre et le stade Okuda. De l'épirubicine (50 mg) et des cubes de gélatine Gelfoam^{MD} étaient utilisés pour le traitement de TACE. Le traitement était répété tous les 2 mois jusqu'à la stabilisation de la tumeur, moment auquel les patients recevaient des TACE supplémentaires après 2 mois, après 4 mois, puis tous les 6 mois. Lorsqu'une progression de la maladie était constatée, les patients recevaient d'autres traitements de TACE tous les 2 mois. Le nombre maximal de séances était fixé à 10 par patient. Les deux groupes recevaient une dose orale quotidienne de 20 mg de tamoxifène. La qualité de vie a été évaluée à l'aide de l'indice de qualité de vie de Spitzer⁶ tous les 2 mois, pendant 3 ans ou jusqu'au décès. Les résultats ont été analysés en intention de traiter et *per protocole*.

De mai 1995 à juin 2002, 138 patients ont été recrutés et répartis aléatoirement entre les groupes TACE (TACE et tamoxifène; n = 70) et témoin (tamoxifène seul; n = 68). Quinze patients ont ensuite été rejetés sur la base de contre-indications (population en intention de traiter : TACE, n = 62 et témoin, n = 61). La distribution des patients selon les grades Child-Pugh A et B était de 70 % et 30 % et celle selon les stades Okuda I et II de 72 % et 28 %. Les groupes étaient homogènes quant aux caractéristiques considérées. Le nombre moyen de séances de TACE a été de 2,8. Dans le groupe TACE, 9 patients (15 %) n'ont reçu aucune séance de TACE et dans le groupe témoin, 1 patient (1,6 %) a reçu 2 séances et 3 patients (7 %), 5 séances. Ces patients ont été exclus pour l'analyse *per protocole*.

Le suivi moyen a été de 12,4 mois pour le groupe TACE et de 11 mois pour le groupe témoin. À l'analyse en intention de traiter, la survie globale médiane a été de 13,8 mois pour le groupe TACE et de 11 mois pour le groupe témoin (p = 0,68). Les taux de survie globale à 1 an et à 2 ans ont été de 51 % et 25 % pour le groupe TACE et de 46 % et 22 % pour le groupe témoin. La concentration sérique de

⁴ Une étude publiée en 1990 a mis en évidence que près de 40 % des CHC expriment des récepteurs d'œstrogène. Certaines études sur la thérapie anti-œstrogénique avec le tamoxifène ont par la suite montré des résultats encourageants, d'où la décision de plusieurs centres de donner d'emblée du tamoxifène pour le traitement du CHC.

⁵ La méthode par minimisation ne répartit pas les patients selon une séquence aléatoire préalablement déterminée, mais plutôt en évaluant les caractéristiques de chaque nouveau patient et en l'assignant à l'un des groupes de façon à minimiser l'hétérogénéité entre les groupes selon des critères de stratification définis.

⁶ L'indice de qualité de vie de Spitzer est calculé à la suite de l'évaluation de différents aspects reliés à cinq dimensions, soit l'activité, la vie quotidienne, la perception de santé, le soutien social et le comportement.

l'AFP ≥ 400 ng/ml ($p = 0,008$), les douleurs abdominales ($p = 0,011$), l'hépatomégalie ($p = 0,025$) et le grade Child-Pugh B ($p = 0,017$) ont été identifiés comme des facteurs de mauvais pronostic à l'analyse multifactorielle. Une analyse de sous-groupes n'a montré aucune différence de survie globale entre les groupes TACE et témoin chez les patients de stade Okuda I (médiane : 16 contre 12,1 mois; $p = 0,58$) ou Okuda II (médiane : 2,8 contre 5 mois; $p = 0,42$).

L'analyse *per protocole* n'a démontré aucune différence de survie globale entre les groupes TACE et témoin (*hazard ratio*, HR = 1,36 [IC 95 % : 0,92-2,01; $p = 0,1211$]). De même, l'analyse incluant tous les patients recrutés ($n = 138$) n'a montré aucune différence (HR = 1,16 [IC 95 % : 0,82-1,65]; $p = 0,41$).

Le score moyen de qualité de vie de Spitzer a été de 4,4 pour les deux groupes ($p = 0,919$). La qualité de vie des patients de stade Okuda II a été inférieure à celle des patients de stade Okuda I (différence de 9 %; $p = 0,007$). Le délai médian jusqu'à la détérioration définitive de la qualité de vie a été de 8,1 mois pour le groupe TACE et de 7 mois pour le groupe témoin ($p = 0,07$).

Les effets indésirables les plus fréquents ont été la fièvre (79 %), les douleurs abdominales (77 %), l'insuffisance hépatique (détérioration du score Child-Pugh supérieure à 9 points; 43 %) et l'augmentation de la concentration sérique de la créatinine supérieure à 120 $\mu\text{mol/l}$ (17 %). La durée moyenne d'hospitalisation a été significativement plus élevée pour le groupe TACE que pour le groupe témoin (32,5 contre 17,8 jours; $p = 0,003$).

En 2002, **Llovet et coll.** ont publié les résultats d'une étude de phase III multicentrique espagnole comparant l'efficacité et l'innocuité de la TAE ou de la TACE à l'absence de traitement chez des patients atteints d'un CHC non résécable (données probantes de niveau II) [20]. L'objectif primaire était d'évaluer la survie globale et l'objectif secondaire, la réponse au traitement. Un design séquentiel triangulaire a été utilisé afin de limiter la durée de l'étude⁷ [86].

Les patients devaient être âgés de moins de 75 ans. La randomisation a été effectuée par stratification selon le centre et selon quatre catégories reflétant le stade de la maladie (uninodulaire ou multinodulaire et stade Okuda I ou II). La doxorubicine, dont la dose était ajustée en fonction de la concentration sérique de bilirubine ($< 25,6 \mu\text{mol/l}$: 75 mg/m^2 ; 25,6-51,3 $\mu\text{mol/l}$: 50 mg/m^2 ; 51,3-85,5 $\mu\text{mol/l}$: 25 mg/m^2), était l'agent de chimiothérapie utilisé pour le traitement de TACE. L'embolisation lors de la TACE et de la TAE était réalisée à l'aide de particules de gélatine Gelfoam^{MD} et une stagnation du flux sanguin était recherchée. Les traitements de TAE et de TACE étaient répétés à 2 mois, à 6 mois puis tous les 6 mois. Le groupe témoin recevait un traitement conservateur. La réponse au traitement a été évaluée 6 mois après le premier traitement (juste avant la troisième intervention) par CT, selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Les analyses ont été faites selon le principe en intention de traiter.

De juillet 1996 à juillet 2000, 112 patients ont été recrutés et répartis aléatoirement dans une proportion 1 : 1 : 1 entre les groupes TAE ($n = 37$), TACE ($n = 40$) et témoin ($n = 35$). La distribution des patients selon les grades Child-Pugh A et B était de 70,5 % et 29,5 % et celle selon les stades Okuda I et II de 65 % et

⁷ Le design triangulaire est une méthode séquentielle groupée consistant à réaliser des analyses répétées au cours d'un essai en incluant des patients par petits groupes. Chaque analyse détermine un point situé dans un plan séquentiel bidimensionnel (x : valeurs V et y : valeurs Z) délimité par des frontières formant visuellement un triangle. Lorsque la courbe reliant les points (chemin séquentiel) franchit l'une des frontières du plan, l'étude se termine et une conclusion en est donnée. Dans l'étude de Llovet et coll., les frontières du plan séquentiel ont été établies de façon à ce qu'à 2 ans, une amélioration de la survie globale différentielle absolue de 25 % puisse être détectée en faveur du traitement étudié en comparaison au groupe témoin (valeur prédite pour le groupe témoin : 40 %; valeur attendue pour les groupes traitement : 65 %; risque $\alpha = 5$ % et risque $\beta = 20$ %).

35 % respectivement. Le nombre moyen de séances de traitement a été de 3,08 pour le groupe TAE et de 2,8 pour le groupe TACE. Les groupes avaient des caractéristiques similaires sauf pour la concentration sérique de bilirubine (TAE : 22,2 $\mu\text{mol/l}$; TACE : 20,5 $\mu\text{mol/l}$ et témoin : 25,6 $\mu\text{mol/l}$). Deux patients sont décédés avant la première intervention. Un patient du groupe TAE et un patient du groupe TACE ayant obtenu une réponse objective ont reçu un traitement radical et ont été censurés au moment du traitement radical. Un patient du groupe TAE et deux du groupe TACE ont été perdus de vue et censurés.

Le suivi moyen pour les groupes TAE, TACE et témoin a été de 21,7 mois, 21,2 mois et 14,5 mois. À la neuvième analyse intérimaire, les conditions d'arrêt pour la comparaison des groupes TACE et témoin ont été atteintes et l'étude a été arrêtée. Les conditions d'arrêt pour la comparaison entre les groupes TAE et témoin n'avaient cependant toujours pas été atteintes (« *under-running* »). En comparaison du groupe témoin, la survie globale des patients du groupe TACE a été significativement plus élevée (moyenne : 28,7 contre 17,9 mois; $p = 0,009$), alors que celle du groupe TAE n'a pas été différente (moyenne : 25,3 contre 17,9 mois). Les taux de survie globale à 1 an, 2 ans et 3 ans ont été de 75 %, 50 % et 29 % pour le groupe TAE, de 82 %, 63 % et 29 % pour le groupe TACE et de 63 %, 27 % et 17 % pour le groupe témoin. Une diminution statistiquement significative du risque de mortalité de 53 % a été démontrée en faveur du groupe TACE comparativement au groupe témoin (HR = 0,47 [IC 95 % : 0,25-0,91]; $p = 0,025$); la diminution du risque de mortalité en faveur de la TAE n'a pas atteint le seuil de signification statistique (HR = 0,57 [IC 95 % : 0,31-1,04]; $p = 0,07$).

La réponse tumorale a été évaluée chez 102 patients ayant survécu plus de 5 mois. Seize patients du groupe TAE ($p = 0,001$ contre le groupe témoin) et 14 du groupe TACE ($p = 0,004$ contre le groupe témoin) ont obtenu une réponse objective pendant plus de 6 mois. Une diminution statistiquement significative de l'envahissement de la veine porte a été démontrée en faveur de la TACE comparativement à l'absence de traitement (17 % contre 58 %; $p = 0,005$). Les traitements n'ont eu aucun effet sur la probabilité de développer des troubles fonctionnels hépatiques ou des métastases extrahépatiques.

Un décès relié au traitement est survenu chez 1 patient du groupe TACE (choc septique). Des complications reliées au traitement ont été rapportées chez 7 patients du groupe TAE : cholécystite ($n = 2$), hépatite ischémique, abcès hépatique, embolie pulmonaire, insuffisance hépatique et hémorragie gastro-intestinale ($n = 1$ chacun). Dans le groupe TACE, des complications ont été rapportées chez 11 patients : cholécystite ($n = 2$), leucopénie ($n = 2$) et sténose biliaire ischémique, infarctus hépatique, péritonite bactérienne spontanée, bactériémie à *Staphylococcus aureus*, choc septique, dermatite allergique et alopecie sévère ($n = 1$ chacun).

En 2002, **Lo et coll.** ont publié les résultats d'une étude de phase III unicentrique chinoise comparant l'efficacité et l'innocuité de la TACE à l'absence de traitement chez des patients atteints d'un CHC non résécable (données probantes de niveau II) [21]. L'objectif primaire était d'évaluer la survie globale et les objectifs secondaires, la réponse tumorale, la tolérance au traitement et la fonction hépatique.

Les patients devaient présenter un statut de performance de l'ECOG de 0 à 3. Du cisplatine (jusqu'à 30 mg) et des particules de gélatine Spongostan^{MD} étaient utilisés pour le traitement de TACE. La procédure était répétée tous les 2 à 3 mois. Le groupe témoin recevait un traitement conservateur. La réponse tumorale a été évaluée 3 mois après le premier traitement par TDM et par dosage de la concentration sérique de l'AFP (chez les patients dont la concentration initiale était supérieure à 20 ng/ml). Les analyses ont été faites en intention de traiter.

De mars 1996 à octobre 1997, 80 patients ont été recrutés et aléatoirement répartis entre les groupes TACE (n = 40) et témoin (n = 40). La distribution des patients selon les stades Okuda I et II était de 47 % et 53 % respectivement. Les deux groupes étaient homogènes quant aux caractéristiques considérées. Le nombre médian de séances de TACE a été de 4,5, et la dose médiane de cisplatine par séance, de 10 mg. Un patient du groupe témoin présentait des métastases au moment de la randomisation et a été exclu de l'analyse. Un patient de chaque groupe a été perdu de vue et censuré.

Les taux de survie globale à 1 an, 2 ans et 3 ans ont été de 57 %, 31 % et 26 % pour le groupe TACE et de 32 %, 11 % et 3 % pour le groupe témoin. Une amélioration statistiquement significative de la survie globale a été démontrée en faveur de la TACE (risque relatif, RR = 0,50 [IC 95 % : 0,31-0,81]; p = 0,005). Les taux de réponse à 3 mois (réponse majeure : réduction taille > 50 %), évalués par imagerie (39 % contre 6 %; p = 0,014) et par dosage de l'AFP (72 % contre 10 %; p < 0,001), ont été meilleurs pour le groupe TACE que pour le groupe témoin.

Une analyse stratifiant les patients en fonction de différents facteurs pronostiques a révélé que la TACE n'apportait pas de bénéfice de survie aux patients atteints d'une tumeur de plus de 5 cm de diamètre ou pour ceux présentant une obstruction unilobaire de la veine porte. Une analyse multifactorielle a déterminé que le traitement de TACE (RR = 0,49 [IC 95 % : 0,29-0,81]; p = 0,006) et l'obstruction unilobaire de la veine porte (RR = 2,71 [IC 95 % : 1,38-5,32]; p = 0,004) sont des facteurs modulant le risque de mortalité.

Les complications et les effets indésirables reliés au traitement de TACE les plus fréquents ont été la fièvre (32,8 %), les douleurs abdominales (26 %), les vomissements (16,7 %), l'ascite (5,2 %) et les saignements gastro-intestinaux (4,2 %). Le nombre médian de jours cumulatifs d'hospitalisation attribuable aux effets indésirables ou aux complications a été similaire dans les deux groupes (13 jours chacun; p = 0,31). Aucun paramètre de la fonction hépatique n'a présenté une différence entre les deux groupes, à l'exception de la bilirubine, qui était plus basse à 3 mois chez les patients du groupe TACE que chez ceux du groupe témoin (15 contre 21 µmol/l; p = 0,038).

En 1998, **Pelletier et coll.** ont publié les résultats d'une étude de phase III multicentrique européenne comparant l'efficacité de la TACE combinée à un traitement de tamoxifène à celle d'un traitement de tamoxifène seul chez des patients atteints d'un CHC non résécable (données probantes de niveau II) [33]. L'objectif principal était d'évaluer la survie globale.

Les patients devaient être âgés de 80 ans ou moins, n'avoir reçu aucun traitement contre le CHC (sauf chirurgie), présenter un stade Okuda I ou II, avoir un statut de performance de l'OMS de 0 à 2 et ne présenter aucun antécédent de cancer. Une randomisation stratifiée par centre, stade Okuda (I ou II), concentration sérique de l'AFP et mesurabilité de la tumeur a été effectuée. Du cisplatine (2 mg/kg) et des particules spongieuses de gélatine Gelfoam^{MD} (1-2 mm) étaient utilisés pour le traitement de TACE. À l'embolisation, une réduction marquée du flux sanguin était recherchée. La TACE était répétée tous les 3 mois pendant la première année et tous les 4 mois par la suite. Les deux groupes recevaient 2 doses orales quotidiennes de 20 mg de tamoxifène.

D'avril 1991 à mai 1995, 73 patients ont été recrutés et aléatoirement répartis entre les groupes TACE (TACE et tamoxifène; n = 37) et témoin (tamoxifène seul; n = 36). La distribution des patients selon les grades Child-Pugh A et B était de 77 % et 23 % et celle des stades Okuda I et II de 67,7 % et 32,3 % respectivement. Le stade Okuda n'a pas été déterminé pour 8 patients. Les caractéristiques étaient similaires entre les groupes à l'exception de la concentration sérique médiane de bilirubine, qui était significativement plus élevée dans le groupe TACE (13 contre 10 mg/l [22,2 contre 17,1 µmol/l]; p = 0,04). Le nombre médian de séances de TACE a été de 3. Treize patients (35 %) ont reçu une seule

séance et 2 patients (5,4 %) n'en ont reçu aucune en raison d'un refus pour l'un et de contre-indications attribuables à l'évolution de la maladie pour l'autre. La TACE n'a pas été exécutée de façon satisfaisante chez 4 patients (10,8 %). Un patient dans chaque groupe a été perdu de vue.

Le suivi médian a été de 698 jours (22,9 mois). Les taux de survie globale à 1 an et 2 ans ont été de 51 % et 24 % pour le groupe TACE et de 55 % et 26 % pour le groupe témoin ($p = 0,77$). Le risque relatif de mortalité du groupe TACE n'a pas été inférieur à celui du groupe témoin ($RR = 0,92$ [IC 95 % : 0,55-1,56]). Des analyses de sous-groupes n'ont démontré aucune différence de survie globale entre les groupes en fonction du centre de soins ($RR = 0,92$; $p = 0,75$), du grade Child-Pugh ($RR = 0,87$; $p = 0,6$) et de la concentration sérique de bilirubine ($RR = 0,84$; $p = 0,53$). Le grade Child-Pugh a été identifié comme un facteur pronostique indépendant à l'analyse multifactorielle ($p < 0,05$). Parmi les patients évalués, une réponse partielle (diminution de plus de 50 % de la taille initiale de la tumeur) a été observée chez 9 patients (24 %) du groupe TACE et chez 2 patients (5,5 %) du groupe témoin ($p = 0,046$).

Les complications et les effets indésirables reliés à la TACE les plus fréquents ont été la fièvre (74 %), les douleurs abdominales (43 %), l'augmentation de la concentration sérique de bilirubine à plus de 30 mg/l ($> 51,3 \mu\text{mol/l}$; 37 %), l'ascite (17 %), l'encéphalopathie (11 %) et les saignements gastro-intestinaux (11 %). Deux décès reliés à la TACE ont été observés (6 %).

En 1995, le **Groupe d'étude et de traitement du carcinome hépatocellulaire** a publié les résultats d'une étude de phase III multicentrique et internationale comparant l'efficacité et l'innocuité de la TACE à l'absence de traitement chez des patients atteints d'un CHC non résécable (données probantes de niveau II) [34]. L'objectif principal était d'évaluer la survie globale.

Un design séquentiel triangulaire a été utilisé afin de limiter la durée de l'étude⁸. Une randomisation stratifiée par centre a été effectuée. Du cisplatine (70 mg) et des particules spongieuses de Gelfoam^{MD} étaient utilisés pour le traitement de TACE. Lors de l'embolisation, on prenait soin de ne pas obstruer complètement le flux sanguin. La TACE était répétée tous les 2 mois jusqu'à un maximum de 4 séances. Le groupe témoin recevait un traitement conservateur. La réponse au traitement était évaluée par TDM (seule la plus grosse tumeur était évaluée) et par dosage de l'AFP 2 mois après le premier traitement. Les analyses ont été faites en intention de traiter.

De juillet 1990 à décembre 1992, 96 patients ont été recrutés et aléatoirement répartis entre les groupes TACE ($n = 50$) et témoin ($n = 46$). Dix-neuf pour cent (19 %) des patients ont été diagnostiqués sur la base d'une cirrhose accompagnée d'une masse au foie et d'une concentration sérique de l'AFP de plus de 250 ng/ml. Les patients avaient tous une bonne réserve hépatique (Child-Pugh A) et présentaient un stade Okuda de I (90 %) ou de II (10 %). À la randomisation, les groupes présentaient des différences quant à certaines caractéristiques liées au stade tumoral. En comparaison avec le groupe TACE, le groupe témoin comptait plus de patients présentant un CHC multinodulaire (57 % contre 38 %), un volume tumoral supérieur à 50 % de celui du foie total (15 % contre 6 %) et une obstruction de la veine porte (13 % contre 2 %). Outre ces trois caractéristiques faisant l'objet d'une mention d'hétérogénéité, la concentration sérique moyenne de l'AFP était 4 fois plus élevée pour le groupe témoin que pour le groupe TACE (92 contre 23 ng/ml). Les caractéristiques démographiques et celles relatives à la fonction hépatique étaient similaires dans les deux groupes. Dans le groupe TACE, 1 patient présentait une dissection de l'artère hépatique à l'angiographie et n'a pu recevoir le traitement, 49 patients ont reçu au

⁸ Les limites du plan séquentiel ont été établies de façon à ce qu'à 8 mois, une amélioration de la survie globale différentielle absolue de 25 % puisse être détectée en faveur du groupe TACE en comparaison au groupe témoin (valeur prédite pour le groupe témoin : 50 % ; valeur attendue pour le groupe TACE : 75 % ; risque $\alpha = 5$ % et risque $\beta = 10$ %).

moins 1 séance de TACE et 26 ont reçu les 4 séances prévues. Dans le même groupe, 1 patient a reçu 1 seule séance de TACE en raison d'une obstruction artérielle et a été traité par injection percutanée d'éthanol. Deux patients du groupe témoin ont reçu 3 séances de TACE chacun, 1 patient par erreur et l'autre à sa demande. Ces patients ont survécu 29 et 7 mois respectivement.

Aucune différence de risque de mortalité n'a été démontrée entre les groupes TACE et témoin ($RR^9 = 1,4$ [IC 95 % : 0,9-2,2]; $p = 0,13$). Les taux de survie à 8 mois, 1 an et 2 ans ont été de 70 %, 62 % et 37,8 % pour le groupe TACE et de 50 %, 43,5 % et 26 % pour le groupe témoin. Une analyse de survie ajustée en fonction des paramètres pronostiques identifiés lors d'une analyse unifactorielle (incluant les paramètres d'hétérogénéité initiaux) n'a montré aucune différence de survie globale entre les groupes ($RR9 = 1,3$ [IC 95 % : 0,8-2,1]; $p = 0,31$). Le taux de réponse objective à 2 mois a été significativement supérieur dans le groupe TACE que dans le groupe témoin en ce qui a trait à la diminution de la taille tumorale (53 % contre 13 %; $p = 0,001$) et à la diminution de la concentration sérique de l'AFP (32 % contre 11 %; $p = 0,001$). Un nombre significativement moindre de patients ont développé une obstruction de la veine porte dans le groupe TACE que dans le groupe témoin (3 [7 %] contre 10 patients [26 %]); $p = 0,02$). Le nombre de patients chez qui des métastases extrahépatiques se sont développées a été similaire dans les deux groupes (données non disponibles).

Les complications et les effets indésirables reliés à la TACE les plus fréquents ont été les douleurs abdominales (80 %), les vomissements (80 %), la fièvre (76 %), l'augmentation de la bilirubine sérique de plus de 0,9 mg/dl ($> 15,4 \mu\text{mol/l}$; 58 %), l'augmentation de la concentration sérique de l'aspartate aminotransférase (AST) ou de l'alanine aminotransférase (ALT) d'au moins 5 fois la limite normale (54 %) et l'ascite (10 %). La TACE a causé un décès par insuffisance hépatique. Le nombre de jours d'hospitalisation par patient au cours des 8 premiers mois a été significativement plus élevé pour le groupe TACE que pour le groupe témoin (29 contre 13 jours; $p < 0,001$).

En 1990, **Pelletier et coll.** ont publié les résultats d'une étude de phase III randomisée unicentrique française comparant l'efficacité et l'innocuité de la TACE à l'absence de traitement chez des patients atteints d'un CHC non résécable (données probantes de niveau II) [35]. L'objectif était d'évaluer la survie globale.

Les patients présentant un shunt porto-cave étaient exclus. Le traitement de TACE consistait en une injection de 50 mg de doxorubicine mélangée à de la poudre de gélatine Gelfoam^{MD} dans l'artère hépatique, sans Lipiodol^{MD}. La TACE était répétée à 2, à 4 et à 12 mois après le premier traitement. Le groupe témoin recevait un traitement conservateur. La réponse complète était définie comme une disparition de la masse tumorale, telle que mesurée par échographie ou artériographie, et un retour à des valeurs normales de la concentration sérique de l'AFP. La réponse partielle était définie comme une diminution de 50 % ou plus de la taille de la tumeur et de la concentration sérique de l'AFP.

De février 1985 à février 1988, 42 patients ont été recrutés et aléatoirement répartis entre les groupes TACE ($n = 21$) et témoin ($n = 21$). Vingt-quatre pour cent (24 %) des patients ont été diagnostiqués sur la base d'une cirrhose accompagnée d'une masse au foie et d'une concentration sérique d'AFP de plus de 500 ng/ml. La distribution des patients selon les stades Okuda I, II et III était de 26,2 %, 52,4 % et 21,4 % respectivement. Aucune différence n'a été observée quant aux caractéristiques des deux groupes. Cependant, la concentration moyenne de l'AFP était 80 % plus élevée pour le groupe témoin que pour le groupe TACE (1 983 contre 1 120 ng/ml). Huit patients ont reçu 1 séance de TACE, 7 patients ont reçu 2 séances et 6 patients ont reçu 3 ou 4 séances. La TACE n'a pas été réussie chez 1 patient.

⁹ RR calculé pour le groupe témoin relativement au groupe TACE.

Tous les patients ont été suivis pendant au moins 1 an. Aucune différence de survie globale n'a été démontrée entre les groupes. Les taux de survie globale à 6 mois et 1 an ont été de 33 % et 24 % pour le groupe TACE et de 52 % et 31 % pour le groupe témoin. Dans le groupe TACE, une réponse complète a été observée chez 4 patients (19 %) et une réponse partielle chez 3 patients (14 %). Aucun résultat de réponse n'a été rapporté pour le groupe témoin.

La douleur et la fièvre ont été des symptômes fréquemment observés après la TACE. Deux cas de complications majeures reliées à la TACE sont survenus; 1 patient est décédé en raison d'une insuffisance rénale et 1 patient a subi une hémorragie gastro-intestinale secondaire à une ulcération gastro-duodénale aiguë.

4.1.1.1.2 Étude prospective non randomisée

En 2003, **Yuen et coll.** ont publié les données d'une étude comparative de phase II unicentrique chinoise non randomisée comparant l'efficacité de la TACE à l'absence de traitement chez des patients atteints d'un CHC non résécable (données probantes de niveau III) [36]. L'objectif primaire était d'évaluer la survie globale et l'objectif secondaire, de déterminer les facteurs associés à une bonne réponse tumorale.

Les patients ne devaient pas présenter un shunt artérioveineux. Des pastilles de gélatine (1 mm) et du cisplatine (10 mg) étaient utilisés pour le traitement de TACE. Lors de l'embolisation, on prenait soin de ne pas obstruer complètement l'artère. La TACE était répétée toutes les 8 semaines. Le groupe témoin recevait un traitement conservateur. La réponse tumorale a été évaluée en mesurant la taille de la tumeur à chaque séance de TACE.

De janvier 1997 à décembre 2001, un traitement de TACE a été offert à 96 patients répondant aux critères de sélection. Ces derniers ont été répartis entre les groupes TACE (n = 80) et témoin (n = 16) sur la base de leur consentement à recevoir le traitement, pour des considérations éthiques. La distribution des patients selon les grades Child-Pugh A et B était de 79 % et 21 % et celle selon les stades Okuda I et II de 67 % et 33 %. Les groupes étaient homogènes quant aux caractéristiques considérées. Le nombre médian de séances de TACE a été de 5; 12,5 % des patients n'ont reçu qu'une séance de TACE.

La survie globale médiane du groupe TACE a été de 31,2 mois et celle du groupe témoin, de 14,1 mois ($p = 0,0126$). Les taux de survie globale à 6 mois, 1 an, 2 ans, 3 ans et 4 ans pour les groupes TACE et témoin ont été respectivement de 98,3 % contre 62,5 % ($p = 0,002$), 86,3 % contre 62,5 % ($p = 0,023$), 78,8 % contre 50 % ($p = 0,017$), 57,5 % contre 50 % (valeur p non significative) et 51,3 % contre 50 % (valeur p non significative). La réponse tumorale a été évaluée auprès de 75 patients. Cinquante-quatre (54) patients (72 %) ont obtenu une réponse qualifiée de favorable : 2 patients (2,67 %) ont obtenu une réponse complète, 11 patients (15 %) une réponse partielle (réduction de la taille de plus de 25 %), 8 patients (11 %) une diminution de la vascularisation et 33 patients (44 %) une stabilisation de la maladie. La TACE a entraîné une diminution statistiquement significative de la concentration sérique de l'AFP 2 jours après le traitement comparativement à la concentration initiale (médiane : 172 contre 142 ng/ml; $p = 0,014$). Une analyse unifactorielle a permis d'associer les concentrations sériques de l'albumine et de l'AFP, ainsi que le stade Okuda I, à une réponse favorable. Aucune donnée d'innocuité n'a été rapportée.

4.1.1.1.3 Études rétrospectives

Cinq études rétrospectives comparatives évaluant l'efficacité de la TACE ont été répertoriées (données probantes de niveau IV) [37-41]. Trois études ont été réalisées en France [37, 38, 40], une en Italie [39] et une à Taiwan [41]. La taille des échantillons variait entre 57 et 242 patients. Dans trois études, les groupes ont été constitués en appariant des patients non traités à des patients traités, ou l'inverse (études de type cas témoins appariés) [38, 40, 41]. Les patients inclus dans les deux études les plus récentes avaient pour la plupart une bonne fonction hépatique (Child-Pugh A : 75 % à 100 %, C : aucun) [37, 41], alors que des patients présentant une fonction hépatique très limitée ont été inclus dans les trois études les plus anciennes (Child-Pugh C : 10 % à 14 %) [38-40]. À l'exception de l'étude de Bronowicki et coll. 1996 [37], toutes les études ont recruté des patients atteints d'une maladie relativement avancée, dont plus de 60 % des patients avaient un stade Okuda II-III ou un stade CLIP 3-5. L'étude de Huang et coll. portait d'ailleurs spécifiquement sur le traitement de tumeurs de plus de 10 cm [41]. Les agents de chimiothérapie utilisés étaient la doxorubicine [37-41], le cisplatine [37, 38, 40] et l'épirubicine [37, 38, 40], et les particules d'embolisation étaient constituées de gélatine spongieuse en bandes [41], en cubes [37, 38] ou en pastilles [39]. Les groupes des études de type cas témoins appariés étaient homogènes [38, 40, 41] alors que des déséquilibres statistiquement significatifs ont été constatés dans les autres études en ce qui a trait à certaines caractéristiques tumorales [37, 39].

Les cinq études répertoriées ont démontré une amélioration significative de la survie globale chez les patients des groupes TACE comparativement à ceux des groupes témoin. Les taux de survie globale à 2 ans ont varié de 23 % à 44 % pour les groupes TACE et de 0 % à 8 % pour les groupes témoin [38-41]; celui à 3 ans, de 13 % à 54 % pour les groupes TACE et de 0 % à 11 % pour les groupes témoin [37-39, 41]. Dans l'étude de Bronowicki et coll. 1994 et celle de Vetter et coll., la TACE a soulagé les symptômes liés à la maladie tumorale chez presque tous les patients symptomatiques [38, 40].

4.1.1.1.4 Études sur la qualité de vie

En 2012, **Toro et coll.** ont publié les résultats d'une étude prospective unicentrique italienne visant à comparer la qualité de vie de patients atteints d'un CHC à la suite d'une résection chirurgicale, d'une ablation par radiofréquence, d'une TACE ou de l'absence de traitement (données probantes de niveau IV) [42]. L'emphasis a été mise sur la qualité de vie des patients des groupes TACE et témoin (absence de traitement).

De l'épirubicine (50 mg) et des particules spongieuses de gélatine étaient utilisés pour le traitement de TACE. Le groupe témoin était composé de patients ayant refusé les traitements proposés (non précisés). La réponse était évaluée par TDM 3 semaines après le traitement, et celui-ci était répété en cas de progression de la maladie. Pour évaluer la qualité de vie, le questionnaire *Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary* (FACT-Hep)¹⁰ était rempli par les patients avant le traitement puis à 3, 6, 12 et 24 mois.

Les patients inclus ont été traités entre 2001 et 2009 par résection chirurgicale (n = 14), ablation par radiofréquence (n = 9) ou TACE (n = 15) ou n'ont reçu aucun traitement (n = 13). La distribution des patients traités par TACE ou non traités selon les grades Child-Pugh A et B était de 42,9 % et 57,1 %. Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les deux groupes. Sept patients (47 %) du groupe TACE ont reçu plus d'une séance de traitement en raison de la progression de la maladie.

¹⁰ Le FACT-Hep évalue 45 éléments dont 27 généraux et 18 spécifiques aux cancers hépatobiliaires. Les éléments généraux sont divisés en quatre domaines, soit le bien-être physique, social et familial, émotionnel et fonctionnel. Après ajustement des résultats, plus le score est élevé, meilleure est la qualité de vie.

La comparaison des scores de qualité de vie initiaux des groupes TACE et témoin a mis en évidence une différence significative en ce qui a trait au bien-être physique (21,4 contre 24,2 points; $p < 0,01$). Les scores pour les temps ultérieurs ont été exprimés en termes de différence par rapport au temps zéro. À 3 mois, les valeurs de qualité de vie ont fléchi dans tous les domaines chez les deux groupes et n'ont cessé de diminuer par la suite. De façon générale, par rapport aux valeurs à 3 mois, une diminution statistiquement significative de la qualité de vie a été observée plus tardivement dans le groupe TACE que dans le groupe témoin (12 contre 6 mois). Le seul domaine où une différence significative entre les groupes a été observée est celui spécifique aux cancers hépatobiliaires. En effet, la détérioration de la qualité de vie à 6 mois a été moins marquée chez les patients du groupe TACE que chez ceux du groupe témoin ($p < 0,05$).

4.1.1.1.5 Sommaire des études sur la TACE

Tableau 1. Sommaire des études comparant la TACE à l'absence de traitement

Étude	Population	Traitement	n	Réponse tumorale (A vs B)	Survie globale ^{&} (A vs B)
Études prospectives randomisées					
Doffoël et coll. 2008 [32] Phase III Données probantes de niveau II	Français <u>Grades Child-Pugh</u> : - A : 70% - B : 30% <u>Stades Okuda</u> : - I : 72% - II : 28%	A) TACE (épirubicine) + tamoxifène B) Tamoxifène seul	Total : 123 A : 62 B : 61	Aucune donnée	<u>Suivi médian</u> : A : 12,4 mois et B : 11 mois <u>Médiane</u> : 13,8 vs 11 mois; p = 0,68 <u>Taux cumulatifs</u> : - 1 an : 51% vs 46% - 2 ans : 25% vs 22%
Llovet et coll. 2002 [20] Phase III Données probantes de niveau II	Espagnols <u>Grades Child-Pugh</u> : - A : 70,5% - B : 29,5% <u>Stades Okuda</u> : - I : 65% - II : 35%	A) TACE (doxorubicine) B) TAE C) Conservateur	Total : 112 A : 40 B : 37 C : 35	RO à 6 mois ¹ (n=102) - A vs C : 14 vs 0 pts; p = 0,004 - B vs C : 16 vs 0 pts; p = 0,001	<u>Suivi médian</u> : A : 21,2 mois; B : 21,7 mois et C : 14,5 mois A vs C <u>Moyenne</u> : 28,7 vs 17,9 mois; p = 0,009 <u>Taux cumulatifs</u> : - 1 an : 82% vs 63% - 2 ans : 63% vs 27% - 3 ans : 29% vs 17% <u>Risque de mortalité</u> : HR = 0,47 (IC 95% : 0,25-0,91); p = 0,025
Lo et coll. 2002 [21] Phase III Données probantes de niveau II	Chinois <u>Stades Okuda</u> : - I : 47% - II : 53%	A) TACE (cisplatine) B) Conservateur	Total : 80 A : 40 B : 40	À 3 mois ² - RC : 0% vs 0% - RO : 39% vs 6%; p = 0,014 - CM : 86% vs 50%	<u>Taux cumulatifs</u> : - 1 an : 57% vs 32% - 2 ans : 31% vs 11% - 3 ans : 26% vs 3% p = 0,002 <u>Risque de mortalité</u> : RR = 0,50 (IC 95% : 0,31-0,81); p = 0,005
Pelletier et coll. 1998 [33] Phase III Données probantes de niveau II	Européens <u>Grades Child-Pugh</u> : - A : 77% - B : 23% <u>Stades Okuda</u> : - I : 68% - II : 32%	A) TACE (cisplatine) + tamoxifène B) Tamoxifène	Total : 73 A : 37 B : 36	À ≤ 250 jours ² - RC : 0% vs 0% - RO : 24% vs 5,5% p = 0,046	<u>Suivi médian</u> : 698 jours (22,9 mois) <u>Taux cumulatifs</u> : - 1 an : 51% vs 55% - 2 ans : 24% vs 26% p = 0,77 <u>Risque de mortalité</u> : RR = 0,92 (IC 95% : 0,55-1,56)
GETCH 1995 [34] Phase III Données probantes de niveau II	Européens et Canadiens <u>Grade Child-Pugh</u> : - A : 100% <u>Stades Okuda</u> : - I : 90% - II : 10%	A) TACE (cisplatine) B) Conservateur	Total : 96 A : 50 B : 46	À 2 mois ³ - RO : 53% vs 13% - CM : 91% vs 50% p = 0,001	<u>Taux cumulatifs</u> : - 8 mois : 70% vs 50% - 1 an : 62% vs 43,5% - 2 ans : 37,8% vs 26% B vs A <u>Risque de mortalité</u> : RR = 1,4 (IC 95% : 0,9-2,2); p = 0,13

Étude	Population	Traitement	n	Réponse tumorale (A vs B)	Survie globale ^{&} (A vs B)
Pelletier et coll. 1990 [35] Phase III Données probantes de niveau II	Français <u>Stades Okuda</u> : - I : 26,2% - II : 52,4% - III : 21,4%	A) TACE (doxorubicine) B) Conservateur	Total : 42 A : 21 B : 21	A vs B ⁴ (nd): - RC : 19% vs 0% - RO : 33% vs 0% p = nd	<u>Suivi médian</u> : >1 an <u>Taux cumulatifs</u> : - 6 mois : 33% vs 52% - 1 an : 24% vs 31% p = ns
Étude prospective non randomisée					
Yuen et coll. 2003 [36] Phase II comparative non-randomisée Données probantes de niveau III	Chinois <u>Grades Child-Pugh</u> : - A : 79% - B : 21% <u>Stades Okuda</u> : - I : 67% - II : 33%	A) TACE (cisplatine) B) Conservateur	Total : 96 A : 80 B : 16	A seulement ¹ (nd): - RC : 2,7% - RO : 17% - CM : 76%	<u>Médiane</u> : 31,2 vs 14,1 mois; p = 0,0126 <u>Taux cumulatifs</u> : - 6 mois : 98,3% vs 62,5% - 1 an : 86,3% vs 62,5% - 2 ans : 78,8% vs 50% - 3 ans : 57,5% vs 50% - 4 ans : 51,3% vs 50%
Études rétrospectives					
Huang et coll. 2006 [41] Données probantes de niveau IV	Taiwanais <u>Grades Child-Pugh</u> : - A : 75% - B : 25% <u>Stades CLIP</u> : - 2 : 39% - 3-5 : 61% Tumeurs > 10 cm	A) TACE (doxorubicine) B) Conservateur	Total : 57 A : 31 B : 26	Aucune donnée	<u>Médiane</u> : 9,1 vs 2,1 mois; p < 0,0001 <u>Taux cumulatifs</u> : - 1 an : 41,9% vs 7,7% - 2 ans : 22,6% vs 7,7% - 3 ans : 12,9% vs 0% - 4 ans : 9,6% vs 0% - 5 ans : 6,5% vs 0%
Bronowicki et coll. 1996 [37] Données probantes de niveau IV	Français <u>Grade Child-Pugh</u> : - A : 100% <u>Stade Okuda</u> : - I : 100%	A) Résection B) Greffe C) TACE (doxorubicine, cisplatine ou épirubicine) D) Conservateur	Total : 122 A : 30 B : 17 C : 42 D : 33	Aucune donnée	C vs D <u>Taux cumulatifs</u> : - 3 ans : 54% vs 11% - 5 ans : 47% vs 0% A, B et C vs D : p < 0,0001
Stephanini et coll. 1995 [39] Données probantes de niveau IV	Italiens <u>Grades Child-Pugh</u> : - A : 42,1% - B : 46,3% - C : 11,6% <u>Stades Okuda</u> : - I : 39% - II : 52,6% - III : 8,4%	A) TACE (doxorubicine) B) TAC C) Conservateur	Total : 164 A : 69 B : 31 C : 64	Aucune donnée	A vs C <u>Taux cumulatifs</u> : - 6 mois : 86% vs 27% - 1 an : 73% vs 16% - 2 ans : 44% vs 8% - 3 ans : 36% vs 3% - 4 ans : 20% vs 0% p < 0,001

Étude	Population	Traitement	n	Réponse tumorale (A vs B)	Survie globale ⁸ (A vs B)
Bronowicki et coll. 1994 [38]	Français	A) TACE (doxorubicine,	Total : 254	Aucune donnée	<u>Taux cumulatifs</u> :
Type cas témoins appariés	<u>Grades Child-Pugh</u> :	cisplatine ou	A : 127		- 1 an : 64% vs 18%
Données probantes de niveau IV	- A : 56,8%	épirubicine)	B : 127		- 2 ans : 38% vs 6%
	- B : 29,5%	B) Conservateur			- 3 ans : 27% vs 5%
	- C : 14,2%				- 4 ans : 27% vs nd
	<u>Stades Okuda</u> :				p < 0,0001
	- I : 36,8%				
	- II : 48%				
	- III : 13,4%				
Vetter et coll. 1991 [40]	Français	A) TACE (doxorubicine)	Total : 60	Aucune donnée	<u>Taux cumulatifs</u> :
Type cas témoins appariés	<u>Grades Child-Pugh</u> :	B) Conservateur	A : 30		- 1 an : 59% vs 0%
Données probantes de niveau IV	- A : 48,3%		B : 30		- 2 ans : 30% vs 0%
	- B : 41,7%				p < 0,001
	- C : 10%				
	<u>Stades Okuda</u> :				
	- I : 26,6%				
	- II : 46,6%				
	- III : 26,6%				

⁸ Valeurs p du test log-rank, à l'exception de celle de l'estimation du risque.

¹ Réponses selon les critères de l'OMS.

² Réponse partielle définie comme une réduction > 50 % de taille tumorale.

³ Réponse partielle définie comme une réduction > 25 % de la taille du plus grand diamètre.

⁴ Réponses selon la réduction de la taille tumorale et la concentration sérique de l'AFP; réponse partielle définie comme une diminution > 50 % de la mesure.

CM : contrôle de la maladie; HR : *hazard ratio*; IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients; nd : non disponible; ns : statistiquement non significatif; RO : réponse objective; RR : risque relatif;

TAE : embolisation seule; TAC : chimiothérapie transartérielle; TACE : chemoembolisation; vs : *versus*.

Données sur fond gris : résultats significativement différents entre les groupes.

4.1.1.2 Études comparant la TAE à l'absence de traitement

4.1.1.2.1 Études prospectives

En 2002, **Llovet et coll.** ont publié les résultats d'une étude de phase III comparant l'efficacité et l'innocuité de la TAE ou de la TACE à l'absence de traitement chez des patients atteints d'un CHC non résécable (données probantes de niveau II) [20]. Cette étude a été décrite plus haut à la section 4.1.1.1. et les résultats sont repris dans le tableau 2, à la fin de cette sous-section.

En 1998, **Bruix et coll.** ont rapporté les résultats d'une étude de phase III unicentrique espagnole comparant l'efficacité et l'innocuité de la TAE à l'absence de traitement chez des patients atteints d'un CHC (données probantes de niveau II) [43]. Les objectifs étaient d'évaluer la survie globale, la cinétique de progression tumorale, le maintien de la condition physique et l'apparition de complications associées au cancer.

Les patients devaient être atteints d'un CHC non traité antérieurement et être âgés de 75 ans ou moins. La randomisation a été effectuée par stratification selon le nombre de nodules tumoraux (uninodulaire ou multinodulaire), le stade Okuda (I ou II) et le statut de performance (0-1 ou 2). Lors de la TAE, des cubes de gélatine étaient injectés jusqu'à l'obtention d'une occlusion artérielle complète. Pour les patients présentant une maladie unilobaire, l'occlusion distale avec des cubes de gélatine était combinée à une occlusion proximale à l'aide d'une microspire en acier (*steel coil*). Lorsqu'un patient ayant initialement obtenu une réponse tumorale présentait de nouveaux nodules ou une revascularisation de la tumeur au moment du suivi, la répétition du traitement de TAE était considérée. Le groupe témoin recevait un traitement conservateur. La réponse tumorale a été évaluée par TDM au cours du premier mois suivant le traitement selon les critères de l'OMS.

De janvier 1992 à avril 1994, 80 patients ont été recrutés et aléatoirement répartis entre les groupes TAE (n = 40) et témoin (n = 40). La distribution des patients selon les grades Child-Pugh A et B était de 82,5 % et 17,5 %, et celle selon les stades Okuda I et II, de 67,5 % et 32,5 %. Les groupes étaient homogènes quant aux caractéristiques considérées. Quatorze patients ont reçu une seule TAE et les 16 autres ont reçu en moyenne 2,2 séances. Une occlusion complète a été obtenue chez 38 patients lors de la TAE. Une microspire en acier a été placée chez 18 des 24 patients présentant une maladie unilobaire.

Le suivi moyen a été de 23 mois pour le groupe TAE et de 24 mois pour le groupe témoin. Les taux de survie globale à 2 ans et 4 ans ont été de 49 % et 13 % pour le groupe TAE et de 50 % et 27 % pour le groupe témoin (p = 0,72). Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes quant à la survie spécifique au cancer à 2 ans (56 % contre 50 %; p = 0,86). Des analyses de sous-groupes selon le grade Child-Pugh, le stade Okuda ou le statut de performance n'ont révélé aucune différence de survie globale entre les groupes. La survie globale à 2 ans des patients ayant obtenu une réponse au traitement a été de 58 % pour le groupe TAE et de 50 % pour le groupe témoin (p = 0,8). Le maintien du statut de performance (p = 0,005) et la faible concentration sérique de bilirubine (p = 0,05) ont été associés à une meilleure survie globale à l'analyse unifactorielle. Parmi les patients du groupe TAE, une réponse partielle a été constatée chez 22 patients (55 %), une stabilisation de la maladie chez 14 patients (35 %) et une maladie en progression chez 4 patients (10 %). Après 1 an de suivi, la probabilité de connaître une progression tumorale a été significativement moins élevée pour le groupe TAE que pour le groupe témoin (57 % contre 77 %, p < 0,005).

L'effet indésirable le plus fréquent a été le syndrome postembolisation (fièvre, douleurs abdominales et nausées), observé chez 34 patients (83 %). Le traitement n'a été à l'origine d'aucun décès. Plusieurs analyses ont été réalisées afin de déterminer si le traitement de TAE influe sur la progression de la

maladie ou sur la prévalence de certaines complications et de certains effets indésirables. Aucune différence entre les groupes n'a été observée en regard de la probabilité à 2 ans de présenter les effets indésirables suivants : de l'ascite (51 % contre 61 %; $p = 0,79$), des douleurs abdominales (43 % contre 53 %; $p = 0,53$), le syndrome constitutionnel (31 % contre 50 %; $p = 0,22$), une thrombose de la veine porte (30 % contre 19 %; $p = 0,24$), des métastases extrahépatiques (23 % contre 16 %; $p = 0,92$), des saignements variciels (22 % contre 14 %; $p = 0,86$), des encéphalopathies (16 % contre 15 %; $p = 0,71$) et des infections bactériennes (6 % contre 32 %; $p = 0,19$). De même, le traitement de TAE n'a pas influé sur la probabilité à 2 ans de maintenir le statut de performance de base (46 % contre 30 %; $p = 0,08$) et le besoin d'hospitalisation (23 % contre 24 %; $p = 0,85$).

4.1.1.2.2 Sommaire des études sur la TAE

Tableau 2. Sommaire des études comparant la TAE à l'absence de traitement

Étude	Population	Traitement	n	Réponse tumorale ^{&}	Survie globale [§]
Llovet et coll. 2002 [20] Phase III Données probantes de niveau II	Espagnols <u>Grades Child-Pugh</u> : - A : 70,5% - B : 29,5% <u>Stades Okuda</u> : - I : 65% - II : 35%	A) TACE (doxorubicine) B) TAE C) Conservateur	Total : 112 A : 40 B : 37 C : 35	RO à 6 mois [‡] (n=102) - A vs C : 14 vs 0 pts; p = 0,004 - B vs C : 16 vs 0 pts; p = 0,001	<u>Suivi médian</u> : A : 21,2 mois; B : 21,7 mois et C : 14,5 mois B vs C <u>Moyenne</u> : 25,3 vs 14,1 mois; p = ns <u>Taux cumulatifs</u> : - 1 an : 75% vs 63% - 2 ans : 50% vs 27% - 3 ans : 29% vs 17% <u>Risque de mortalité</u> : HR = 0,57 (IC 95% : 0,31-1,04); p = 0,07
Bruix et coll. 1998 [43] Phase III Données probantes de niveau II	Espagnols <u>Grades Child-Pugh</u> : - A : 82,5% - B : 17,5% <u>Stades Okuda</u> : - I : 67,5% - II : 32,5%	A) TAE B) Conservateur	Total : 80 A : 40 B : 40	A - RC : 0% - RO : 55% - CM : 90% A vs B (à 1 an) - MP : 57% vs 77%; p < 0,005	<u>Suivi médian</u> : A : 23 mois et B : 24 mois A vs B <u>Taux cumulatifs</u> : - 2 ans : 49% vs 50% - 4 ans : 13 % vs 27% p = 0,72

[&] Réponses selon les critères de l'OMS.

[§] Valeurs p du test log-rank, à l'exception de celle de l'estimation du risque.

CM : contrôle de la maladie; HR : *hazard ratio*; IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients; ns : statistiquement non significatif; MP : maladie en progression; RC : réponse complète; RO : réponse objective; TAE : embolisation seule; TACE : chimioembolisation; vs : *versus*.

Données sur fond gris : résultats significativement différents entre les groupes.

4.1.1.3 Études comparant la TACE à la TAE

4.1.1.3.1 Études prospectives

En 1994, **Chang et coll.** ont publiée les résultats d'une étude de phase III unicentrique taiwanaise comparant l'efficacité et l'innocuité de la TACE à celles de la TAE chez des patients atteints d'un CHC non résécable (données probantes de niveau II) [44].

Du cisplatine (50 mg) était utilisé pour le traitement de TACE, et du Lipiodol^{MD} et des particules de gélatine Gelfoam^{MD}, pour les traitements de TACE et de TAE. Le traitement était répété tous les 2 à 3 mois jusqu'à la disparition de la tumeur, la contre-indication du traitement ou le décès. La réponse au traitement a été évaluée par TDM et/ou artériographie. Une rétention du Lipiodol^{MD} par la tumeur supérieure à 50 % était considérée comme une réponse tumorale, alors qu'une rétention inférieure à 50 % était considérée comme une stabilisation ou une progression de la maladie.

De mai 1991 à juillet 1993, 46 patients ont été recrutés et aléatoirement répartis entre les groupes TACE (n = 22) et TAE (n = 24). La distribution des patients selon les grades Child-Pugh A et B était de 65 % et 35 % respectivement. Le nombre moyen de séances de traitement a été de 2,8 pour le groupe TACE et de 3 pour le groupe TAE. Les caractéristiques considérées étaient similaires entre les groupes.

La survie globale n'a pas été significativement différente entre les groupes ($p > 0,05$). Les taux de survie globale à 1 an et 2 ans ont été de 52,5 % et 26,2 % pour le groupe TACE et de 72,5 % et 39,5 % pour le groupe TAE respectivement. Une réponse tumorale a été observée chez 15 patients (68 %) du groupe TACE et chez 16 patients (67 %) du groupe TAE ($p > 0,05$). Une analyse de sous-groupes incluant seulement les patients ayant obtenu une réponse au traitement n'a révélé aucune différence de survie globale ($p > 0,05$). De même, aucune différence de survie globale n'a été observée lorsque les patients atteints d'un CHC uninodulaire ou multinodulaire étaient considérés. Les traitements n'ont pas influé sur les changements de valeurs observés pour les paramètres de fonctions hépatique et rénale ($p > 0,05$).

L'incidence de vomissement après le traitement a été de 75,4 % pour le groupe TACE et de 9,6 % pour le groupe TAE ($p < 0,05$). Des complications reliées à la TACE sont survenues chez 2 patients, soit un cas d'ulcère gastrique et un cas de saignements variciels. Une cholécystite aiguë sans calcul a été reliée au traitement de TAE.

En 1992, **Kawai et coll.** ont publié les résultats d'une étude de phase III réalisée dans 125 centres japonais comparant l'efficacité et l'innocuité de la TACE à celles de la TAE chez des patients atteints d'un CHC (données probantes de niveau I) [45].

Les patients devaient présenter un statut de performance de Karnofsky de 0 à 2, un stade clinique *Liver Cancer Study Group of Japan (LCSGJ)* de I ou II, être âgés de plus de 14 ans et n'avoir reçu aucun traitement contre le CHC au préalable. De la doxorubicine était utilisée pour le traitement de TACE, et du Lipiodol^{MD} et des particules de gélatine, pour les traitements de TACE et de TAE. La réponse a été évaluée au moins 4 semaines après celui-ci en mesurant la taille de la tumeur, la concentration sérique de l'AFP et l'accumulation de Lipiodol^{MD} dans le nodule tumoral. Les analyses ont été faites en intention de traiter et *per protocole*. Les différences entre ces deux types d'analyse étant minimes, les auteurs ont choisi de rapporter seulement les résultats de l'analyse *per protocole*.

D'août 1988 à septembre 1989, 289 patients ont été recrutés et répartis aléatoirement entre les groupes TACE (n = 148) et TAE (n = 141). La distribution des patients selon les grades Child-Pugh A, B et C était de 75,5 %, 21 % et 3,5 %, et celle selon les stades TNM du LCSGJ I, II et III de 65 %, 30,9 % et 4,1 % respectivement. Les groupes étaient similaires en regard des caractéristiques considérées. Vingt-neuf

(29) patients ont été retirés de l'analyse *per protocole* : 2 patients ont été considérés comme non admissibles, une déviation au protocole est survenue chez 23 patients et 4 patients sont décédés durant les 4 semaines suivant le traitement. Au total, 189 patients ont reçu un traitement additionnel après au moins 4 semaines suivant le premier traitement : 107 patients ont reçu des traitements de TACE de façon répétée¹¹, 56 ont bénéficié d'une résection et 26 ont reçu un traitement autre. La fréquence des traitements supplémentaires n'a pas différé entre les groupes.

Les taux de survie globale à 1 an, 2 ans et 3 ans ont été de 65,1 %, 42,4 % et 34,9 % pour le groupe TACE et de 74,4 %, 51,3 % et 33,6 % pour le groupe TAE (p = 0,209). Une réponse en ce qui a trait à la diminution de la taille tumorale (> 50 % de réduction) a été observée chez 26,8 % des patients du groupe TACE et chez 27,5 % de ceux du groupe TAE (valeur p non significative). La diminution de la concentration sérique de l'AFP n'a pas été différente entre les groupes. Cependant, lorsque les patients ont été répartis dans trois classes selon leur concentration sérique initiale de l'AFP (> 10 ng/ml, > 20 ng/ml et > 100 ng/ml), une diminution significativement plus importante des niveaux de l'AFP a été observée dans le groupe TACE pour les classes > 10 ng/ml (66 % contre 49 %; p = 0,0378) et > 20 ng/ml (69 % contre 51,6 %; p = 0,0461). La réponse tumorale telle que mesurée par l'accumulation de Lipiodol^{MD} par le nodule tumoral (> 50 % du nodule) a été de 73 % pour le groupe TACE et de 71 % pour le groupe TAE (valeur p non significative).

La TACE et la TAE ont été à l'origine des effets indésirables suivants : la fièvre (80,6 % contre 80 %), les douleurs abdominales (64,9 % contre 64,3 %), la diminution des plaquettes sanguines selon les critères de l'OMS (14,2 % contre 19,1 %), la diminution des concentrations sanguines de l'hémoglobine selon les critères de l'OMS (22,4 % contre 9,6 %; p = 0,002) et la diminution du décompte des leucocytes (25,4 % contre 17,4 %). Les changements post-traitements des concentrations de l'AST, de l'ALT, de la lactate déshydrogénase, de la bilirubine et de l'albumine n'ont pas été différents entre les groupes.

4.1.1.3.2 Étude rétrospective

En 2012, **Morse et coll.** ont publié une étude rétrospective, réalisée dans deux centres hospitaliers voisins de la Caroline du Nord (données probantes de niveau IV) [46]. Au total, 77 patients ont été traités avec une TACE et 47 avec une TAE. La plupart des patients avaient une bonne fonction hépatique (Child-Pugh A : 71 %) et un stade CLIP précoce (CLIP 1-2 : 75 %). De la doxorubicine et de la mitomycine ont été utilisées pour la TACE, et les embolisations ont été réalisées avec des particules de PVA. Des déséquilibres entre les groupes ont été observés quant à plusieurs caractéristiques de base, avantageant parfois un groupe, parfois l'autre, selon les caractéristiques.

La survie médiane sans progression a été de 5,1 mois pour le groupe TACE et de 3,2 mois pour le groupe TAE. Le délai médian jusqu'à la progression de la maladie a été de 7,4 mois pour le groupe TACE et de 5,9 mois pour le groupe TAE. La survie globale médiane a été de 9,8 mois pour le groupe TACE et de 13 mois pour le groupe TAE.

¹¹ Les auteurs indiquent précisément que des traitements de TACE supplémentaires ont été donnés, mais il n'est pas clair s'ils veulent plutôt dire que le traitement respectif, TACE ou TAE, a été donné.

4.1.1.3.3 Sommaire des études comparant la TACE à la TAE

Tableau 3. Sommaire des études comparant la TACE à la TAE

Étude	Population	Traitement	n	Réponse tumorale (A vs B)	Survie globale ^{&} (A vs B)
Études prospectives					
Chang et coll. 1994 [44] Phase III Données probantes de niveau II	Taiwanais <u>Grades Child-Pugh</u> : - A : 65% - B : 35%	A) TACE (cisplatine) B) TAE	Total : 46 A : 22 B : 24	68% vs 67% ¹ ; p > 0,05	<u>Taux cumulatifs</u> : - 1 an : 52,5% vs 72,5% - 2 ans : 26,2% vs 39,5% p > 0,05
Kawai et coll. 1992 [45] Phase III Données probantes de niveau I	Japonais <u>Grades Child-Pugh</u> : - A : 75,5% - B : 21% - C : 3,5% <u>Stades LCSGJ</u> : - I : 65% - II : 30,9% - III : 4,1%	A) TACE (doxorubicine) B) TAE	Total : 289 A : 148 B : 141	À ≥4 semaines ² 26,8% vs 27,5%; p = ns	<u>Taux cumulatifs</u> : - 1 an : 65,1% vs 74,4% - 2 ans : 42,4% vs 51,3% - 3 ans : 34,9% vs 33,6% p = 0,209
Étude rétrospective					
Morse et coll. 2012 [46] Données probantes de niveau IV	Américains <u>Grades Child-Pugh</u> : - A : 71% - B : 24% - C : 5% <u>Stades CLIP</u> : - 1-2 : 75% - 3-5 : 25%	A) TACE (doxorubicine + mitomycine) B) TAE	Total : 124 A : 77 B : 47	<u>Risque de progression ou de mortalité</u> : HR = 0,33 (IC 95% : 0,18-0,61); p = 0,0004 <u>Risque de progression</u> : HR = 0,29 (IC 95% : 0,14-0,62); p = 0,001	<u>Médiane</u> : 9,8 vs 13 mois <u>Risque de mortalité</u> : HR = 1,01 (IC 95% : 0,45-2,27); p = 0,98

[&] Valeurs p du test log-rank, à l'exception de celle de l'estimation du risque.

¹ Réponse définie comme une imprégnation de lipiodol de > 50 % du volume de la tumeur.

² Réponse définie comme une réduction de la taille de la tumeur > 50 %.

CM : contrôle de la maladie; HR : *hazard ratio*; IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients; ns : statistiquement non significatif; TAE : embolisation seule; TACE : chemoembolisation; vs : *versus*.

Données sur fond gris : résultats significativement différents entre les groupes.

4.1.1.4 Méta-analyses sur la TACE et la TAE

4.1.1.4.1 Méta-analyses

En 2011, **Oliveri et coll.** ont publié une méta-analyse de la *Cochrane Collaboration* dont le principal objectif était de déterminer l'effet de la TACE ou de la TAE sur la survie globale chez des patients atteints d'un CHC non résécable (données probantes de niveau I) [27]. Les études randomisées comparant la TACE ou la TAE à l'absence de traitement ou à un traitement sous-optimal ont été incluses, de même que les études combinant une co-intervention à la TACE ou à la TAE, à la condition que le groupe témoin ait également reçu cette même intervention.

La méta-analyse évaluant l'effet de la TACE ou de la TAE sur la survie globale n'a démontré qu'une tendance statistique à l'avantage de ces traitements (HR = 0,81 [IC 95 % : 0,64-1,02]; $p = 0,067$; $I^2 = 30\%$; 8 études [20, 21, 32-35, 43, 87]). De même, aucun bénéfice de survie globale n'a été démontré spécifiquement pour la TACE (HR = 0,79 [IC 95 % : 0,58-1,06]; $p = 0,11$; $I^2 = 46\%$; 5 études [20, 32-35]), ni pour la TAE (HR = 0,94 [IC 95 % : 0,62-1,42]; $p = 0,76$; $I^2 = 0\%$; 3 études [20, 43, 87]). Une analyse de sous-groupes évaluant l'effet sur la survie globale de la TACE ou de la TAE et excluant les études offrant une co-intervention (tamoxifène ou thérapies ablatives percutanées) n'a pas démontré d'avantage pour l'un ou l'autre des traitements (HR = 0,75 [IC 95 % : 0,53-1,07]; $p = 0,12$; $I^2 = 52\%$; 5 études [20, 21, 34, 35, 43]). Il est à noter que les valeurs d'hétérogénéité (I^2) de plusieurs de ces analyses étaient modérées (25-50 %) ou fortes ($> 50\%$). Les auteurs ont conclu qu'il n'y avait pas d'évidence scientifique ferme appuyant ou réfutant l'utilisation de la TACE ou de la TAE pour le traitement de patients atteints d'un CHC non résécable.

En 2007, **Marelli et coll.** ont publié les résultats d'une méta-analyse visant à évaluer l'effet de la TACE, de la TAE ou de la TAC (chimiothérapie transartérielle) sur la survie globale chez des patients atteints d'un CHC (données probantes de niveau I) [47]. Les études randomisées comparant l'efficacité de la TACE, de la TAE ou de la TAC à un traitement conservateur ou sous-optimal ont été retenues. Les études comparant la TACE à la TAE ont également été retenues. Les analyses ont été faites selon les modèles à effets aléatoires et à effets fixes, mais seules les données selon le modèle à effets fixes étaient disponibles pour toutes les analyses. Pour cette raison, ce sont les données du modèle à effets fixes qui sont présentées ici.

La méta-analyse évaluant l'effet de la TACE, de la TAE et de la TAC sur la survie globale a démontré un avantage statistiquement significatif en faveur de ces traitements (rapport de cotes [RC] = 0,705 [IC 95 % : 0,499-0,994]; 9 études [20, 21, 33-35, 43, 88-90]). Lorsque les études dans lesquelles un traitement sous-optimal était donné ont été exclues, une tendance statistique de meilleure survie globale à l'avantage de la TACE, de la TAE et de la TAC a été démontrée (RC = 0,674 [IC 95 % : 0,445-1,021]; 6 études [20, 21, 34, 35, 43, 89]). De même, une tendance statistique de meilleure survie globale a été démontrée spécifiquement pour la TACE (RC = 0,619 [IC 95 % : 0,377-1,016]; 5 études [20, 21, 33-35]); la TAE n'a eu aucun effet (RC = 0,746 [IC 95 % : 0,430-1,296]; 3 études [20, 43, 88]). Aucune différence de survie globale n'a été observée entre la TACE et la TAE (RC = 1,384 [IC 95 % : 0,94-2,04]; $p = 0,1$; hétérogénéité : $p = 0,052$; 3 études [20, 44, 45]).

En 2003, **Llovet et coll.** ont publié les résultats d'une méta-analyse visant à déterminer l'effet de la TACE ou de la TAE sur la survie globale chez des patients atteints d'un CHC (données probantes de niveau I) [30]. Les études randomisées comparant la TACE ou la TAE à un traitement conservateur ou sous-optimal et rapportant des données de survie globale à 1 an ou 2 ans ont été incluses.

Une amélioration statistiquement significative de la survie globale à 2 ans a été démontrée en faveur de la TACE ou de la TAE (RC = 0,53 [IC 95 % : 0,32-0,89]; $p = 0,017$; χ^2 , $p = 0,14$; 6 études [20, 21, 33, 34, 43, 88]). Quant à la survie globale à 1 an, une tendance statistique à l'avantage de la TACE ou de la TAE a été rapportée (RC = 0,64 [IC 95 % : 0,41-1,01]; $p = 0,051$; 7 études [20, 21, 33-35, 43, 88]). Lorsque les études donnant un traitement sous-optimal ont été exclues, un avantage de survie globale statistiquement significatif a été démontré en faveur de la TACE ou de la TAE (RC = 0,46 [IC 95 % : 0,23-0,89]; $p = 0,022$; 4 études [20, 21, 34, 43]). Une analyse de sensibilité a révélé un bénéfice statistiquement significatif de la survie globale spécifiquement pour la TACE (RC = 0,42 [0,20-0,88]; $p = 0,021$; 4 études [20, 21, 33, 34]). L'évaluation de l'effet spécifique de la TAE n'a montré aucun avantage de survie globale (RC = 0,59 [IC 95 % : 0,29-1,20]; $p = 0,14$; 3 études [20, 43, 88]).

4.1.1.4.2 Sommaire des méta-analyses sur la TACE et la TAE

Tableau 4. Sommaire des méta-analyses évaluant la survie globale de la TACE et de la TAE

Méta-analyse	Traitement	Nombre d'études (n)	Hétérogénéité	Estimation du risque de mortalité
Oliveri et coll. 2011 [27] Données probantes de niveau I	TACE ou TAE vs traitement conservateur ou sous-optimal	8 (648)	$I^2 = 31\%$	HR = 0,81 (IC 95% : 0,64-1,02); p = 0,067
	TACE vs traitement conservateur ou sous-optimal	5 (489)	$I^2 = 46\%$	HR = 0,79 (IC 95% : 0,58-1,06); p = 0,11
	TAE vs traitement conservateur ou sous-optimal	3 (194)	$I^2 = 0\%$	HR = 0,94 (IC 95% : 0,62-1,42); p = 0,76
	TACE ou TAE vs traitement conservateur	5 (410)	$I^2 = 52\%$	HR = 0,75 (IC 95% : 0,53-1,07); p = 0,12
Marelli et coll. 2007 [47] Données probantes de niveau I	TACE ou TAE ou TAC vs traitement conservateur ou sous-optimal	9 (632)	$\chi^2 = 0,69$	RC = 0,705 (IC 95% : 0,499-0,994); p = 0,0026
	TACE ou TAE ou TAC vs traitement conservateur	6 (460)	nd	RC = 0,674 (IC 95% : 0,445-1,021)
	TACE vs traitement conservateur ou sous-optimal	5 (366)	nd	RC = 0,619 (IC 95% : 0,377-1,016)
	TAE vs traitement conservateur ou sous-optimal	3 (215)	nd	RC = 0,746 (IC 95% : 0,430-1,296)
	TACE vs TAE	3 (447)	$\chi^2 = 0,051$	RC = 1,384 (IC 95% : 0,94-2,04); p = 0,1
Llovet et coll. 2003 [30] Données probantes de niveau I	TACE ou TAE vs traitement conservateur ou sous-optimal	6 (503)	$\chi^2 = 0,14$	À 2 ans RC = 0,53 (IC 95% : 0,32-,89); p = 0,017
	TACE ou TAE vs traitement conservateur ou sous-optimal	7 (545)	nd	À 1 an RC = 0,64 (IC 95% : 0,41-1,01); p = 0,052
	TACE ou TAE vs traitement conservateur	4 (367)	nd	RC = 0,46 (IC 95% : 0,23-0,89); p = 0,022
	TACE vs traitement conservateur ou sous-optimal	4 (323)	nd	RC = 0,42 (IC 95% : 0,20-0,88); p = 0,021
	TAE vs traitement conservateur ou sous-optimal	3 (215)	nd	RC = 0,59 (IC 95% : 0,29-1,20); p = 0,14

HR : *hazard ratio*; I^2 : test d'estimation de l'hétérogénéité (< 25 % : faible, 25-50 % : modérée, > 50 % : forte); IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients; nd : non disponible; RC : rapport de cotes (*odds ratio*); TAE : embolisation seule; TAC : chimiothérapie transartérielle; TACE : chimioembolisation; vs : *versus*; χ^2 : test d'estimation de l'hétérogénéité (p < 0,1 : forte).
Données sur fond gris : résultats significativement différents entre les groupes.

4.1.2. Comparaison de la DEB-TACE à la TACE conventionnelle

Dans cette sous-section, les traitements de DEB-TACE et de TACE conventionnelle consistaient à introduire, par l'artère hépatique, un cathéter en amont de la tumeur ciblée. Pour le traitement de DEB-TACE, une suspension de billes à élution de médicaments chargées d'un agent de chimiothérapie était injectée. Pour le traitement de TACE conventionnelle, une émulsion composée de Lipiodol^{MD} et d'agents de chimiothérapie était injectée, puis des particules solides étaient relâchées pour que l'artère soit oblitérée.

4.1.2.1 Études prospectives

En 2011, **Sacco et coll.** ont publié les résultats d'une étude de phase III unicentrique italienne comparant l'efficacité et l'innocuité de la DEB-TACE à celles de la TACE conventionnelle chez des patients atteints d'un CHC non-résécable (données probantes de niveau II) [49]. Les objectifs primaires étaient d'évaluer la sécurité, la toxicité hépatique péri-procédurale et la réponse au traitement à 1 mois. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer le nombre optimal de répétitions du traitement, le délai jusqu'à la récurrence (nouvelle lésion hépatique), le délai jusqu'à la récurrence locale (nouvelle lésion au site de la tumeur ciblée), le délai jusqu'à la progression radiologique (progression entraînant la cessation du traitement, en particulier la présence de métastases extrahépatiques ou d'envahissement macrovasculaire) et la survie globale.

Les patients devaient être âgés de plus de 18 ans, être atteint d'une cirrhose et d'un CHC non traité antérieurement, avoir un statut de performance de l'ECOG de 0 ou 1, un grade Child-Pugh A ou B, un diagnostic de CHC selon les critères de l'EASL, pas plus de 5 nodules tumoraux et une charge tumorale inférieure à 50 % du volume total du foie. Des particules DC Bead^{MD} (100-300 µm) chargées de doxorubicine (25-150 mg) étaient utilisées pour le traitement de DEB-TACE, et de la doxorubicine (50-75 mg) et des particules de gélatine rapée Spongostan^{MD}, pour le traitement de TACE conventionnelle. La réponse au traitement a été évaluée à 1 mois, puis tous les 3 mois, par TDM ou IRM selon les critères *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* modifiés (mRECIST). Le traitement était répété lorsque l'examen radiologique révélait une progression de la tumeur, une maladie stable ou une réponse partielle avec une masse résiduelle d'au moins 1 cm. Les complications étaient rapportées selon les critères de la *Society of Interventional Radiology*.

De janvier 2006 à mars 2009, 67 patients ont été recrutés et répartis aléatoirement entre les groupes DEB-TACE (n = 33) et TACE (n = 34). Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes, malgré le fait que la concentration sérique moyenne de l'AFP tendait à être plus élevée dans le groupe DEB-TACE (662 contre 67,5 ng/ml; p = 0,06). La distribution des patients selon les grades Child-Pugh A et B était de 81 % et 19 % et celle selon les stades de la *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) A et B, de 66 % et 34 %. La dose moyenne de doxorubicine administrée a été de 55,1 mg pour le groupe DEB-TACE et de 56,9 mg pour le groupe TACE. Le nombre moyen de séances de traitement a été de 1,1 pour le groupe DEB-TACE et de 1,4 pour le groupe TACE (p = 0,06).

Le suivi moyen a été de 26,4 mois pour le groupe DEB-TACE et de 27,2 mois pour le groupe TACE. Aucune différence de survie globale à 24 mois n'a été observée entre les groupes DEB-TACE et TACE (86,8 % contre 83,6 %; p = 0,96). Les taux de réponses complète et partielle ont été de 51,5 % et 48,5 % pour le groupe DEB-TACE et de 70,6 % et 29,4 % pour le groupe TACE (p = 0,1). Le délai médian jusqu'à la récurrence a été de 12,8 mois dans les deux groupes (p = 0,99). Le délai médian jusqu'à la récurrence locale a été de 8,9 mois pour le groupe DEB-TACE et de 12,8 mois pour le groupe TACE (p = 0,46). Le délai moyen jusqu'à la progression radiologique a été de 15,6 mois pour le groupe DEB-TACE et de 24,2 mois pour le groupe TACE (p = 0,46).

Deux patients (2,9 %) ont connu des complications périprocédurales majeures : un cas de cholécystite après un traitement de TACE conventionnelle, causé par une embolisation non ciblée, et un cas d'insuffisance hépatique après un traitement de DEB-TACE. Le syndrome postembolisation (fièvre, douleurs abdominales et nausées) a été observé chez 63,6 % des patients du groupe DEB-TACE et chez 55,9 % des patients du groupe TACE ($p = 0,51$). Comparativement aux valeurs initiales, les concentrations sériques de l'ALT ont été augmentées 24 heures après le traitement (161 contre 67 UI; $p = 0,0001$); cette augmentation a été significativement plus élevée dans le groupe TACE ($p = 0,007$). La concentration sérique de bilirubine a aussi été augmentée après le traitement (1,5 contre 1,1 mg/dl [25,7 contre 18,8 $\mu\text{mol/l}$]; $p = 0,003$), mais aucune différence n'a été observée entre les deux groupes. Les valeurs moyennes de concentration sérique de l'albumine ($p = 0,04$) et de l'activité de la prothrombine ($p = 0,04$), mesurées au moment où les patients quittaient l'hôpital, ont diminué dans les deux groupes par rapport aux valeurs initiales, et ce, dans des proportions similaires. Le score Child-Pugh a augmenté après le traitement chez 5 patients (15,1 %) du groupe DEB-TACE et chez 4 patients (11,8 %) du groupe TACE ($p = 0,71$).

En 2011, **van Malenstein et coll.** ont publié les résultats d'une étude de phase III unicentrique belge, réalisée à simple insu, comparant l'efficacité et l'innocuité de la DEB-TACE à celles de la TACE conventionnelle chez des patients atteints d'un CHC non-résécable (données probantes de niveau II) [48]. L'hypothèse posée était que la DEB-TACE effectuée avec des microsphères de polymère superabsorbant (*superabsorbent polymer [SAP] microspheres*) est plus sécuritaire que la TACE conventionnelle. Les objectifs consistaient à tester l'hypothèse selon laquelle la pharmacocinétique de la doxorubicine est meilleure avec la DEB-TACE qu'avec la TACE conventionnelle et que les effets indésirables s'en trouvent diminués.

Les patients devaient avoir été diagnostiqués selon les critères de l'EASL, être âgés de plus de 18 ans et présenter un grade Child-Pugh A ou B ainsi qu'un statut de performance de l'ECOG de 0 (les patients présentant un statut de performance de 1 ou 2 étaient admissibles si les pertes fonctionnelles n'étaient pas reliées au CHC). La dose de doxorubicine utilisée pour les deux traitements était ajustée en fonction de la surface corporelle et de la concentration sérique de bilirubine (< 1,5 mg/dl [$< 25,7 \mu\text{mol/l}$] : 75 mg/m²; 1,5-3 mg/dl [25,7-51,3 $\mu\text{mol/l}$] : 50 mg/m²; 3-5 mg/dl [51,3-85,5 $\mu\text{mol/l}$] : 25 mg/m²). Des particules SAP (50-100 μm) chargées de doxorubicine étaient utilisées pour la DEB-TACE et de la doxorubicine et des particules solides (non précisées), pour la TACE. Une obstruction complète de l'artère devait être obtenue pour les deux traitements; l'injection d'une quantité supplémentaire de particules embolisantes (EmboSphere^{MD}, 300-500 μm et 500-700 μm) était effectuée au besoin. Une évaluation préliminaire de l'efficacité des traitements a été réalisée en évaluant la réponse tumorale à 6 semaines par IRM, selon les critères RECIST, et en mesurant la concentration sérique de l'AFP. La toxicité a été évaluée selon les critères *Common Toxicity Criteria*.

De septembre 2006 à février 2009, 30 patients ont été recrutés et répartis aléatoirement entre les groupes DEB-TACE ($n = 16$) et TACE ($n = 14$). Les caractéristiques considérées étaient similaires dans les deux groupes à l'exception de l'âge moyen, qui était plus élevé dans le groupe DEB-TACE (67,3 contre 56,6 ans; $p = 0,02$). La distribution des grades Child-Pugh A et B était de 93 % et 7 % et celle des stades BCLC A, B et C, de 10 %, 63 % et 27 %. Une proportion de 43,3 % des patients avaient reçu un traitement antérieurement (résection, greffe, techniques ablatives). La dose moyenne de doxorubicine administrée a été similaire dans les groupes DEB et TACE (65 contre 68 mg/m²; $p = 0,56$).

La réponse à 6 semaines, déterminée par une imagerie, a été évaluée chez 25 patients (13 patients du groupe DEB-TACE et 12 du groupe TACE). Les taux de stabilisation et de progression de la maladie ont

été de 77 % et 23 % pour le groupe DEB-TACE et de 92 % et 8 % pour le groupe TACE ($p = 0,54$). La réponse à 6 semaines, déterminée par le dosage de l'AFP, a été évaluée chez 15 patients (9 patients du groupe DEB-TACE et 6 du groupe TACE). Une diminution statistiquement significative de l'AFP a été mesurée chez 89 % des patients du groupe DEB-TACE ($p = 0,021$). Dans le groupe TACE, une diminution non significative a été mesurée chez 67 % des patients. La concentration sérique de l'AFP a augmenté chez 1 patient du groupe DEB-TACE et chez 2 patients du groupe TACE.

Le profil pharmacocinétique a été analysé chez 29 patients. La C_{max} moyenne de doxorubicine a été moins élevée dans le groupe DEB-TACE que dans le groupe TACE (495,5 contre 1 928,1 ng/ml; $p < 0,001$). La dose cumulative a été moins élevée dans le groupe DEB-TACE (69,7 contre 165 ng/ml/min; $p < 0,001$). Les concentrations sériques moyennes de l'ALT ont été significativement moins élevées dans le groupe DEB-TACE que dans le groupe TACE pendant les 3 premiers jours suivant le traitement (jour 1 : 59,9 contre 128,2 UI/l, $p = 0,003$; jour 2 : 126,3 contre 553,4 UI/l, $p = 0,01$; jour 3 : 107,1 contre 355,6 UI/l, $p = 0,04$).

Sept patients de chaque groupe ont dû être hospitalisés pendant plus d'un jour. Les principaux effets indésirables observés dans les groupes DEB-TACE et TACE ont été le syndrome postembolisation (75 % contre 100 %), l'élévation de l'AST (19 % contre 86 %), l'élévation de l'ALT (31 % contre 79 %), l'alopécie (0 % contre 71 %), l'élévation de la bilirubine (25 % contre 57 %), la fatigue (19 % contre 36 %), la fièvre (6 % contre 36 %), la leucopénie (0 % contre 21 %), la neutropénie fébrile (0 % contre 21 %), la thrombocytopénie (0 % contre 21 %) et l'élévation de la phosphatase alcaline (0 % contre 21 %). Les patients du groupe DEB-TACE ont présenté moins de toxicités de grades 3 et 4 (25 % contre 57 %) et moins de toxicités de grade 4 (0 % contre 36 %; $p = 0,005$) que ceux du groupe TACE. Chez 2 des patients du groupe TACE présentant une leucopénie et chez 1 patient souffrant d'une encéphalopathie, une thrombose segmentaire s'est développée. Aucun des 5 patients du groupe DEB-TACE présentant une telle thrombose n'a présenté plus d'effets indésirables que les autres patients du même groupe. Un patient du groupe DEB-TACE a souffert d'une cholécystite et un autre, d'une bactériémie à streptocoques.

En 2010, **Lammer et coll.** ont publié les résultats de l'étude de phase II randomisée multicentrique européenne PRECISION V, réalisée à simple insu et comparant l'efficacité et l'innocuité de la DEB-TACE à celles de la TACE conventionnelle chez des patients atteints d'un CHC (données probantes de niveau I) [50]. L'objectif primaire était d'évaluer la réponse tumorale à 6 mois et l'incidence des effets indésirables sévères reliés aux traitements. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'incidence et la sévérité des effets indésirables ainsi que les fonctions hépatique et cardiaque. L'hypothèse posée était que le taux de réponse objective à 6 mois de la DEB-TACE est supérieur à celui de la TACE conventionnelle. Un design séquentiel à trois étapes a été utilisé¹².

Les patients devaient être âgés de plus de 18 ans, n'avoir aucun antécédent de chimiothérapie, de radiothérapie, de TAE ou de TACE et avoir reçu un diagnostic de CHC selon les critères de l'EASL, présenter un statut de performance de l'ECOG de 0 ou 1 et un grade Child-Pugh A ou B. Un design de randomisation par blocs de permutation a été utilisé, et une stratification selon les critères suivants a été imposée : grade Child-Pugh (A ou B), statut de performance de l'ECOG (0 ou 1), traitement antérieur par résection ou technique ablative (oui ou non) et organisation tumorale bilobaire (oui ou non). Des particules DC Bead^{MD} (300-500 μm et 500-700 μm) chargées de doxorubicine (150 mg) étaient utilisées

¹² Design établi selon l'estimation d'une réponse objective à 6 mois de 55 % avec la DEB-TACE et de 35 % avec la TACE conventionnelle, $n = 200$ et puissance de 81,3 %. Critères d'arrêt lors des analyses intérimaires indépendantes : $n_1 = 60$, seuil $p = 0,00015$; $n_2 = 40$, seuil $p = 0,00258$; $n_3 = 100$, seuil $p = 0,02396$.

pour la DEB-TACE, et de la doxorubicine (50-75 mg/m², jusqu'à un maximum de 150 mg, ajusté selon la concentration sérique de bilirubine) et un agent d'embolisation laissé au choix de l'investigateur (Gelfoam^{MD}, Embosphere^{MD}, Contour SE^{MC}, Bead Block^{MD} ou particules de PVA), pour la TACE conventionnelle. La réponse tumorale a été évaluée à 1, 3 et 6 mois par IRM, selon les critères de l'EASL. L'analyse primaire d'efficacité a été réalisée en intention de traiter modifiée (analyse incluant tous les patients randomisés ayant reçu au moins un traitement).

De novembre 2005 à juin 2007, 212 patients ont été recrutés et répartis aléatoirement entre les groupes DEB-TACE (n = 102) et TACE (TACE conventionnelle; n = 110). Neuf patients du groupe DEB-TACE et 2 patients du groupe TACE se sont retirés de l'étude avant le premier traitement et n'ont pas été inclus dans l'analyse en intention de traiter modifiée. La distribution des patients selon les grades Child-Pugh A et B était de 83 % et 17 %, celle selon les stades Okuda I et II, de 91 % et 9 %, et celle selon les stades BCLC A et B de 26 % et 74 %. Bien qu'aucune différence n'ait été relevée par les auteurs quant aux caractéristiques considérées, une plus grande proportion de patients présentait un stade Okuda de II dans le groupe DEB-TACE que dans le groupe TACE (15 % contre 5 %). Au total, 82 % des patients de chaque groupe ont reçu un deuxième traitement; 61 % du groupe DEB-TACE et 57 % du groupe TACE en ont reçu un troisième. La dose moyenne de doxorubicine administrée a été de 295 mg pour le groupe DEB-TACE et de 223 mg pour le groupe TACE.

Aucune donnée de survie globale n'a été présentée. Douze patients (4 du groupe DEB-TACE et 8 du groupe TACE) se sont retirés de l'étude avant le premier examen par imagerie. Les taux de réponse complète, de réponse partielle et de stabilisation de la maladie à 6 mois ont été de 26,9 %, 24,7 % et 11,8 % pour le groupe DEB-TACE et de 22,2 %, 21,3 % et 8,3 % pour le groupe TACE. Les taux de réponse objective ont été de 51,6 % pour le groupe DEB-TACE et de 43,5 % pour le groupe TACE; l'hypothèse de supériorité de la DEB-TACE à la TACE a été rejetée (p = 0,11). Un contrôle de la maladie a été observé chez 63,4 % des patients du groupe DEB-TACE et chez 51,9 % de ceux du groupe TACE (p = 0,11). Des analyses de sous-groupes planifiées incluant seulement les patients présentant une maladie plus avancée (Child-Pugh B, ECOG 1, traitement curatif antérieur [récidive] ou maladie bilobaire) ont montré qu'une proportion plus grande de patients du groupe DEB-TACE a obtenu une réponse objective (52,4 % contre 34,7 %; p = 0,038) et un contrôle de la maladie (63,5 % contre 44,4 %; p = 0,026). Les plus grandes différences en ce qui a trait au contrôle de la maladie entre les groupes DEB-TACE et TACE ont été observées dans les sous-groupes présentant un statut de performance de l'ECOG 1 et un grade Child-Pugh B (mêmes valeurs dans chaque sous-groupe : 63 % contre 32 %; valeurs p non disponibles).

Au total, 40 patients ont connu au moins un événement indésirable sévère relié au traitement (dans les 30 jours post-traitement), soit 19 (20,4 %) dans le groupe DEB-TACE et 21 (19,4 %) dans le groupe TACE (p = 0,86). La majorité des effets indésirables ont été d'intensité faible ou modérée, et la fréquence des événements sévères a été plus faible dans le groupe DEB-TACE (20,4 % contre 36,6 %). L'incidence d'alopécie a été moins élevée dans le groupe DEB-TACE (2,2 % contre 19,4 %). L'augmentation moyenne des valeurs de l'ALT à la suite des séances de traitement 1 (p = 0,001), 2 (p = 0,001) et 3 (p = 0,004) a été moins élevée dans le groupe DEB-TACE. La même observation a été notée pour l'augmentation moyenne des valeurs de l'AST à la suite des séances de traitement 1 (p = 0,001), 2 (p < 0,001) et 3 (p = 0,06). La fonction cardiaque, mesurée par la fraction d'éjection du ventricule gauche, a été maintenue dans le groupe DEB-TACE, alors qu'elle s'est détériorée dans le groupe TACE (+2,7 contre -1,5 points de pourcentage; p = 0,018). Le syndrome postembolisation a affecté une proportion similaire de patients dans les deux groupes (24,7 % contre 25,9 %). Les effets indésirables attribuables à l'effet systémique de la doxorubicine (alopécie, décoloration de la peau, mucosite et myélosuppression) ont touché moins de patients du groupe DEB-TACE (11,8 % contre 25,9 %; p = 0,012).

En 2011, **Vogl et coll.** ont publié les résultats d'analyses supplémentaires exploratoires d'innocuité de l'étude PRECISION V, qui mettait l'emphase sur les toxicités hépatiques, gastro-intestinales et cardiaques¹³ (données probantes de niveau II) [55]. Les auteurs ont rapporté qu'aucun agent d'embolisation n'avait été utilisé pour 27,8 % des patients du groupe TACE, ce qui n'avait pas été mentionné dans la publication originale [50].

Les principaux effets indésirables reliés à la DEB-TACE et à la TACE conventionnelle ont été des désordres gastro-intestinaux (53,8 % contre 38,9 %), le syndrome postembolisation (24,7 % contre 25,9 %), des douleurs abdominales (37,6 % contre 29,6 %), des nausées (23,7 % contre 20,4 %), la fièvre (21,5 % contre 30,6 %), des vomissements (14 % contre 13,9 %) et l'augmentation des concentrations sériques de l'ALT ou de l'AST (9,7 % contre 14,8 %). L'incidence d'au moins un des symptômes reliés au syndrome postembolisation a été de 72 % dans les deux groupes. L'incidence des toxicités de grade 4 a été la même dans les deux groupes (13 %), alors que celle de grade 3 a été plus élevée dans le groupe TACE (42,6 % contre 35,5 %).

La cardiotoxicité a été évaluée chez 56,7 % des patients. La diminution moyenne de la fraction d'éjection a été plus marquée dans le groupe TACE que dans le groupe DEB-TACE (différence de 4 points de pourcentage; $p = 0,018$). Les proportions de patients n'ayant connu aucune diminution, une diminution non substantielle ou une diminution substantielle (diminution > 10 % de la valeur initiale et sous la limite inférieure normale, une diminution > 20 % de la valeur initiale ou une valeur absolue ≤ 45 %) ont été de 36,6 %, 18,3 % et 0 % pour le groupe DEB-TACE et de 28,7 %, 24,1 % et 5,6 % pour le groupe TACE. Des complications cardiaques sont survenues chez 12 patients, soit 4 (4,3 %) du groupe DEB-TACE et 8 (7,4 %) du groupe TACE. Six événements ont été qualifiés de sérieux : dans le groupe DEB-TACE, 1 patient a développé une cardiomégalie et est décédé; dans le groupe TACE, 2 patients ont souffert d'insuffisance cardiaque et 3 ont connu différents problèmes coronariens (occlusion, sténose et syndrome).

4.1.2.2 Études rétrospectives

Quatre études rétrospectives ont comparé la DEB-TACE à la TACE conventionnelle (données probantes de niveau IV) [51-53, 91]. Ces études ont été réalisées en Corée [51, 91], en Allemagne [52] ou aux États-Unis [53]. La taille des échantillons variait entre 40 et 129 patients. Dans trois de ces études [51, 52, 91], au moins 85 % des patients étaient de grade Child-Pugh A, alors que dans l'étude de Dhanasekaran et coll., 31 % étaient de grade B et 23 % de grade C [53]. Toutes les études, à l'exception de celle de Song et coll. 2012 [91], incluaient une certaine proportion de patients de stade BCLC C (12 % à 28 %). Les traitements de DEB-TACE étaient réalisés soit avec des particules DC Bead^{MD} chargées de doxorubicine [51, 91] ou d'épirubicine [52] ou encore avec des particules LC Bead^{MC} chargées de doxorubicine [53]. Les agents de chimiothérapie utilisés pour la TACE étaient l'épirubicine [51, 91], la doxorubicine [51, 91], le cisplatine [52] ou un mélange de doxorubicine, de cisplatine et de mitomycine [53]. Les agents d'embolisation étaient constitués de gélatine [91], de PVA [52, 53, 91] ou n'étaient pas précisés [51]. Dans toutes les études, les caractéristiques des patients étaient équilibrées entre les groupes.

Dans les études de Song et coll. 2011 et 2012, les taux de réponse objective ont été significativement plus élevés dans le groupe DEB-TACE que dans le groupe TACE (82 % à 85 % contre 30 % à 49 %) [51, 91], alors que dans l'étude de Wiggermann et coll., le taux de réponse objective était de 23 % dans les deux groupes [52]. Un avantage statistiquement significatif de la survie globale a été démontré en faveur de la DEB-TACE [52, 53, 91]. Les taux de survie globale à 1 an ont varié de 58 % à 88 % dans les groupes DEB-

¹³ Il est à noter que certains effets indésirables sont rapportés à plus d'un endroit dans l'article avec des valeurs différentes.

TACE et de 31 % à 67 % dans les groupes TACE. Le seul effet indésirable ayant présenté une différence statistiquement significative entre les groupes a été l'élévation des concentrations sériques de l'AST à 48 heures, qui a été moins élevée dans le groupe DEB-TACE ($p = 0,010$) [91].

4.1.2.3 Méta-analyse

En 2013, **Gao et coll.** ont publié une méta-analyse comparant la réponse tumorale obtenue avec la DEB-TACE à celle obtenue avec la TACE conventionnelle (données probantes de niveau I) [54]. Les études comparatives prospectives et rétrospectives ont été incluses. Sept études ont été incluses, représentant un échantillon total de 693 patients. Aucune différence significative n'a été observée entre la DEB-TACE et la TACE conventionnelle en termes de réponse complète, de réponse partielle, de maladie stable, de maladie en progression, de contrôle de la maladie et de réponse objective (tableau 5).

Tableau 5. Sommaire des résultats de la méta-analyse de Gao et coll. [54]

Point d'aboutissement évalué	Nombre d'études	Hétérogénéité (I^2)	Rapport de cotes	valeur p
Réponse complète	5	4,5%	1,18 (IC 95% : 0,81-1,71)	$p = 0,394$
Réponse partielle	5	23,7%	1,37 (IC 95% : 0,94-1,99)	$p = 0,101$
Maladie stable	4	32,7%	0,88 (IC 95% : 0,51-1,51)	$p = 0,637$
Maladie en progression	3	5,9%	0,85 (IC 95% : 0,52-1,38)	$p = 0,512$
Contrôle de la maladie	3	0%	1,37 (IC 95% : 0,95-1,98)	$p = 0,089$
Réponse objective	3	0%	1,40 (IC 95% : 0,97-2,00)	$p = 0,070$

4.1.2.4 Sommaire des études sur la DEB-TACE

Tableau 6. Sommaire des études comparant la DEB-TACE et la TACE conventionnelle

Étude	Population	Traitement	n	Réponse tumorale (A vs B)	Survie globale [®] (A vs B)
Études prospectives					
Sacco et coll. 2011 [49] Phase III Données probantes de niveau II	Italiens <u>Grades Child-Pugh</u> : - A : 81% - B : 19% <u>Stades BCLC</u> : - A : 66% - B : 34%	A) DEB-TACE (DC Bead-doxorubicine) B) TACE conventionnelle (doxorubicine)	Total : 67 A : 33 B : 34	À 1 mois ¹ - RC : 51,5% vs 70,6% - RO : 100% vs 100% p = 0,1	Suivi médian : A : 26,4 mois et B : 27,2 mois <u>Taux cumulatifs</u> : - 2 ans : 86,8% vs 83,6%; p = 0,96
van Malenstein et coll. 2011 [48] Phase III Données probantes de niveau II	Belges <u>Grades Child-Pugh</u> : - A : 93% - B : 7% <u>Stades BCLC</u> : - A : 10% - B : 63% - C : 27%	A) DEB-TACE (SAP-doxorubicine) B) TACE conventionnelle (doxorubicine)	Total : 30 A : 16 B : 14	À 6 semaines ¹ - MS : 77% vs 92% - MP : 23% vs 8% p = 0,54	Aucune donnée
Lammer et coll. 2010 [50] Étude PRECISION V Phase II randomisée Données probantes de niveau I	Européens <u>Grades Child-Pugh</u> : - A : 83% - B : 17% <u>Stades Okuda</u> : - I : 91% - II : 9% <u>Stades BCLC</u> : - A : 26% - B : 74%	A) DEB-TACE (DC Bead-doxorubicine) B) TACE conventionnelle (doxorubicine)	Total : 212 A : 102 B : 110	À 6 mois ² - RC : 26,9% vs 22,2%; p = nd - RO : 51,6% vs 43,5%; p = 0,11 - CM : 63,4% vs 51,9%; p = 0,11	Aucune donnée
Études rétrospectives					
Song et coll. 2012 [91] Données probantes de niveau IV	Coréens <u>Grades Child-Pugh</u> : - A : 92% - B : 8% <u>Stades BCLC</u> : - A : 44% - B : 56%	A) DEB-TACE (DC Bead-doxorubicine) B) TACE conventionnelle (épirubicine ou doxorubicine)	Total : 129 A : 60 B : 69	À 3 mois - RC : 55% vs 23,1% - RO : 81,6% vs 49,4% - CM : 96,6% vs 79,8% p < 0,001	Suivi médian : 18 mois <u>Médiane</u> : 32,2 vs 24,7 mois; p = 0,005 <u>Taux cumulatifs</u> : - 6 mois : 93% vs 80% - 12 mois : 88% vs 67% - 18 mois : 88% vs 61%

Étude	Population	Traitement	n	Réponse tumorale (A vs B)	Survie globale ^{&} (A vs B)
Song et coll. 2011 [51] Sujets traités – témoins appariés Données probantes de niveau IV	Coréens	A) DEB-TACE (DC Bead-doxorubicine)	Total : 40	À 1 mois ¹	Aucune donnée
	<u>Grades Child-Pugh</u> :	B) TACE conventionnelle (épirubicine ou doxorubicine)	A : 20 B : 20	- RC : 35% vs 20% - RP : 50% vs 10% - RO : 85% vs 30%; p = 0,001 - MP : 0% vs 0%	
	<u>Stades BCLC</u> :			Tumeur > 5 cm - RO : 83% vs 16%; p = 0,003 Maladie multinodulaire - RO : 83% vs 25%; p = 0,005	
Wiggermann et coll. 2011 [52] Données probantes de niveau IV	Allemands	A) DEB-TACE (DC Bead-épirubicine)	Total : 44	À 8 mois ²	<u>Moyenne</u> : 651 vs 414 jours (21,4 vs 13,6 mois); p = 0,01
	<u>Grades Child-Pugh</u> :	B) TACE conventionnelle (cisplatine)	A : 22 B : 22	- RC : 13,6% vs 0% - RP : 9,1% vs 22,7% - RO : 22,7% vs 22,7% - CM : 90% vs 62,8%; p = 0,066	<u>Taux cumulatifs</u> :
	<u>Stades BCLC</u> :				- 1 an : 70% vs 55%
Dhanasekaran et coll. 2010 [53] Données probantes de niveau IV	Américains	A) DEB-TACE (LC Bead-doxorubicine)	Total : 71	Aucune donnée	<u>Médiane</u> : 403 vs 114 jours (13,2 vs 3,7 mois); p = 0,016
	<u>Grades Child-Pugh</u> :	B) TACE conventionnelle (doxorubicine + cisplatine + mitomycine)	A : 45 B : 26		<u>Taux cumulatifs</u> :
	<u>Stades Okuda</u> :				- 6 mois : 71% vs 50% - 1 an : 58% vs 31% - 2 ans : 48% vs 12%
	<u>Stades CLIP</u> :				
	- I : 33,3%				
	- II : 49%				
	- III : 13,8%				
	- 0-3 : 74,1%				
	- 4-6 : 25,9%				

[&] Valeurs p du test log-rank.

¹ Réponse selon les critères RECIST.

² Réponse selon les critères de l'EASL.

BCLC et CLIP : systèmes de stadification de la maladie (Annexe III); CM : contrôle de la maladie; DEB-TACE : chimioembolisation à l'aide de billes à élution de médicaments; MP : maladie en progression; MS : maladie stable; n : nombre de patients; nd : non disponible; ns : statistiquement non significatif; RC : réponse complète; RO : réponse objective; tx : traitement; TACE : chimioembolisation; vs : *versus*.

Données sur fond gris : résultats significativement différents entre les groupes.

4.1.3. Étude comparant la DEB-TACE à la TAE avec particules Bead Block^{MD}

En 2012, **Malagari et coll.** ont publié les résultats d'une étude de phase III grecque comparant l'efficacité et l'innocuité de la DEB-TACE à celles de la TAE avec particules Bead Block^{MD14} chez des patients atteints d'un CHC (données probantes de niveau II) [56]. Les objectifs primaires étaient d'évaluer la réponse locale, le délai jusqu'à la progression de la maladie et le taux de rechute. L'objectif secondaire consistait à évaluer la survie globale.

Les patients devaient présenter un statut de performance de l'ECOG de 0 ou 1. Les patients présentant un shunt porto-systémique ou un flux sanguin hépatofuge étaient exclus. Le diagnostic pouvait être confirmé par l'examen histologique d'une biopsie ou par une concentration sérique de l'AFP supérieure à 400 ng/ml accompagnée d'une lésion à l'imagerie par TDM ou par IRM. Des particules DC Bead^{MD} (100-300 µm et 300-500 µm) chargées de doxorubicine (150 mg) étaient utilisées pour la DEB-TACE. La TAE était réalisée à l'aide de particules Bead Block^{MD}. Les traitements étaient répétés tous les 2 mois jusqu'à un maximum de trois traitements. Les patients ont été suivis 1 mois après chaque séance (à 1, 3 et 5-6 mois), puis à 9 et 12 mois. La réponse tumorale a été évaluée par imagerie selon les critères de l'EASL. Les patients dont la tumeur avait progressé étaient retirés de l'étude et éventuellement dirigés vers d'autres traitements. Ces patients étaient tout de même inclus dans les analyses. L'analyse a été faite *per protocole*.

De 2005 à 2009, 105 patients ont été recrutés. Dix patients ont été exclus en raison de leur refus d'adhérer au protocole. Les 95 patients restants ont été répartis aléatoirement entre les groupes DEB-TACE (n = 48) et TAE (n = 47). À la suite de la randomisation, 11 patients ont été exclus de l'analyse en raison de l'apparition de signes cliniques contre-indiquant le traitement (thrombose portale, métastases extrahépatiques, 3 patients) et de violations majeures au protocole (8 patients). Les analyses ont inclus 41 patients du groupe DEB-TACE et 43 patients du groupe TAE. La randomisation a été effectuée par stratification selon la taille des tumeurs (somme des diamètres). La distribution des patients selon les grades Child-Pugh A et B était de 77 % et 23 % et les sommes des diamètres des tumeurs des groupes DEB-TACE et TAE étaient de 8,35 cm et 8,1 cm respectivement.

Aucune différence de survie globale n'a été observée entre les groupes. Les taux de survie globale à 6, 9 et 12 mois ont été de 100 %, 97,5 % et 85,3 % pour le groupe DEB-TACE et de 100 %, 95,3 % et 86 % pour le groupe TAE. Les taux de réponse objective pour les groupes DEB-TACE et TAE ont été de 73,2 % et 55,8 % à 6 mois (p = 0,11) et de 25,7 % et 18,9 % à 12 mois (p = 0,58). Les taux de stabilisation de la maladie à 6 mois ont été respectivement de 14,6 % et de 23,3 % (p = 0,41) et à 12 mois de 25,7 % et de 2,7 % (p = 0,006). Le taux de progression de la maladie à 12 mois a été plus élevé dans le groupe TAE que dans le groupe DEB-TACE (78,4 % contre 48,6 %; p = 0,014). Les tumeurs de plus de 7 cm ont moins bien répondu au traitement que celles de plus petite taille en ce qui a trait à la réponse objective (p = 0,007) et à la stabilisation de la maladie (p = 0,019). Le délai jusqu'à la progression a été plus court pour le groupe TAE que pour le groupe DEB-TACE (9,05 contre 10,6 mois; p = 0,008). Les taux de progression globale pour les groupes DEB-TACE et TAE ont été de 7,3 % et 20,9 % à 6 mois et de 45,7 % et 78,3 % à 12 mois (valeurs p non disponibles). La diminution moyenne de la concentration sérique de l'AFP a été similaire dans les deux groupes (72,58 % contre 67,38 %).

Les concentrations sériques de l'ALT et de l'AST à 1 mois sont demeurées inchangées en comparaison avec les niveaux initiaux. Les concentrations sériques de bilirubine et d'albumine sont demeurées relativement constantes au cours de l'étude. Les concentrations de γ -glutamyl transférase ont significativement chuté après le premier traitement (p = 0,0001) et sont demeurées constantes par la

¹⁴ Particules déformables faites d'alcool acrylamido-polyvinyllique.

suite. Les effets indésirables observés dans les groupes DEB-TACE et TAE ont été le syndrome postembolisation (81,4 % contre 80,4 %), l'insuffisance hépatique (4,8 % contre 4,6 %), l'abcès hépatique (4,8 % contre 2,3 %), la cholécystite (4,8 % contre 0 %), l'effusion pleurale (4 % contre 4 %) et l'érythème cutané (2,4 % contre 0 %). Aucune différence d'effets indésirables n'a été rapportée entre les deux groupes. Tous les décès survenus en cours d'étude ont été causés par une insuffisance hépatique.

4.1.4. Études comparant la TARE à la TACE

Dans cette sous-section, les traitements de TARE étaient précédés d'une angiographie de l'artère mésentérique, coeliaque et/ou hépatique et d'un examen de la distribution de micro-agrégats d'albumine marqués au technétium-99 afin que d'éventuels shunts artério-veineux puissent être repérés. Si un shunt important était découvert, il pouvait être embolisé avant de procéder à la TARE pour éviter la dissémination des microsphères d'yttrium. Les traitements de TARE et de TACE étaient réalisés par l'introduction d'un cathéter en amont de la tumeur par l'artère hépatique. La TARE consistait en l'injection de microsphères contenant de l'yttrium-90, et la TACE en l'injection d'une émulsion composée de Lipiodol^{MD} et d'agents de chimiothérapie, suivie d'une embolisation effectuée en injectant des particules solides.

4.1.4.1 Études rétrospectives

En 2012, **Moreno-Luna et coll.** ont publié les résultats d'une étude rétrospective unicentrique américaine, de type cas témoins, comparant l'efficacité et l'innocuité de la TARE à celles de la TACE chez des patients atteints d'un CHC non opérable (données probantes de niveau IV) [61]. L'objectif principal était l'évaluation de la survie globale.

Les patients devaient être âgés de 18 ans ou plus, avoir été diagnostiqués selon les critères de l'AASLD et de l'EASL ou par un examen histologique, avoir une espérance de vie d'au moins 3 mois, ne pas avoir reçu d'irradiation, de chimiothérapie systémique ou de chirurgie dans les 4 dernières semaines et présenter un statut de performance de l'ECOG de 0 à 2. Les patients étaient exclus si l'examen préliminaire avec des macro-agrégats d'albumine marqués au technétium-99 révélait un risque d'exposition des poumons à une activité supérieure à 16,5 mCi (30 Gy absorbés) ou la présence d'un flux sanguin vers l'estomac ou le duodénum. La TACE consistait en l'injection d'une solution contenant de la mitomycine (10 mg), de la doxorubicine (50 mg), des agents de contraste et des particules de PVA Contour^{MD} (250 à 355 µm), sans Lipiodol^{MD}. Des microsphères de verre TheraSphere^{MD} étaient utilisées pour la TARE et une dose délivrée de 80 à 150 Gy était ciblée. La TACE pouvait être répétée pour cibler des régions tumorales viables (contrastantes), mais pour le traitement d'un seul lobe. Les patients traités par TARE pouvaient recevoir un traitement de TACE ultérieurement s'ils avaient atteint la dose de radiation maximale acceptable et que leur maladie progressait ou que l'atteinte de leur lobe contralatéral était d'une ampleur limitée. La réponse était évaluée par TDM ou IRM de 30 à 90 jours après le traitement et tous les 2 à 3 mois par la suite, selon les critères mRECIST. Les effets indésirables étaient évalués selon la version 4 de l'échelle CTCAE.

Au total, 61 patients traités par TARE d'avril 2005 à février 2008 ont été inclus. Un groupe de patients ayant reçu un traitement de TACE d'avril 1998 à août 2007 a été constitué par appariement aux patients du groupe TARE selon l'âge, le sexe et l'avancement de la maladie hépatique, d'après les critères MELD (n = 55). La distribution des patients selon les grades Child-Pugh A et B était de 84 % et 16 %. Quelques caractéristiques de base des patients n'étaient pas équilibrées : 1) moins de patients du groupe TARE souffraient d'une maladie hépatique attribuable à une stéatose hépatique non alcoolique (8 % contre

18 %); 2) la distribution des stades BCLC A, B et C était de 20 %, 57 % et 23 % dans le groupe TARE et de 42 %, 24 % et 35 % dans le groupe TACE; et 3) le groupe TARE comptait une plus grande proportion de patients atteints d'un CHC multinodulaire de 3 tumeurs ou plus (69 % contre 42 %). Par ailleurs, la distribution selon les stades CLIP était homogène entre les groupes. Dans le groupe TARE, 19 patients ont reçu plus d'une séance de TARE (2 séances; 31 %) et 7 ont reçu 1 TACE subséquent (11 %). Le nombre de séances de TACE reçu n'a pas été rapporté.

Les patients ont été suivis minimalement pendant 52 mois. La survie globale médiane a été de 15 mois pour le groupe TARE et de 14,4 mois pour le groupe TACE ($p = 0,47$). Les taux de survie globale à 2, 3 et 5 ans ont été de 30 %, 21 % et 9 % pour le groupe TARE et de 24 %, 16 % et 5 % pour le groupe TACE. De même, la survie globale n'a pas été différente lorsque les patients des groupes TARE et TACE ont été stratifiés selon les stades BCLC A (médiane : 23,9 contre 18,6 mois; $p = 0,40$), BCLC B (16,8 contre 13 mois; $p = 0,16$) ou BCLC C (8,4 contre 10,1 mois; $p = 0,47$). La réponse au traitement a été évaluée chez 57 patients du groupe TARE et chez 47 patients du groupe TACE; aucune différence n'a été observée en termes de réponse complète (12 % contre 4 %; $p = 0,17$), de réponse objective (51 % contre 51 %; $p = 1,00$) et de contrôle de la maladie (89 % contre 85 %; $p = 0,56$).

Les principaux effets indésirables rapportés pour les groupes TARE et TACE ont été la fatigue (46 % contre 20 %; $p = 0,003$), les douleurs abdominales (30 % contre 44 %; $p = 0,11$), les nausées (20 % contre 18 %; $p = 0,84$), la fièvre (7 % contre 21 %; $p = 0,02$) et les vomissements (5 % contre 6 %; $p = 1$). Quarante-sept pour cent (97 %) des patients traités par TARE n'ont nécessité qu'une prise en charge ambulatoire comparativement à 2 % des patients du groupe TACE.

En 2011, **Salem et coll.** ont publié les résultats d'une étude rétrospective unicentrique américaine comparant l'efficacité et l'innocuité de la TARE à celles de la TACE chez des patients atteints d'un CHC (données probantes de niveau IV) [57].

Les patients ayant reçu une TACE ou une TARE antérieurement et ceux pour qui les données de suivi par imagerie n'étaient pas disponibles étaient exclus. Des microsphères de verre TheraSphere^{MD} (20 à 30 μm) étaient utilisées pour la TARE. Pour la TACE, de la mitomycine (30 mg), de la doxorubicine (30 mg), du cisplatine (100 mg) ainsi qu'un agent d'embolisation permanent (non précisé) étaient utilisés. La décision d'utiliser l'un des traitements plutôt que l'autre a été prise par une équipe multidisciplinaire selon des critères non rapportés. La réponse a été évaluée à 1 mois puis tous les 2 à 3 mois par TDM ou IRM, selon les critères de l'OMS et de l'EASL. Les effets indésirables ont été évalués selon les critères NCI-CTC (version 3.0). Lorsque la valeur p d'un test statistique était inférieure à 0,1, une correction de Bonferroni a été appliquée pour des comparaisons multiples.

Au total, 245 patients traités de 2000 à 2008 ont été inclus : 123 ont reçu un traitement de TARE et 122 un traitement de TACE. La distribution des patients selon les grades Child-Pugh A, B et C était de 54,6 %, 43,7 % et 1,6 %, et celle selon les stades BCLC A, B, C et D de 36,7 %, 51,4 %, 10,2 % et 1,6 %. Parmi les caractéristiques considérées, seul l'âge médian était différent entre les groupes TARE et TACE (66 contre 61 ans; $p < 0,001$). Le nombre médian de séances de traitement a été de 1 pour le groupe TARE et de 2 pour le groupe TACE ($p = 0,09$). Les doses médianes de radiation administrées au foie et aux poumons ont été de 110 Gy et 3,7 Gy respectivement. L'embolisation prophylactique d'artères non ciblées par le traitement a été réalisée chez 33 % des patients du groupe TARE.

Le suivi médian a été de 22,7 mois pour le groupe TARE et de 32,6 mois pour le groupe TACE. Aucune différence de survie globale n'a été observée entre les deux groupes ($p = 0,7803$). Une analyse multifactorielle a montré que le sexe, le statut de performance de l'ECOG, le grade Child-Pugh et le stade UNOS étaient des facteurs pronostiques de survie globale. Le type de traitement n'a pas été associé à un

avantage de survie globale (HR = 1,06 [IC 95 % : 0,70-1,62]). Les taux de réponse des groupes TARE et TACE ont été de 49 % et de 36 % (p = 0,104) selon les critères de l'OMS, et de 72 % et 69 % (p = 0,748) selon les critères de l'EASL. Les délais médians jusqu'à la réponse, selon les critères de l'OMS (6,6 contre 10,3 mois; p = 0,05) et selon les critères de l'EASL (1,2 contre 2,2 mois; p = 0,016) ont été significativement plus courts pour le groupe TARE que pour le groupe TACE. Le délai médian jusqu'à la progression de la maladie a été plus long pour le groupe TARE (13,3 contre 8,4 mois; p = 0,046). Une diminution statistiquement significative de la concentration sérique de l'AFP a été observée chez 40 patients du groupe TARE et 37 patients du groupe TACE. Aucune différence entre les groupes TARE et TACE n'a été constatée en ce qui concerne la proportion de patients ayant montré une diminution de l'AFP de plus de 50 % (80 % contre 59 %; p = 0,086), de plus de 90 % (48 % contre 38 %; p = 0,532) ou une normalisation complète (22 % contre 11 %; p = 0,288).

Les principaux effets indésirables observés chez les groupes TARE et TACE ont été la fatigue (55 % contre 38 %; p = 0,074), les douleurs abdominales (15 % contre 38 %; p < 0,001), les nausées (15 % contre 20 %; p = 0,299), l'anorexie (11 % contre 13 %; p = 0,675), la fièvre ou les frissons (8 % contre 2 %; p = 0,205) et la diarrhée (2 % contre 8 %; p = 0,115). Les principales toxicités biochimiques de grades 3 et 4 ont été l'élévation de la concentration sérique de l'AST ou de l'ALT (11 % contre 29 %; p = 0,004), de la bilirubine (16 % contre 20 %; p = 0,490) et de l'albumine (12 % contre 21 %; p = 0,41).

En 2010, **Carr et coll.** ont publié les résultats d'une étude rétrospective unicentrique américaine comparant l'efficacité de la TARE à celle de la TACE chez des patients atteints d'un CHC non résécable (données probantes de niveau IV) [60]. L'objectif primaire était de déterminer si l'un des traitements confère un avantage de survie globale aux patients.

Les patients présentant un shunt vers les intestins ou les poumons, impossible à corriger, et ceux présentant un statut de performance de l'ECOG de 0 et 1 étaient exclus. Les contre-indications spécifiques de la TARE étaient la présence d'un vaisseau aberrant alimentant l'estomac ou les intestins ou la mise en évidence d'un shunt vers les poumons qui est susceptible de les exposer à 30 Gy ou plus par un traitement de TARE. Des microsphères de verre TheraSphere^{MD} étaient utilisées pour la TARE. Une dose de 135 à 150 Gy était administrée. Le traitement était répété seulement si une progression de la maladie était constatée. La TACE consistait en l'injection d'un mélange de cisplatine (125 mg/m²), de dexaméthasone (20 mg) et de sulfate de morphine (5 mg), sans Lipiodol^{MD}, dans l'artère irriguant la tumeur à l'aide d'une pompe sur une période de 30 à 45 minutes. Initialement, des particules de gélatine (Gelfoam^{MD}) étaient injectées au début, au milieu et à la fin de l'administration du cisplatine. Plus tard, les particules Gelfoam^{MD} ont été substituées par des particules Embosphere^{MD} (100-300 µm). Dans la plupart des cas, l'agent embolisant était injecté jusqu'à la stagnation du flux sanguin. Chez les patients dont les concentrations de bilirubine étaient plus élevées, une obstruction incomplète était recherchée. La TACE était répétée toutes les 8 à 12 semaines. La réponse tumorale a été évaluée par TDM selon les critères de l'OMS.

Au total, 932 patients ont été inclus : 691 ont reçu un traitement de TACE de 1992 à 2000, 99 ont été traités par TARE de 2000 à 2005 et 142 n'ont reçu aucun traitement. Des données concernant le groupe non traité sont rapportées à titre indicatif, mais les analyses comparatives n'ont considéré que les groupes TACE et TARE. Comparativement au groupe TACE, le groupe TARE était constitué de moins de patients présentant une concentration sérique de bilirubine égale ou supérieure à 1,5 mg/dl (> 25,7 µmol/l; 13 % contre 25 %; p = 0,044), de plus de patients séropositifs pour le VHC (30 % contre 19 %; p = 0,057) et de moins de patients présentant une thrombose de la veine porte (28 % contre 42 %; p = 0,08). Le nombre moyen de séances de TACE a été de 2,5 et, bien qu'une seule TARE ait été planifiée, 30 % des patients ont reçu un second traitement en raison de l'apparition de nouvelles lésions.

La survie globale médiane a été de 11,5 mois pour le groupe TARE et de 8,5 mois pour le groupe TACE ($p < 0,0146$). La survie globale médiane du groupe de patients non traités a été de 2 mois. Des analyses de sous-groupes ont été réalisées en fonction de certains facteurs de risque. Comparativement au groupe TACE, la survie globale médiane du groupe TARE a été significativement plus élevée chez les femmes (19 contre 12 mois; $p < 0,05$) et chez les patients atteints une cirrhose (10 contre 8 mois; $p < 0,05$), présentant une tumeur d'au moins 5 cm (17 contre 8 mois; $p < 0,05$), sans thrombose portale (16 contre 12 mois; $p < 0,05$) et ayant une concentration sérique d'albumine d'au moins 3,5 g/dl (22 contre 13 mois; $p < 0,05$). D'autres analyses de sous-groupes tenant compte de plus d'un facteur pronostique dominant à la fois ont été réalisées. À l'intérieur de ces groupes plus homogènes, aucune différence de survie globale significative n'a été détectée entre les groupes TARE et TACE.

La réponse au traitement de TACE a été évaluée après 3 séances ou à 6 mois et celle du traitement de TARE, à 6 mois. Les proportions de patients ayant obtenu une réponse complète, une réponse objective et un contrôle de la maladie ont été de 3 %, 41 % et 76 % pour le groupe TARE, et de 5 %, 60 % et 89 % pour le groupe TACE. Les réponses à la TACE sont généralement survenues peu de temps après le traitement et celles à la TARE, après plus de 6 à 18 mois.

En 2012, **Kooby et coll.** ont publié les résultats d'une étude rétrospective unicentrique américaine comparant l'efficacité et l'innocuité de la TARE à celles de la TACE chez des patients atteints d'un CHC non résécable (données probantes de niveau IV) [58].

À l'angiographie préliminaire, une fraction de shunt pulmonaire (compte pulmonaire/[compte pulmonaire + compte hépatique]) d'un maximum de 20 % était considéré comme acceptable pour que le traitement soit donné au patient. Des microsphères de résine SIR-Spheres^{MD} (29 à 35 μm) étaient utilisées pour la TARE. On recherchait à injecter une dose de 20 à 60 mCi par lobe ou une stase du flux sanguin. De la doxorubicine (50 mg), du cisplatine (100 mg), de la mitomycine (8 mg) et des particules de PVA (150 à 250 μm) étaient utilisés pour la TACE. La réponse tumorale était évaluée par CT, selon les critères RECIST, à 4 semaines puis toutes les 12 semaines en cas de stabilisation de la maladie. La toxicité a été évaluée selon les critères NCI-CTC (version 3.0).

Au total, 135 patients ont été inclus, 93 ayant été traités par TARE de 2003 à 2006 et 42 par TACE de 1996 à 2006. Le diagnostic de 33 % des patients reposait sur une concentration sérique de l'AFP supérieure à 400 ng/ml accompagnée d'une masse à l'examen radiologique. Soixante-quatre (64) patients avaient reçu d'autres thérapies et ont été exclus. Tous les autres patients ont été inclus dans l'analyse, soit 27 traités par TARE et 44 traités par TACE. La distribution de ces patients selon les grades Child-Pugh A et B était de 49,3 % et 50,7 % et celle selon les stades Okuda I, II et III de 39,4 %, 56,3 % et 5,6 %. Les groupes étaient homogènes quant aux caractéristiques considérées à l'exception d'une proportion de patients présentant un envahissement vasculaire plus élevé dans le groupe TARE (52 % contre 30 %; $p = 0,08$). Le nombre de séances de traitement a été de 1,2 pour le groupe TARE et de 1,3 pour le groupe TACE¹⁵.

Le suivi médian a été de 6 mois. La survie globale médiane, calculée à partir du premier traitement, a été de 6 mois pour les deux groupes ($p = 0,74$). Les taux de survie globale à 1 an ont été de 16 % pour le groupe TARE et de 20 % pour le groupe TACE. Une analyse multifactorielle a montré que la séropositivité au VHC, la présence d'un envahissement macroscopique vasculaire et la distribution bilobaire de la maladie étaient des facteurs pronostiques indépendants de survie globale. Le type de traitement n'était pas un facteur associé à la survie globale (TARE contre TACE : HR = 1,09 [IC 95 % : 0,61-1,92]; $p = 0,79$). À

¹⁵ Il n'est pas précisé si le nombre de séances de traitement rapporté est le nombre moyen ou médian.

3 mois, les taux de réponse complète (0 % contre 2 %), de réponse partielle (11 % contre 4 %), de stabilisation de la maladie (41 % contre 36 %) et de progression de la maladie (33 % contre 36 %) ont été similaires dans les groupes TARE et TACE ($p = 0,73$). Les concentrations sériques de l'AFP mesurées après le traitement ont été comparées aux concentrations initiales chez 21 patients traités par TARE et 42 patients traités par TACE de la population initiale ($n = 135$). Une baisse de plus de 30 % de la concentration de l'AFP a été rapportée chez 24 % des patients traités par TARE et chez 26 % de ceux traités par TACE.

Deux patients (7 %) du groupe TARE et 4 (9 %) du groupe TACE sont décédés dans les 30 jours suivant le traitement ($p = 0,99$). La durée moyenne d'hospitalisation a été significativement plus courte pour le groupe TARE que pour le groupe TACE (1,7 contre 6 jours; $p = 0,05$). Le taux de complications, tous grades confondus, a été moins élevé dans le groupe TARE (44 % contre 70 %; $p = 0,05$). Des complications de grade 3 ou plus sont survenues chez 30 % des patients du groupe TARE et chez 36 % des patients du groupe TACE ($p = 0,61$). De façon générale, les complications survenues dans les groupes TARE et TACE ont été d'ordre gastro-intestinal (15 % contre 20 %; $p =$ non significatif), hématologique (0 % contre 23 %; $p = 0,01$) et hépatique (insuffisance, 7 % contre 14 %; $p =$ non significatif).

4.1.4.2 Sommaire des études sur la TARE

Tableau 7. Sommaire des études rétrospectives comparant la TARE à la TACE

Étude	Population	Traitement	n	Réponse tumorale (A vs B)	Survie globale* (A vs B)
Études rétrospectives					
Moreno-Luna et coll. [61] Type cas témoins Données probantes de niveau IV	Américains <u>Grades Child-Pugh</u> : - A : 84% - B : 16% <u>Stades BCLC (A vs B)</u> : - A : 20% vs 42% - B : 57% vs 24% - C : 23% vs 35%	A) TARE TheraSpheres ^{MD} yttrium-90 (80-150 Gy) B) TACE (doxorubicine + mitomycine)	Total : 116 A : 61 B : 55	- RC : 12% vs 4%; p = 0,17 - RO : 51% vs 51%; p = 1,00 - CM : 89% vs 85%; p = 0,56	<u>Suivi médian</u> : ≥ 52 mois <u>Médiane</u> : 15 vs 14,4 mois; p = 0,47 <u>Taux cumulatifs</u> : - 2 ans : 30% vs 24% - 3 ans : 21% vs 16% - 5 ans : 9% vs 5%
Salem et coll. 2011 [57] Données probantes de niveau IV	Américains <u>Grades Child-Pugh</u> : - A : 54,6% - B : 43,7% - C : 1,6% <u>Stades BCLC</u> : - A : 36,7% - B : 51,4% - C : 10,2% - D : 1,6%	A) TARE avec TheraSpheres ^{MD} yttrium-90 (110 Gy) B) TACE (doxorubicine + cisplatine + mitomycine)	Total : 245 A : 123 B : 122	- RO ¹ : 49% vs 36%; p = 0,104 - Délai médian jusqu'à la réponse : 6,6 vs 10,3 mois; p = 0,05 - RO ² : 72% vs 69%; p = 0,748 - Délain médian jusqu'à la réponse : 1,2 vs 2,2 mois; p = 0,016 Délai médian jusqu'à la progression : 13,3 vs 8,4 mois; p = 0,046	<u>Suivi médian</u> : A : 22,7 mois et B : 32,6 mois <u>Médiane</u> : A et B : 18 mois; p = 0,7803 <u>Risque de mortalité</u> : HR = 1,06 (IC 95% : 0,70-1,62)
Carr et coll. 2010 [60] Données probantes de niveau IV	Américains	A) TARE avec TheraSpheres ^{MD} yttrium-90 (135-150 Gy) B) TACE (cisplatine)	Total : 790 A : 99 B : 691	À 6 mois ¹ : - RC : 3% vs 5% - RO : 41% vs 60% - CM : 76% vs 89% p = nd	<u>Médiane</u> : 11,5 vs 8,5 mois; p < 0,0146
Kooby et coll. 2010 [58] Données probantes de niveau IV	Américains <u>Grades Child-Pugh</u> : - A : 49,3% - B : 50,7% <u>Stades Okuda</u> : - I : 39,4% - II : 56,3% - III : 5,6%	A) TARE avec SIR Spheres ^{MD} yttrium-90 (dose absorbée non mentionnée) B) TACE (doxorubicine + cisplatine + mitomycine)	Total : 135 A : 93 B : 42	À 3 mois : - RC : 0% vs 2% - RO : 11% vs 6% - CM : 52% vs 42% p = 0,73	<u>Suivi médian</u> : 6 mois <u>Médiane</u> : A et B : 6 mois; p = 0,74 <u>Taux cumulatifs</u> : - 1 an : 16% vs 20% <u>Risque de mortalité</u> : HR = 1,09 (IC 95% : 0,61-1,92); p = 0,79)

* Valeurs p du test log-rank, à l'exception de celles des estimations du risque.

¹ Réponse selon les critères de l'OMS.

² Réponse selon les critères de l'EASL.

BCLC : système de stadification de la maladie (Annexe III); CM : contrôle de la maladie; HR : *hazard ratio*; IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients; nd : non disponible; OMS : Organisation mondiale de la santé; RC : réponse complète; RO : réponse objective; RP : réponse partielle; TACE : chimioembolisation; TARE : radioembolisation; vs : *versus*.

Données sur fond gris : résultats significativement différents entre les groupes.

4.1.4.3 Méta-analyse

En 2012, **Xie et coll.** ont publié les résultats d'une méta-analyse visant à comparer l'efficacité de la TARE à celle de la TACE chez des patients atteints d'un CHC non résécable (données probantes de niveau I) [62]. Les objectifs étaient d'évaluer la survie globale, le délai jusqu'à la progression de la maladie et la réponse tumorale. Les études évaluant la TACE « avec ou sans embolisation par microsphères » publiées en anglais ou en chinois étaient incluses. Treize études ont été répertoriées; sept études étaient randomisées et sept autres étaient publiées dans une langue chinoise.

La méta-analyse a révélé un avantage de survie globale statistiquement significatif en faveur de la TARE (HR = 0,73 [IC 95 % : 0,60-0,88]; $p = 0,0009$; $I^2 = 21$ %; 3 études [58-60]). Il en va de même pour la survie globale à 1 an, mais l'hétérogénéité entre les études était élevée (RR = 1,13 [IC 95 % : 1,00-1,27]; $p = 0,05$; $I^2 = 45$ %; 10 études [57-60, 92-97]). Lorsque seules les études utilisant de l'yttrium-90 étaient considérées (retrait des études utilisant des microsphères de phosphore-32), l'avantage de survie globale à 1 an s'estompait (RR = 1,04 [IC 95 % : 0,94-1,16]; $p = 0,45$; 4 études [57-60]). L'analyse évaluant l'effet des traitements sur le délai jusqu'à la progression a montré que celui-ci était plus long chez les patients traités avec la TARE que chez ceux traités avec la TACE (HR = 0,61 [IC 95 % : 0,41-0,89]; $p = 0,01$; $I^2 = 0$ %; 2 études [57, 59]). L'analyse évaluant la réponse objective a montré un avantage statistiquement significatif en faveur de la TARE mais l'hétérogénéité entre les études était très élevée (RR = 1,33 [IC 95 % : 1,05-1,68]; $p = 0,02$; $I^2 = 73$ %; 11 études [58-60, 93-96, 98-101]). Si seules les études utilisant de l'yttrium-90 étaient considérées, un taux de réponse similaire était obtenu avec les deux types de traitement (RR = 1,19 [IC 95 % : 0,72-1,95]; $p = 0,50$; 4 études [58-60, 100]).

4.1.5. Études comparant la combinaison TACE et sorafenib à la TACE seule

Des évidences suggèrent que, lors de la TACE, l'effet ischémique qui suit l'embolisation pourrait favoriser la revascularisation de la tumeur et sa progression [25, 26]. Le sorafenib étant un inhibiteur de kinases impliquées dans l'angiogenèse, il a été proposé que son administration combinée à la TACE puisse retarder la progression tumorale et éventuellement procurer un gain de survie. Les études qui suivent ont testé cette hypothèse.

4.1.5.1 Études prospectives

En 2012, **Sansonno et coll.** ont publié les résultats d'une étude de phase II randomisée italienne, réalisée à double insu, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la TACE combinée au sorafenib ou à un placebo chez des patients atteints d'un CHC (données probantes de niveau II) [64]. L'objectif primaire était d'évaluer le délai jusqu'à la progression et l'objectif secondaire, les effets indésirables.

Les patients devaient être atteints d'un CHC de stade BCLC B, être séropositifs pour le VHC, présenter un grade Child-Pugh A et un statut de performance de l'ECOG de 0 ou 1 et n'avoir aucun antécédent de thérapie anti-angiogénique. Seuls les patients ayant obtenu une réponse complète (absence de contraste dans la tumeur) 1 mois après la TACE étaient admissibles. De la doxorubicine (30 mg), de la mitomycine (10 mg) et des tampons spongieux de gélatine étaient utilisés pour la TACE. La réponse tumorale était évaluée à 1 mois par TDM. La TACE était répétée toutes les 4 à 6 semaines jusqu'à l'obtention d'une réponse complète. Les patients ayant obtenu une réponse complète recevaient 400 mg de sorafenib ou un placebo par voie orale, deux fois par jour. Une interruption ou une diminution de la dose était permise en cas d'intolérance (400 mg/jour, puis 400 mg/deux jours). Le traitement était interrompu en présence d'une maladie en progression. L'incidence d'une toxicité de grade 3 ou 4 entraînait également le retrait du patient.

D'octobre 2007 à janvier 2011, 80 patients ont été recrutés et répartis aléatoirement entre les groupes sorafenib (n = 40) et placebo (n = 40). Les groupes étaient homogènes quant aux caractéristiques considérées. Plus d'une séance de TACE a été nécessaire pour l'obtention d'une réponse complète chez 9 patients (22,5 %) du groupe sorafenib et chez 8 patients (20 %) du groupe placebo. Neuf patients (22,5 %) de chaque groupe ont été retirés de l'étude. Dans le groupe sorafenib, les raisons étaient l'occurrence de toxicités de grade 3 ou 4 (n = 8) et le retrait du consentement (n = 1); dans le groupe placebo, les raisons étaient le retrait du consentement (n = 3), les plaintes sur la logistique (n = 2) et l'absence aux rendez-vous (n = 4). Ces patients ont été exclus pour les analyses d'efficacité.

Au moment de l'analyse, une progression tumorale a été constatée chez 21 patients (68 %) du groupe sorafenib et chez 31 patients (100 %) du groupe placebo. Aucune métastase extrahépatique n'a été observée. Le délai médian jusqu'à la progression a été de 9,2 mois pour le groupe sorafenib et de 4,9 mois pour le groupe placebo ($p < 0,001$). Une diminution statistiquement significative du risque de progression a été démontrée en faveur du sorafenib (HR = 2,5 [IC 95 % : 1,66-7,56]). Le taux de récurrence intrahépatique à 6 mois a été statistiquement moins élevé dans le groupe sorafenib (22 % contre 71 %; $p = 0,005$). Cependant, le taux de récurrence locale à 6 mois a été similaire dans les deux groupes (45 % contre 52 %; $p = 0,3$). Une progression métachronale et multicentrique est survenue chez 22 % des patients du groupe sorafenib comparativement à 48 % de ceux du groupe placebo ($p < 0,05$). Des analyses de régression ont été réalisées afin d'identifier des facteurs pronostiques de rechute mais aucun facteur n'a été associé à la récurrence. Aucune donnée de survie globale n'a été présentée.

Le principal effet indésirable observé dans les groupes sorafenib et placebo a été le syndrome postembolisation (22,5 % contre 25 %). Les principales toxicités de grades 3 et 4 observées dans le groupe sorafenib ont été le syndrome mains-pieds (12,9 %) et les troubles hématologiques (anémie sévère, neutropénie et thrombocytopenie; 9,7 %).

En 2011, **Kudo et coll.** ont publié les résultats d'une étude de phase III multicentrique asiatique, réalisée à double insu, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la TACE combinée au sorafenib ou à un placebo chez des patients atteints d'un CHC non résécable (données probantes de niveau I) [63]. L'objectif primaire était d'évaluer le délai jusqu'à la progression et l'objectif secondaire, la survie globale.

Les patients devaient avoir un grade Child-Pugh A, une espérance de vie d'au moins 12 semaines et une tumeur d'une taille maximale de 70 mm, un nombre maximal de 10 nodules et un statut de performance de l'ECOG de 0 ou 1. Les patients étaient exclus s'ils avaient déjà reçu un traitement systémique pour un CHC avancé (exceptions : interféron, rétinoïdes et/ou vitamine K₂ en traitement adjuvant à la suite d'un traitement curatif local). Seuls les patients ayant maintenu une réponse à la TACE de 1 à 3 mois (≥ 25 % de nécrose tumorale ou de réduction de taille) étaient randomisés. Pour le traitement de TACE, de 1 à 3 agents chimiothérapeutiques (épirubicine, cisplatine, doxorubicine et/ou mitomycine) étaient utilisés, et une embolisation était réalisée à l'aide de particules spongieuses de gélatine. La réponse au traitement de TACE était évaluée par TDM dans les 28 jours précédant le début anticipé du traitement avec le sorafenib ou le placebo. Les patients ayant obtenu une réponse recevaient 400 mg de sorafenib ou un placebo par voie orale, deux fois par jour. Une interruption ou une diminution de la dose était permise en cas d'intolérance (400 mg/jour, puis 400 mg/deux jours). Le traitement avec le sorafenib ou le placebo était continué jusqu'à la progression de la maladie, la présence de toxicité inacceptable ou le retrait du consentement. Les effets indésirables ont été évalués selon les critères NCI-CTCAE (version 3.0), à l'exception du syndrome mains-pieds, évalué selon une échelle spécifique du protocole. Les analyses d'efficacité ont été faites en intention de traiter, et celles d'innocuité, chez les patients ayant reçu au moins une dose du traitement.

D'avril 2006 à juillet 2009, 458 patients ont été recrutés et répartis aléatoirement entre les groupes sorafenib (n = 229) et placebo (n = 229). La randomisation a été effectuée par stratification selon l'ampleur de la réponse, le statut de performance de l'ECOG et le nombre de séances de TACE. Les groupes étaient homogènes quant aux caractéristiques considérées. Une proportion de 73,4 % des patients étaient atteints d'une tumeur d'une taille égale ou inférieure à 3 cm. Dix patients (2,2 %) avaient antérieurement reçu l'une des thérapies systémiques permises et 219 patients (47,8 %), une thérapie locorégionale (une ablation par radiofréquence seule [10,7 %], une résection chirurgicale seule [9,6 %], une injection percutanée d'éthanol seule [5,9 %], une coagulation par micro-ondes seule [0,2 %], une procédure autre seule [0,2 %] ou plus d'une de ces procédures [21,2 %]). Les chimiothérapies les plus fréquemment administrées lors de la TACE ont été l'épirubicine (n = 219), le cisplatine (n = 89), un mélange d'épirubicine et de mitomycine (n = 57) ainsi que la doxorubicine (n = 49). La durée médiane du traitement avec le sorafenib ou le placebo a été de 17,1 mois et 21,1 mois, et la dose médiane quotidienne, de 386 mg et 785,8 mg respectivement. Une proportion de 17,5 % des patients ont reçu plus de 80 % de la dose de sorafenib planifiée comparativement à 90,7 % pour le placebo. Une réduction de dose a été nécessaire chez 72,5 % des patients du groupe sorafenib comparativement à 14,5 % des patients du groupe placebo; le traitement a été interrompu chez 41 % et 5,7 % des patients, principalement en raison des effets indésirables. Au total, 456 patients ont reçu au moins une dose de sorafenib ou de placebo et ont été inclus dans les analyses de toxicité.

La survie globale médiane a été de 29,7 mois pour le groupe sorafenib et n'a pas été atteinte pour le groupe placebo. Le traitement avec le sorafenib n'a conféré aucun avantage de survie globale comparativement au placebo (HR = 1,06 [IC 95 % : 0,69-1,64]; p = 0,790). Les taux de survie globale à 1 et 2 ans ont été de 94,6 % et 72,1 % pour le groupe sorafenib et de 94,1 % et 73,8 % pour le groupe placebo. Selon les analyses du comité central, le délai médian jusqu'à la progression a été de 5,4 mois pour le groupe sorafenib et de 3,7 mois pour le groupe placebo (p = 0,252). Les taux de survie sans progression à 3 et 6 mois ont été de 65 % et 45,7 % pour le groupe sorafenib et de 58,7 % et 33,5 % pour le groupe placebo. Selon les données des investigateurs, une diminution statistiquement significative du risque de progression en faveur du sorafenib a été observée (HR = 0,79 [IC 95 % : 0,62-1,00]; p = 0,049). Le délai médian jusqu'à la progression a été de 7,2 mois pour le groupe sorafenib et de 5,3 mois pour le groupe placebo (p = 0,049). Les taux de survie sans progression à 3 et 6 mois ont été de 74,1 % et 54,9 % pour le groupe sorafenib et de 67,9 % et 41,4 % pour le groupe placebo.

Des analyses exploratoires ont été réalisées afin d'identifier des facteurs pronostiques de délai jusqu'à la progression. Un avantage statistiquement significatif du délai médian jusqu'à la progression a été démontré en faveur du groupe sorafenib chez les patients de sexe masculin (5,4 contre 3,7 mois, HR = 0,78 [IC 95 % : 0,60-1,00]) et chez ceux recrutés en Corée du Sud (non atteint contre 5,5 mois, HR = 0,38 [IC 95 % : 0,18-0,81]).

Deux décès sont survenus au cours des 30 premiers jours, un dans chaque groupe, mais n'ont pas été attribués au traitement. L'incidence d'effets indésirables liés à la prise du sorafenib et du placebo a été de 100 % et 61 % respectivement. Les effets indésirables les plus fréquents ont été le syndrome mains-pieds (82 % contre 7 %), l'élévation de la concentration sérique de la lipase (44 % contre 8 %), l'alopécie (41 % contre 3 %) et le rash et la desquamation cutanés (40 % contre 11 %). L'incidence des effets indésirables qualifiés de sérieux a été de 18 % pour le groupe sorafenib et de 9 % pour le groupe placebo. Quant à l'incidence du syndrome mains-pieds de grade 3, elle a été de 35 % et 0 % respectivement. L'incidence de l'élévation de la concentration sérique de la lipase de grades 3 et 4 a été de 24 % et 4 % pour le groupe sorafenib et de 3 % et moins de 1 % pour le groupe placebo.

4.1.5.2 Études rétrospectives

Deux études rétrospectives comparant l'efficacité de la combinaison TACE et sorafenib à la TACE seule ont été répertoriées (données probantes de niveau IV) [65, 66]. La taille des échantillons était de 20 [65] et de 90 patients [66]. Les patients avaient une fonction hépatique relativement bonne (Child-Pugh A : 55 % à 76 % et B : 24 % à 45 %). Leur maladie était relativement avancée et/ou récidivante : 1) une grande proportion des patients présentaient une thrombose portale (48 % à 65 %) [65, 66]; 2) dans l'étude de Tan et coll., les patients avaient connu de multiples rechutes après une greffe [65] et 3) dans l'étude de Qu et coll., 26 % des patients avaient des métastases extrahépatiques [66]. Les groupes étaient homogènes quant aux caractéristiques considérées. Aucun détail sur la procédure de TACE n'a été rapporté dans l'étude de Tan et coll. [65]. Dans l'étude de Qu et coll., de l'oxaliplatine (100-200 mg) et/ou du fluorouracile glycoside (500-1 000 mg) étaient infusés, puis une émulsion d'épirubicine (30-60 mg) et de Lipiodol^{MD} était injectée [66]. L'embolisation était faite avec des particules de Gelfoam^{MD}. La dose prescrite de sorafenib était de 400 mg par voie orale, deux fois par jour [65, 66]. Les taux de réponse objective, de contrôle de la maladie et de progression de la maladie ont été de 0 %, 70 % et 30 % pour le groupe TACE et sorafenib, et de 10 %, 40 % et 60 % pour le groupe TACE seule (valeur p non significative) [65]. Les deux études ont démontré un avantage de survie globale en faveur de la combinaison TACE et sorafenib. Dans l'étude de Tan et coll., la survie globale médiane a été de 14 mois dans le groupe TACE et sorafenib et de 6 mois dans le groupe TACE seule ($p = 0,005$) [65], alors que dans l'étude de Qu et coll., elle a été de 27 mois et 17 mois respectivement ($p = 0,001$) [66]. Les effets indésirables de grade 3 les plus fréquents ont été le syndrome mains-pieds (10 % à 26 %) et l'hypertension (0 % à 6,67 %). Aucun effet indésirable de grade 4 n'a été observé.

4.1.5.3 Abrégé de communication

Au *Gastrointestinal Cancers Symposium* 2012 de l'ASCO, **Lencioni et coll.** ont présenté un abrégé de communication rapportant les résultats de l'étude de phase II randomisée SPACE visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement de DEB-TACE combiné au sorafenib ou à un placebo [67]. L'objectif primaire était d'évaluer le délai radiologique jusqu'à la progression de la maladie et les objectifs secondaires, d'évaluer la survie globale, le délai jusqu'à l'envahissement vasculaire ou jusqu'à l'apparition de métastases extrahépatiques, le délai jusqu'à la progression sans bénéfice possible de traitements subséquents et la sécurité du traitement.

Les patients devaient être asymptomatiques, présenter un grade Child-Pugh A, un stade BCLC B, une maladie multinodulaire et un statut de performance de l'ECOG de 0. Les patients recevaient 400 mg de sorafenib ou un placebo deux fois par jour jusqu'à la progression de la maladie. Le traitement de DEB-TACE était réalisé avec des particules DC Bead^{MD} (DEBDOX, 150 mg doxorubicine), de 3 à 7 jours après la prise de la première dose de sorafenib ou de placebo, au jour 1 (+/- 4 jours) de chaque cycle (4 semaines par cycle) à 3, 7 et 13 mois, puis tous les 6 mois par la suite.

Au total, 307 patients ont été recrutés et répartis aléatoirement entre les groupes sorafenib ($n = 154$) et placebo ($n = 153$). Une tendance statistique à l'avantage du sorafenib a été observée en termes de délai jusqu'à la progression (HR = 0,797 [IC 95 % : 0,588-1,080]; $p = 0,072$) et de délai jusqu'à l'envahissement vasculaire ou l'apparition de métastases extrahépatiques (HR = 0,621 [IC 95 % : 0,321-1,200]; $p = 0,076$). Aucune différence n'a été observée quant au délai jusqu'à la progression sans bénéfice possible de

traitements subséquents (HR = 1,586 [IC 95 % : 1,200-2,096]; p = 0,999¹⁶). Enfin, aucune différence de survie globale n'a été démontrée entre les deux groupes (HR = 0,898 [IC 95 % : 0,606-1,330]; p = 0,295).

¹⁶ Valeurs telles que rapportées dans l'abrégé. Il est à noter que la valeur p dénote l'absence d'une différence significative malgré le fait que la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % ne franchit pas la valeur 1.

4.1.5.4 Sommaire des études sur la combinaison TACE et sorafenib

Tableau 8. Sommaire des études évaluant la TACE avec ou sans sorafenib

Étude	Population	Traitement	n	Réponse tumorale (A vs B)	Survie globale (A vs B)
Études prospectives					
Sansonno et coll. 2012 [64] Phase II randomisée, double insu Données probantes de niveau II	Italiens <u>Critère d'inclusion</u> : RC avec TACE et VHC+ <u>Grade Child-Pugh</u> : - A : 100% <u>Stade BCLC</u> : - B : 100%	A) TACE (doxorubicine + mitomycine) + sorafenib (400 mg, 2x/jour) B) TACE + placebo	Total : 80 A : 40 B : 40	<u>Délai médian jusqu'à la progression</u> : 9,2 vs 4,9 mois; p < 0,001 <u>Risque de progression</u> : HR = 2,5 (IC 95% : 1,66-7,56) <u>À 6 mois</u> <u>Taux récurrence intra-hépatique</u> : 22% vs 71%; p = 0,005 <u>Taux récurrence locale</u> : 45% vs 52%; p = 0,3 <u>Taux progression métachronale et multicentrique</u> : 22% vs 48%; p < 0,05	Aucune donnée
Kudo et coll. 2011 [63] Phase III, double insu Données probantes de niveau I	Asiatiques <u>Critère d'inclusion</u> : réponse ≥ 25% avec TACE <u>Taille tumorale</u> : ≤ 3 cm	A) TACE (1-3 Ctx : doxorubicine, épirubicine, cisplatine, mitomycine) + sorafenib (400 mg, 2x/jour) B) TACE + placebo	Total : 458 A : 229 B : 229	<i>Selon le comité central</i> <u>Délai médian jusqu'à la progression</u> : 5,4 vs 3,7 mois; p = 0,252 <u>Taux survie sans progression</u> : - 3 mois : 65% vs 58,7% - 6 mois : 45,7% vs 33,5% <i>Selon les investigateurs</i> <u>Risque de progression</u> : HR = 0,79 (IC 95% : 0,62-1,00); p = 0,049 <u>Délai médian jusqu'à la progression</u> : 7,2 vs 5,3 mois; p = 0,049 <u>Taux survie sans progression</u> : - 3 mois : 74,1% vs 67,9% - 6 mois : 54,9% vs 41,4%	<u>Médiane</u> : 29,7 mois vs non atteinte <u>Taux cumulatifs</u> : - 1 an : 94,6% vs 94,1% - 2 ans : 72,1% vs 73,8% <u>Risque de mortalité</u> : HR = 1,06 (IC 95% : 0,69-1,64); p = 0,790
Étude rétrospective					
Qu et coll. 2012 [66] Type cas témoins appariés Données probantes de niveau IV	Chinois <u>Grades Child-Pugh</u> : - A : 76% - B : 24% <u>Stades BCLC</u> : - B : 37% - C : 63%	A) TACE (oxaliplatine + fluorouracile glycosides + épirubicine) + sorafenib (400 mg, 2x/jour) B) TACE seule	Total : 90 A : 45 B : 45	Aucune donnée	<u>Médiane</u> : 27 vs 17 mois; p = 0,001 <u>Moyenne</u> : - Pts avec thrombose portale : 29 vs 16 mois; p = 0,027 - Pts avec métastases extrahépatiques : 27 vs 12 mois; p = 0,041

Étude	Population	Traitement	n	Réponse tumorale (A vs B)	Survie globale (A vs B)
Tan et coll. 2010 [65] Données probantes de niveau IV	Chinois <u>Critère d'inclusion</u> : multiples rechutes après greffe <u>Grades Child-Pugh</u> : - A : 55% - B : 45%	A) TACE + sorafenib (400 mg, 2x/jour), début sorafenib dès régression ¹ B) TACE seule	Total : 20 A : 10 B : 10	Entre 4 et 6 semaines ² - RO : 0% vs 10% - CM : 70% vs 40% - MP : 30% vs 60% p = ns	<u>Suivi médian</u> : A : 14 mois et B : 6 mois <u>Risque de mortalité globale</u> : HR = 0,305 (IC 95% : 0,104-0,890); p = 0,03 <u>Risque de mortalité post-récidive</u> : HR = 0,195 (IC 95% : 0,057-0,669); p = 0,009
Abrégé de communication					
Lencioni et coll. 2012 [67] Phase II randomisée	Européens <u>Grade Child-Pugh</u> : A <u>Stade BCLC</u> : B	A) DEB-TACE (DC Bead-doxorubicine) + sorafenib (400 mg, 2x/jour) B) DEB-TACE + placebo	Total : 307 A : 154 B : 153	<u>Délai jusqu'à la progression</u> : HR = 0,797 (IC 95 % : 0,588-1,080); p = 0,072	<u>Risque de mortalité</u> : HR = 0,898 (IC 95% : 0,606-1,330); p = 0,295

¹ Aucun détail n'est donné sur le protocole de TACE et d'administration de sorafenib, mais certains indices suggèrent que le sorafenib était débuté à la progression de la maladie.

² Réponse selon les critères RECIST.

CM : contrôle de la maladie; Ctx : chimiothérapie; DEB-TACE : chimoembolisation à l'aide de billes à élution de médicaments; HR : *hazard ratio*; IC : intervalle de confiance; MP : maladie en progression; n : nombre de patients; nd : non disponible; ns : statistiquement non significatif; Pts : patients; RC : réponse complète; RO : réponse objective; TACE : chimoembolisation; VHC+ : séropositif pour le virus de l'hépatite C; vs : *versus*.

Données sur fond gris : résultats significativement différents entre les groupes.

4.2. Résultats de la revue des recommandations pour la pratique clinique

4.2.1. Guides de pratique clinique

4.2.1.1 European Association for the Study of the Liver (EASL) et European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

En 2012, l'EASL et l'EORTC ont conjointement publié une mise à jour de leurs recommandations cliniques portant sur la prise en charge des patients atteints d'un CHC [8]. Les recommandations relatives aux thérapies par embolisation transartérielle sont les suivantes¹⁷ :

- La TACE est recommandée pour le traitement des patients atteints d'un CHC de stade BCLC B et présentant des tumeurs multinodulaires asymptomatiques sans envahissement vasculaire et sans métastase extrahépatique (données probantes de niveau 1iiA, recommandation de grade 1A).
- L'utilisation de billes à élution de médicaments (DEB-TACE) a montré des taux de réponse similaires à l'utilisation des particules de gelfoam-lipiodol et est associée à moins d'effets indésirables systémiques (données probantes de niveau 1D, recommandation de grade 2B).
- La TACE est déconseillée pour les patients atteints d'une maladie hépatique décompensée, d'une dysfonction hépatique avancée, d'un envahissement vasculaire macroscopique ou de métastases extrahépatiques (données probantes de niveau 1iiA, recommandation de grade 1B).
- La TAE n'est pas recommandée (aucune gradation).
- L'irradiation interne avec du Lipiodol^{MD} marqué à l'iode-131 ou avec des billes de verre contenant de l'yttrium-90 a montré des résultats anti-tumoraux prometteurs et un profil d'innocuité sécuritaire, mais ne peut être recommandée comme un traitement standard. Plus d'études sont nécessaires pour établir son efficacité comparative chez cette population (données probantes de niveau 2A, recommandation de niveau 2B).

4.2.1.2 European Society of Medical Oncology (ESMO) et European Society of Digestive Oncology (ESDO)

En 2012, l'ESMO et l'ESDO ont publié conjointement une mise à jour de leurs recommandations cliniques portant sur le diagnostic, le traitement et le suivi du CHC [69]. Les recommandations relatives aux thérapies par embolisation transartérielle sont les suivantes¹⁸ :

- La TACE est recommandée pour les patients atteints d'un CHC de stade BCLC B ou pour ceux présentant une excellente fonction hépatique et des tumeurs multinodulaires asymptomatiques

¹⁷ Échelles du *National Cancer Institute: PDQ levels of Evidence for Adult and Pediatric Cancer Treatment Studies*. Niveaux de données probantes : 1iiA) études randomisées ou méta-analyses d'études randomisées; devis ouvert; point d'aboutissement de survie globale; 1D) études randomisées contrôlées ou méta-analyses d'études randomisées; point d'aboutissement indirect; 2A) études non randomisées; point d'aboutissement de survie globale. Grades de recommandation : 1A) forte recommandation et évidence de qualité; 1B) forte recommandation et évidence de qualité modérée; 2B) plus faible recommandation et évidence de qualité modérée.

¹⁸ Échelles de l'*Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System*. Niveaux de données probantes : I) études randomisées; II) études non randomisées bien conçues; études de cohortes ou de type cas témoins; III) preuve d'opinions d'autorités respectées sur la base de l'expérience clinique, d'études descriptives ou de rapports de comités d'experts. Grades de recommandation : A) bonne évidence; un énoncé sans grade est considéré par les auteurs et la faculté de l'ESMO comme étant un standard justifié de la pratique clinique.

sans envahissement vasculaire macroscopique ou métastase extrahépatique (données probantes de niveau I, recommandation de grade A).

- La DEB-TACE sélective est recommandée pour minimiser les effets indésirables systémiques de la chimiothérapie (données probantes de niveau II, recommandation de grade A).
- La combinaison TACE et sorafenib, séquentielle ou concomitante, ne peut être recommandée en dehors d'essais cliniques.
- Le traitement de TARE avec sphères de verre ou de résine contenant de l'yttrium-90 peut être aussi efficace que celui de sorafenib ou de TACE chez certains patients, tels ceux pour qui la TACE a échoué, présentant une excellente fonction hépatique, un envahissement macrovasculaire et une absence de métastase extrahépatique (données probantes de niveau III, recommandation de grade C).

4.2.1.3 American Association for the Study of the Liver Diseases (AASLD)

En 2011, l'AASLD a publié une mise à jour de ses recommandations cliniques portant sur la prise en charge des patients atteints d'un CHC [11]. Les recommandations relatives aux thérapies par embolisation transartérielle énoncées sont les suivantes¹⁹ :

- La TACE est recommandée comme thérapie non curative de première intention pour les patients non opérables présentant de grosses masses ou des masses multifocales sans envahissement vasculaire ou métastase extrahépatique (données probantes de niveau I).
- La TARE avec microsphères de verre contenant de l'yttrium-90 peut induire une nécrose tumorale importante et présente un profil d'innocuité acceptable. Aucune étude n'a démontré son effet sur la survie et, par conséquent, sa valeur clinique n'a toujours pas été établie. Par conséquent, le traitement ne peut être recommandé comme une thérapie standard pour les CHC avancés en dehors d'essais cliniques (données probantes de niveau II).

4.2.1.4 Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (DETMIS) du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

En 2001, la DETMIS du CHUM a examiné la pertinence de l'utilisation de microsphères chargées de doxorubicine (DEB-TACE avec DC Bead^{MD}) pour le traitement de patients atteints d'un CHC non résécable traités au CHUM [68]. L'utilisation des particules DC Bead^{MD} offre certains avantages par rapport à la TACE conventionnelle, notamment en termes d'efficacité (réponse tumorale), d'innocuité et de reproductibilité. Sur la base d'une revue de la littérature disponible et de la courte expérience du CHUM, la DETMIS émet les conclusions suivantes :

- En dépit de ces avantages théoriques, les résultats fournis par les quelques études publiées à ce jour ne démontrent pas la supériorité du traitement par DC Bead^{MD} sur les traitements conventionnels en termes de réponse tumorale ou de survie.
- Devant l'absence de données probantes démontrant un avantage, il n'est pas recommandé d'offrir ce traitement à même les budgets de fonctionnement.

¹⁹ Niveaux d'évidence : I) essais contrôlés randomisés; II-1) essais contrôlés sans randomisation; II-2) études de cohortes ou cas-contrôle; II-3) séries temporelles multiples ou expériences mal contrôlées.

- Le traitement par DC Bead^{MD} demeure une intervention expérimentale et doit faire l'objet d'autres études.

4.2.1.5 Japan Society of Hepatology

En 2010, la *Japan Society of Hepatology* a publié une mise à jour de ses recommandations cliniques portant sur la prise en charge des patients atteints d'un CHC [12]. Les recommandations relatives aux thérapies par embolisation transartérielle sont les suivantes²⁰ :

- La TACE/TAE est recommandée pour le traitement des patients atteints d'un CHC avancé et de dommages hépatiques de stades A et B (inopérables et non admissibles à l'ablation locale). Il est recommandé de prendre en compte la proportion du foie non cancéreux ciblée par la TACE/TAE par rapport au volume entier du foie ainsi que la fonction hépatique résiduelle lorsque la TACE/TAE est envisagée (recommandation de grade A).
- Il est recommandé d'effectuer une TACE/TAE supersélective, qui est plus efficace et qui cause rarement une détérioration du tissu hépatique non cancéreux, en ciblant non seulement l'artère irriguant la tumeur, mais aussi les branches de la veine porte qui la longent (recommandation de grade C1).
- Il est recommandé d'effectuer la TACE avec Lipiodol^{MD} en tenant compte de la réserve hépatique et de la région du tissu hépatique non cancéreux ciblé par la TACE (recommandation de grade B).
- Il semble que la sensibilité aux agents anticancéreux varie en fonction des patients. Aucun médicament spécifique ne peut être recommandé (recommandation de grade C1).
- La TACE devrait être répétée au moment où la tumeur développe une forte vascularisation, quand les marqueurs tumoraux sont élevés ou quand le diamètre de la tumeur a augmenté (recommandation de grade B).

4.2.2. Revues systématiques

En 2012, **Martin et coll.** ont publié une revue systématique visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de la DEB-TACE à celles de la TACE conventionnelle pour le traitement du CHC [71]. Les études comparatives publiées de 1995 à 2007 ont été considérées; 28 publications ont été répertoriées. Les auteurs rapportent les conclusions suivantes :

- L'exposition systémique à la doxorubicine est significativement moindre pour les patients traités avec la DEB-TACE qu'avec la TACE conventionnelle.
- La méthode n'influe pas sur le taux d'incidence du syndrome postembolisation.
- Les effets indésirables liés à la chimiothérapie, notamment l'alopecie et l'augmentation de la concentration sérique de l'ALT et de l'AST, sont moins fréquents avec la TACE.
- Les patients dont la maladie est plus avancée (stade Child-Pugh B, statut de performance de l'ECOG de 1, maladie récurrente ou maladie bilobaire) obtiennent un meilleur taux de réponse objective ($p = 0,038$) et un meilleur contrôle de la maladie ($p = 0,026$) en faveur de la DEB-TACE.

²⁰ Grades de recommandation : A) fortement recommandé; B) recommandé; C1) à considérer mais peu d'évidences disponibles.

- Les critères de sélection des patients pouvant recevoir un traitement de DEB-TACE sécuritaire sont : un statut de performance de l'ECOG de 0 ou 1, une bonne fonction hépatique (stade Child-Pugh A ou B), des concentrations sériques de bilirubine inférieures à 3 mg/dl (<51,3 µmol/l) et aucune évidence de maladie tumorale avancée (maladie affectant > 50 % du foie, envahissement vasculaire ou métastases extrahépatiques).

En 2011, **Lau et coll.** ont publié une revue systématique visant à évaluer l'efficacité de la TARE utilisant l'yttrium-90 pour le traitement du CHC [73]. Les études publiées sur le sujet de 1990 à 2009 ont été considérées; 7 études ont été répertoriées et aucune d'elles ne comparait la TARE à la TACE. Les auteurs ont conclu que la TARE effectuée avec des microsphères de verre ou de résine, contenant de l'yttrium-90, est une option de traitement acceptable pour les patients atteints d'un CHC avancé qui ne peuvent bénéficier d'une ablation par radiofréquence, d'une hépatectomie partielle ou d'une greffe. Les patients admissibles doivent présenter une fonction hépatique satisfaisante et ne présenter aucune métastase extrahépatique. Les évidences démontrent que le dégagement de la veine porte, le grade Child-Pugh, la concentration sérique de l'AFP pré-traitement, le ratio de distribution de la dose tumeur/tissus normaux et le nombre de traitements reçus sont des facteurs pronostiques de réponse à la TARE utilisant l'yttrium-90.

En 2009, **Carter et coll.** ont publié une revue systématique visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la DEB-TACE pour le traitement de tumeurs hépatiques primaires ou métastatiques [72]. La recherche couvrait la période allant de 2006 à 2009; 4 études prospectives et 14 abrégés portant spécifiquement sur le traitement du CHC ont été retenus. Les données rapportent que la DEB-TACE est associée à des taux de réponse objective selon l'EASL à 1, 4, 6-7 et 10 mois de 65 %, 71 %, 75 % et 88 % respectivement. Selon les critères RECIST, les taux de réponse objective obtenus à 1, 4 et 6 mois ont été de 50 %, 36 % et 42 %. L'effet indésirable le plus fréquent a été le syndrome postembolisation, rapporté chez 82 % des patients. Parmi les 253 patients évalués, 11 (5 %) sont décédés d'une maladie hépatique progressive (n = 5), d'un infarctus du myocarde (n = 3), d'une embolie pulmonaire, d'une infection postopératoire ou d'une insuffisance hépatique (n = 1 chacun).

En 2006, **Lopez et coll.** ont publié une mise à jour de la revue systématique de Llovet et coll. publiée en 2003 (voir section 4.1.1.4 [30]) [70]. L'objectif était d'effectuer une analyse exhaustive des études de phase III publiées de 2002 à 2005 portant sur toutes les modalités disponibles pour le traitement du CHC. Les conclusions relatives aux thérapies transartérielles sont les suivantes :

- Les thérapies par embolisation transartérielle sont associées à des taux de réponse partielle variant de 15 % à 55 % et retardent significativement la progression tumorale et l'envahissement vasculaire.
- La TACE et la TAE offrent un effet bénéfique de survie globale par rapport à un traitement conservateur, bien que cet effet soit qualifié de modeste.
- La TAE seule n'apporte aucun bénéfice de survie globale significatif.
- Les patients admissibles au traitement doivent présenter une bonne fonction hépatique et une maladie multinodulaire asymptomatique sans envahissement vasculaire ni métastase extrahépatique.

- La TAC et la TARE, utilisant de l'iode-131 ou de l'yttrium-90, sont associées à des taux de réponse objective supérieurs à 20 %. Cependant, plus d'études sont nécessaires avant que l'on puisse statuer sur le bénéfice de leur utilisation.

4.2.3. Consensus d'experts

4.2.3.1 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

En 2012, le NCCN a mis à jour son consensus d'experts portant sur la prise en charge des patients atteints d'un cancer hépatobiliaire [76]. Les recommandations sur l'utilisation de thérapies par embolisation transartérielle sont les suivantes (recommandations de grade 2A²¹) :

- Les thérapies par embolisation transartérielle (TACE, TAE et TARE) sont indiquées pour toute tumeur, sans égard à sa localisation, dans la mesure où l'artère l'irriguant peut être isolée sans risque d'embolisation non ciblée.
- La TACE et la TAE sont relativement contre-indiquées chez les patients présentant une concentration sérique de bilirubine supérieure à 3 mg/dl (> 51,3 µmol/l), à moins qu'une injection segmentaire puisse être réalisée.
- La TACE est relativement contre-indiquée dans les cas de thrombose du tronc principal de la veine porte et absolument contre-indiquée dans les cas de grade Child-Pugh C.
- Le point d'aboutissement angiographique de la lésion est choisi par le médecin traitant et dépend de la taille de l'artère, de la dynamique du flux sanguin, de la vascularisation de la tumeur, du dégagement de la veine porte et du nombre de traitements transartériels reçus antérieurement.
- L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation concomitante du sorafenib et de la TACE font présentement l'objet d'études cliniques.

4.2.3.2 Society of Interventional Radiology

En 2012, le comité sur les standards de pratique de la Society of Interventional Radiology a publié un consensus d'experts portant sur l'utilisation de la TACE, de la TAE et de la TAC pour le traitement des tumeurs hépatiques primaires et métastatiques [78]. On y mentionne les points suivants :

- La TACE est indiquée pour les patients présentant une tumeur à prédominance hépatique (maladie localisée au foie uniquement ou maladie dont le site hépatique est le plus susceptible de causer le décès ou des morbidités) qui ne sont pas admissibles à une résection curative.
- Les critères d'exclusion pour la TACE ne sont pas définitivement établis. Toutefois, le remplacement de plus de 50 % du foie par la tumeur, des valeurs de bilirubine supérieures à 2 mg/dl (34,2 µmol/l), des niveaux de lactate déshydrogénase supérieurs à 425 mg/dl et des niveaux de l'AST supérieurs à 100 IU/l engendrent une association anecdotique forte avec la mortalité postprocédurale. Par contre, ces facteurs pris individuellement ne sont pas prédictifs d'un mauvais pronostic.

²¹ Recommandation de grade 2A) consensus uniforme du NCCN que la recommandation est appropriée sur la base de données probantes de niveau faible, incluant l'expérience clinique.

- La TACE devrait être offerte à des patients présentant une cirrhose bien compensée, et le traitement ne devrait être répété qu'en présence d'une tumeur viable.
- Plusieurs patients admissibles à la TACE pourraient aussi être traités par TARE.
- Les patients présentant une réserve hépatique ou un statut de performance limité ont obtenu de meilleurs résultats avec la DEB-TACE qu'avec la TACE.
- Une déclaration définitive concernant l'ajout ou non d'une chimiothérapie à l'embolisation ne pourra être faite qu'avec la publication d'études randomisées contrôlées supplémentaires de puissance statistique appropriée.

4.2.3.3 Consensus canadien multidisciplinaire

En 2011, **Sherman et coll.** ont publié les résultats d'un consensus d'experts canadien multidisciplinaire sur la prise en charge du CHC [79]. Les recommandations pertinentes pour le présent guide sont les suivantes²² :

- La TACE est le traitement de choix pour les patients atteints d'un CHC de stade BCLC B (données probantes de niveau 1A).
- Les évidences sont insuffisantes pour que la radiothérapie interne (TARE) ou externe soit recommandée pour le traitement du CHC (données probantes de niveau 4).

On mentionne également que les évidences sur le bénéfice de survie de la TAE sont peu solides et que la TACE est préférée à la TAE. De plus, on reconnaît que selon les données actuelles, la DEB-TACE n'est pas une modalité supérieure à la TACE conventionnelle mais qu'elle pourrait engendrer moins d'effets indésirables.

4.2.3.4 Thésaurus national de cancérologie digestive

En 2011, le Thésaurus national de cancérologie digestive a publié un consensus d'experts sur la prise en charge du CHC [77]. Les énoncés sur l'utilisation des thérapies par embolisation transartérielle sont les suivants :

- La TACE est indiquée pour le traitement palliatif de première intention des CHC évolués (c'est-à-dire en pratique surtout multinodulaire), en l'absence de métastase et d'anomalie significative du flux portal, chez les malades Child-Pugh A, (les thromboses portales non tronculaires ne sont pas une contre-indication) ou éventuellement B7, asymptomatiques et en bon état général (stade selon l'OMS de 0).
- Les modalités procédurales de la TACE (type de chimiothérapie, agent d'embolisation, avec ou sans lipiodol, réalisation pratique) et de surveillance après le traitement ne sont pas consensuelles.
- De nouvelles modalités de TACE utilisant des microsphères chargées de cytotoxiques sont en évaluation; elles ont l'avantage d'une meilleure standardisation de la technique, mais, bien qu'une

²² Niveaux de données probantes : 1A) revue systématique d'études randomisées; 4) séries de cas.

meilleure biodisponibilité du cytotoxique sur le site tumoral ait été constatée, leur supériorité sur la TACE conventionnelle n'a pas été démontrée en termes de survie.

- Pour la TARE, l'absence de perfusion portale reste une contre-indication.
- Dans une étude rétrospective comparative, la radioembolisation entraînait un délai jusqu'à la progression supérieur et un taux de complications moindre comparativement à la TACE, mais aucune différence de survie globale n'a été constatée entre les deux méthodes.

4.2.3.5 Asian Pacific Association for the Study of the Liver

En 2010, **Omata et coll.** ont publié le consensus d'experts de l'*Asian Pacific Association for the Study of the Liver* portant sur la prise en charge des patients atteints d'un CHC [9]. Les recommandations relatives à l'utilisation de la TACE sont les suivantes²³ :

- La TACE est recommandée comme traitement de première intention pour les patients atteints d'un CHC non résécable, de grande taille ou multifocal, sans envahissement vasculaire ni métastase extrahépatique (données probantes de niveau 1a, grade de recommandation A).
- La TACE peut être offerte à des patients atteints d'un CHC de stade précoce chez qui une ablation par radiofréquence est difficilement réalisable en raison de la localisation de la tumeur ou de comorbidités (données probantes de niveau 3, grade de recommandation C).

4.2.3.6 Asian Oncology Summit 2009

En 2009, **Poon et coll.** ont publié les conclusions du consensus de l'*Asian Oncology Summit 2009* portant sur la prise en charge des patients atteints d'un CHC en Asie [75]. Ce consensus visait à émettre des recommandations adaptées à la disponibilité des ressources médicales dans les différentes régions de l'Asie. Chaque recommandation est rattachée à l'un des quatre niveaux de ressources établis : de base, limité, amélioré et maximal. Les recommandations sur l'utilisation des thérapies par embolisation transartérielle sont les suivantes²⁴ :

- La TACE est une option recommandée pour les patients atteints d'un CHC non résécable de grande taille et présentant une bonne fonction hépatique, sans envahissement vasculaire ni métastase extrahépatique (niveau de ressources amélioré, données probantes de niveau 1a).
- La radiothérapie interne sélective (TARE) peut être considérée pour le traitement des patients atteints d'un CHC localement avancé et présentant une bonne fonction hépatique, sans envahissement vasculaire ni métastase extrahépatique (niveau de ressources maximal, données probantes de niveau 4).

²³ Échelles du *Oxford System of Evidence-Based Medicine*. Niveaux de données probantes : 1a) preuve provenant d'études randomisées (données homogènes); 3) preuve provenant d'études cas témoins. Grades de recommandation : A) basée sur des données probantes de niveau 1; C) basée sur des données probantes de niveau 4 ou extrapolée de données probantes de niveau 2 ou 3.

²⁴ Échelles du *Oxford System of Evidence-Based Medicine*. Niveaux de données probantes : 1a) preuve provenant d'études randomisées (données homogènes); 4) preuve provenant d'études de séries de cas, d'études de cohortes ou de type cas témoins de faible qualité.

4.2.3.7 Radioembolization Brachytherapy Oncology Consortium

En 2007, **Kennedy et coll.** ont publié le consensus d'experts du *Radioembolization Brachytherapy Oncology Consortium* portant sur l'utilisation de la TARE pour le traitement de tumeurs hépatiques primaires ou métastatiques, tel qu'élaboré lors d'une réunion tenue en 2006 à Columbus, en Ohio [74]. Les recommandations les plus pertinentes pour le présent guide sont les suivantes :

- Il y a suffisamment d'évidence appuyant la sécurité et l'efficacité des thérapies utilisant les microsphères contenant de l'yttrium-90 chez certains patients sélectionnés.
- Une approche multidisciplinaire réunissant les habiletés et l'expertise de différentes spécialités est essentielle pour la prise en charge des patients atteints de tumeurs hépatiques primaires ou métastatiques.
- Les candidats pour la TARE sont les patients atteints de tumeurs hépatiques primaires ou métastatiques non résécables dont la charge tumorale hépatique est dominante et l'espérance de vie est supérieure à 3 mois.
- Les contre-indications absolues de la TARE avec microsphères d'yttrium-90 incluent la démonstration, à l'examen de distribution de macro-agrégats d'albumine marqués au technétium-99, qu'une dose de radiation supérieure à 30 Gy puisse potentiellement exposer les poumons ou être dirigée vers le tractus gastro-intestinal sans possibilité de correction.
- Les contre-indications relatives de la TARE avec microsphères d'yttrium-90 incluent une réserve hépatique limitée, des niveaux de bilirubine irréversiblement élevés, une obstruction de la veine porte (à moins qu'une TARE sélective ou supersélective puisse être effectuée) et une radiothérapie antérieure impliquant le foie.
- Des techniques d'angiographie méticuleuses sont requises chez les patients pour qui un traitement de TARE est considéré. Tous les vaisseaux extrahépatiques prenant origine à l'artère hépatique qui irriguent le tractus gastro-intestinal devraient, dans la plupart des circonstances, être embolisés afin que la déposition extrahépatique de microsphères d'yttrium-90 soit évitée.
- En présence d'une maladie bilobaire, une infusion unique et globale du foie avec des microsphères d'yttrium-90 ou des infusions unilobaires séquentielles sont des options acceptables. Les patients présentant une maladie unilobaire devraient recevoir une thérapie seulement au lobe affecté.
- Des essais cliniques supplémentaires sont essentiels pour mieux définir la sécurité et le rôle des microsphères d'yttrium-90 dans le contexte de la disponibilité des thérapies actuelles.

5. DISCUSSION

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) constitue une problématique de santé majeure à l'échelle mondiale : il se classe cinquième parmi les cancers les plus diagnostiqués et il constitue la troisième cause de mortalité par cancer [1, 3]. Au Canada, le CHC est l'un des cancers en progression; le taux d'incidence du CHC a connu une augmentation de 3,7 % par an chez les hommes et de 2,4 % par an chez les femmes de 1998 à 2007 [6]. Cette néoplasie est souvent diagnostiquée tardivement, ce qui contribue à son mauvais pronostic (taux de survie à 5 ans de 20 %) [6]. Le CHC se développe le plus souvent sur un foie cirrhotique, et le degré d'insuffisance hépatique associé influe sur le pronostic [1]. Aujourd'hui, le dépistage du CHC chez les patients cirrhotiques ayant cours dans plusieurs régions du monde fait en sorte qu'un traitement potentiellement curatif par résection, greffe ou techniques ablatives transcutanées peut être envisagé pour environ le tiers des patients [1, 18]. Lorsque ces méthodes ne sont pas indiquées, les options palliatives se limitent aux thérapies par embolisation transartérielle [11] et à l'administration de sorafenib [5, 19].

L'efficacité des thérapies par embolisation transartérielle soulève encore à ce jour la controverse. Le présent guide vise à émettre des lignes directrices quant à l'efficacité et à l'innocuité de ces thérapies pour le traitement du CHC, en fonction des données scientifiques disponibles à ce jour.

La revue de la littérature effectuée a permis de répertorier 56 articles portant sur les thérapies par embolisation transartérielle, dont 35 études originales. Ces thérapies étant à visée palliative, la survie globale a été considérée comme le point d'aboutissement le plus important pour l'évaluation de l'efficacité. Tel que décrit dans la section « Résultats », l'essentiel des données probantes jugées pertinentes repose sur des petites études randomisées, des études rétrospectives comparatives et des méta-analyses. La preuve dans son ensemble est souvent constituée de résultats contradictoires qui ne permettent pas de statuer facilement sur l'efficacité de ces traitements.

Après une trentaine d'années d'utilisation de ces thérapies, aucune grande étude randomisée comptant quelques centaines de patients n'a été réalisée. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cet état de fait. En Occident, le recrutement de grandes cohortes pour l'étude du CHC est limité par un taux d'incidence de la maladie qui est relativement faible en comparaison à certains autres cancers [102], alors qu'en Asie, continent où se trouvent près de 80 % des cas de CHC à l'échelle mondiale, les ressources disponibles ne sont pas partout favorables à l'investigation clinique [75]. De surcroît, la fenêtre d'indication étroite des thérapies par embolisation transartérielle limite le nombre de candidats pour le recrutement. En effet, ces thérapies ne s'adressent pas aux patients atteints d'un CHC de stade précoce, qui sont traités avec des thérapies potentiellement curatives, ni à une proportion importante des autres patients, ceux présentant une mauvaise fonction hépatique, une charge tumorale trop importante, un envahissement de la veine porte ou des métastases extrahépatiques. Par conséquent, les thérapies par embolisation transartérielle sont indiquées dans environ 15 % à 30 % des cas de CHC. Dans le cas particulier de la TACE, le recrutement de grandes cohortes pour mener des études permettant de statuer sur son efficacité par rapport à l'absence de traitement n'est pratiquement plus envisageable depuis que la thérapie est devenue un standard de pratique à l'échelle mondiale à la suite de la publication en 2002 de deux petites études démontrant un bénéfice de survie [20, 21] et en 2003 d'une méta-analyse corroborant cette conclusion. Devant l'absence de grandes études de phase III, le comité de rédaction a pris la décision de considérer en preuve les études rétrospectives ayant comparé des groupes relativement homogènes.

Un certain nombre de facteurs ont vraisemblablement contribué à l'hétérogénéité des résultats obtenus. Une partie de la variabilité peut s'expliquer par des facteurs liés aux patients, par exemple l'origine ethnique, l'étiologie des cirrhoses et les critères de sélection différents. Si l'on utilise le système Child-

Pugh depuis sa création pour évaluer la fonction hépatique, les systèmes de stadification tenant compte à la fois de la fonction hépatique et du stade de la maladie tumorale ont été multiples (Annexe III) et aucun n'est parvenu à s'imposer mondialement [2]. À cet égard, le système Okuda a été utilisé dans pratiquement toutes les études retenues évaluant la TACE et la TAE. Cependant, le critère de ce système caractérisant la maladie tumorale discrimine seulement entre les tumeurs occupant moins de 50 % et celles occupant plus de 50 % du volume du foie. Ce critère était pertinent à l'époque où les cas de CHC étaient presque tous diagnostiqués à un stade avancé, mais aujourd'hui, il est peu informatif. Le système de stadification BCLC est maintenant l'un des plus utilisés en raison du fait que les stades sont associés à des indications thérapeutiques [2].

Plusieurs facteurs d'hétérogénéité sont également liés aux procédures techniques elles-mêmes, notamment le ciblage plus ou moins sélectif avec le cathéter, l'agent chimiothérapeutique utilisé (p. ex. doxorubicine, épirubicine, cisplatine, mitomycine ou combinaison d'agents), les différentes doses administrées, l'agent d'embolisation (particules de composition différente, de tailles différentes, de consistance différente), les critères de répétition variables, les méthodes de suivi et les critères d'évaluation de la réponse. Il importe aussi de mentionner que les techniques initiales de TACE et de TAE n'ont pas de tout temps été optimales et que certaines technologies, notamment l'apparition des microcathéters vers la fin des années 1990, ont contribué à l'amélioration des techniques.

Entre autres sources de variabilité, il faut ajouter les faiblesses méthodologiques, qui ouvrent la porte à divers biais. De plus, le petit échantillonnage et les multiples sources de variabilité limitent la puissance, un élément important à considérer dans l'interprétation des résultats.

5.1. TACE

5.1.1. Appréciation des études

La TACE a été comparée à l'absence de traitement dans six études de phase III randomisées [20, 21, 32-35] et dans une étude de phase II non randomisée [36]. L'échantillon de ces études variait entre 42 et 123 patients. La proportion des patients présentant une bonne fonction hépatique (Child-Pugh A) était relativement élevée et semblable entre les études, variant entre 70 % et 100 %. En ce qui a trait à la charge tumorale, seule l'étude de **Pelletier et coll. 1990** a rapporté des tailles tumorales apparemment plus importantes, les tumeurs occupant en moyenne de 34 % à 41 % du volume du foie [35].

Les études prospectives incluses comportaient certaines particularités, et parfois lacunes, méthodologiques affectant plus ou moins leur validité. Deux études ont utilisé un design séquentiel triangulaire afin de limiter leur durée [20, 34]. Dans l'étude du **GETCH**, les règles établies pour mettre fin à l'étude étaient relativement strictes (différence de 25 % absolue à 8 mois et $\beta = 10\%$), ce qui minimisait le risque de surestimer les résultats [34]. Dans l'étude de **Llovet et coll.**, les règles étaient moins strictes mais tout de même acceptables (différence de 25 % absolue à 2 ans et $\beta = 20\%$) [20]. Dans l'étude du **GETCH**, les groupes étaient hétérogènes pour quelques caractéristiques reliées à la maladie tumorale, toutes à l'avantage du groupe recevant le traitement [34]. Des analyses ajustées en fonction de ces paramètres ont été présentées et ont renforcé les conclusions.

Des déviations au protocole ou des pertes de vue ont été observées à des taux particulièrement élevés dans deux études [32, 33]. Dans l'étude de **Dozzo et coll.**, 15 % des patients du groupe TACE n'ont pas reçu le traitement, alors que 7 % des patients du groupe témoin ont reçu la TACE [32]. Dans l'étude de **Pelletier et coll. 1998**, 16 % des patients du groupe TACE n'ont pas reçu le traitement ou ont reçu une TACE jugée insatisfaisante. De plus, un patient de chaque groupe a été perdu de vue [33].

Deux études ont rapporté un taux de mortalité à 1 an élevé, suggérant que les patients avaient une maladie plus avancée que dans les autres études. [32, 35]. Les seuls éléments rapportés dans l'article de **Dozzo et coll.** qui sont de nature à corroborer cette possibilité sont à l'effet que 62 % des patients présentaient une tumeur de 5 cm ou plus et qu'au moins 66 % étaient symptomatiques [32]. En ce qui a trait à l'étude de **Pelletier et coll. 1990**, il a déjà été mentionné que les patients présentaient apparemment des tumeurs plus grosses que dans les autres études prospectives [35].

Finalement, l'examen des études prospectives montre que les études de **Llovet et coll.** et de **Lo et coll.** ne comportent pas de lacune majeure et sont de meilleure qualité sur le plan méthodologique, bien que quelques informations utiles soient manquantes dans **Lo et coll.** (p. ex. : information sur le processus de randomisation et distribution des patients selon le grade Child-Pugh) [20, 21].

Cinq études rétrospectives comparatives ont également été incluses [37-41]. L'échantillon de ces études variait de 57 à 242 patients. À l'exception de l'étude de **Bronowicki et coll. 1996** [37], toutes les études ont recruté des patients atteints d'une maladie relativement avancée, dont plus de 60 % des patients avaient un stade Okuda II ou III ou un stade CLIP de 3 à 5. L'étude de **Huang et coll.** portait d'ailleurs spécifiquement sur le traitement de tumeurs de plus de 10 cm [41].

Les groupes des études de **Bronowicki et coll. 1996** et de **Stefanini et coll.** n'étaient pas homogènes quant à certaines caractéristiques tumorales [37, 39]. Dans l'étude de **Stefanini et coll.**, le taux de perte de vue dans le groupe TACE a été de 23 % [39]. Parmi les études rétrospectives, celle de **Bronowicki et coll. 1994** présente un intérêt particulièrement grand, car le nombre de patients s'élevait à 254, les patients traités ont été appariés à des témoins et aucun déséquilibre entre les groupes n'a été relevé [38].

5.1.2. Résultats et méta-analyses

Les résultats de survie globale des études de **Llovet et coll.**, **Lo et coll.** et **Yuen et coll.** ont démontré que la TACE offre un bénéfice significatif comparativement à l'absence de traitement (survie globale à 2 ans variant de 31 % à 79 %) [20, 21, 36], alors que ceux des études de **Dozzo et coll.**, **Pelletier et coll. 1998 et 1990** et du **GETCH** ont rapporté que ce traitement n'a aucun effet [32-35]. Toutes les études ayant évalué la réponse au traitement ont montré que la TACE était associée à une meilleure réponse tumorale [20, 21, 33-35]. Cela indique que l'obtention d'une réponse au traitement ne suffit pas à conférer un avantage de survie globale. De plus, toutes les études rétrospectives suggèrent que la TACE prolonge la survie globale [37-41].

Un certain nombre de facteurs pourraient hypothétiquement expliquer la grande variabilité des résultats de survie globale. L'origine ethnique est l'un d'eux, mais ce facteur ne semble pas pouvoir expliquer la variabilité observée, puisque les études prospectives positives ont été réalisées dans des régions géographiques différentes, soit deux en Chine [21, 36] et une en Espagne [20]. Bien que la fonction hépatique résiduelle ait sans contredit une importance majeure en termes d'innocuité et de pronostic, ce facteur ne semble pas pouvoir expliquer à lui seul les différences de résultats observées, car l'étude du **GETCH** a été réalisée auprès de patients de grade Child-Pugh A seulement et n'a pas montré de bénéfice de survie globale [34]. Le fait que trois études rétrospectives ont montré un avantage de survie tout en ayant inclus des patients avec une moins bonne réserve hépatique vient aussi appuyer cet argument [38-40]. Le stade de la maladie tumorale pourrait avoir contribué à la différence d'effet observée, mais le manque d'information dans les articles sur cet aspect permet difficilement de l'affirmer. Mentionnons toutefois que **Lo et coll.** [21] ont montré un effet positif de la TACE sur la survie globale malgré le fait que 27 % des patients présentaient une thrombose portale lobaire, alors que cette caractéristique était un facteur d'exclusion de l'étude du **GETCH**, qui n'a démontré aucun effet de la

TACE [34]. Certaines études rétrospectives ont également été réalisées avec des patients présentant de grosses tumeurs et ont montré un effet positif de la TACE [38, 40, 41]. L'étiologie des cirrhoses est un facteur qui corrèle par contre assez bien avec les résultats des études prospectives; aucune des études ayant recruté majoritairement des patients atteints d'une cirrhose alcoolique n'a montré un avantage de survie globale [32-35], alors que toutes les études ayant inclus majoritairement des patients atteints d'une cirrhose d'origine virale ont montré un bénéfice [20, 21, 36]. Par contre, les résultats des études rétrospectives ne corroborent pas cette explication, puisque trois de ces études comptaient des patients atteints majoritairement d'une cirrhose alcoolique [37, 38, 40]. Finalement, il appert que les études prospectives ayant montré un bénéfice de la TACE ont toutes été publiées dans les années 2000, alors que celles n'ayant pas montré d'effets, à l'exception de l'étude de **Dozzo et coll.**, sont les plus anciennes. Il est donc possible que l'effet positif de la TACE ne soit devenu manifeste qu'à partir du moment où le traitement était techniquement plus optimal, et la sélection des patients, plus ciblée. Les études rétrospectives, toutes positives, ont cependant été réalisées avant les années 2000. Ce type d'essais est toutefois plus sujet à générer des études positives en raison du plus grand risque de biais.

Trois méta-analyses d'études randomisées ont évalué l'effet de la TACE et de la TAE sur la survie globale [27, 30, 47]. Toutes les études randomisées que nous avons jugées pertinentes pour ce guide et qui étaient disponibles au moment des analyses ont été incluses dans les méta-analyses. Étant donné que la dernière étude jugée pertinente date de 2008 (**Dozzo et coll.** [32]), seule la méta-analyse d'**Oliveri et coll.** de la *Cochrane Collaboration* a considéré toutes les études randomisées décrites dans le présent document [27]. Cependant, toutes les méta-analyses ont sélectionné au moins une étude non pertinente à la question clinique. **Oliveri et coll.** [27] ont inclus l'étude d'Akamatsu et coll. [87], une étude dont les groupes expérimental et témoin recevaient aussi un traitement ablatif transcutané; toutefois, la contribution pondérée de cette étude n'a jamais dépassé 4,2 %. La méta-analyse de **Marelli et coll.** [47] a inclus deux études évaluant la TAC, soit celles de Madden et coll. et de Yoshikawa et coll. [89, 90]. Les méta-analyses de **Marelli et coll.** [47] et de **Llovet et coll.** [30] ont toutes inclus l'étude de Lin et coll., dans laquelle les groupes étaient aussi traités avec du 5-FU [88]. En raison de la sélection des études, la méta-analyse d'**Oliveri et coll.** semble être la meilleure pour répondre à la question clinique du présent guide [27].

Lorsque les méta-analyses principales de chaque publication (incluant tous les articles sélectionnés) sont considérées, celles de **Llovet et coll.** et de **Marelli et coll.** montrent un bénéfice de la TACE et de la TAE (TAC aussi incluse dans **Marelli et coll.**) sur la survie globale [30, 47], alors que celle d'**Oliveri et coll.** ne montre qu'une tendance statistique à l'avantage de ces traitements (HR = 0,81 [IC 95 % : 0,64-1,02]) [27]. Lorsque les méta-analyses spécifiques à la TACE sont considérées, celle de **Llovet et coll.** démontre un bénéfice de survie globale significatif [30], alors que celles de **Marelli et coll.** et d'**Oliveri et coll.** ne montrent qu'une tendance statistique à l'avantage du traitement [27, 47]. **Oliveri et coll.** ont conclu qu'il n'y a pas d'évidence ferme appuyant ou rejetant l'utilisation de la TACE ou de la TAE pour le traitement des patients atteints d'un CHC non résécable.

Trois réponses à la méta-analyse d'**Oliveri et coll.** ont été publiées [28, 29, 103]. Essentiellement, chaque réponse exprime son désaccord sur la sélection des études. Toutefois, force est de constater que s'il fallait refaire la méta-analyse, le choix des études à inclure serait différent pour chacun de ces groupes. Forner et coll. jugent que les études d'Akamatsu et coll. [87], de **Dozzo et coll.** [32] et de **Pelletier et coll.** 1990 [35] ne sont pas pertinentes et n'auraient pas dû être incluses [28]. Au contraire, Ray et coll. croient que la sélection des études était trop restrictive, puisqu'elle ne considérait que les études randomisées [29]. Finalement, Rose et coll. soutiennent que la sélection des études ne reflétait pas la pratique actuelle [103]. D'ailleurs, à cet égard, les auteurs des trois réponses sont d'avis que la méta-analyse d'**Oliveri et coll.** n'a pas tenu compte des progrès réalisés dans le temps concernant l'application du traitement [28, 29, 103]. Rose et coll. ont recalculé le risque de mortalité en incluant seulement les

études randomisées qu'ils considéraient pertinentes, en fonction de la pratique actuelle, soit celles de **Llovet et coll.**, de **Lo et coll.** et de **Dozzo et coll.** [20, 21, 32]; cette nouvelle estimation indique que la TACE diminue de façon significative le risque de mortalité de 21 % (HR = 0,79 [IC 95 % : 0,63-1,00]).

L'effet indésirable le plus fréquent de la TACE est le syndrome postembolisation (fièvre, nausées et douleurs abdominales), qui touche de 35 % à 100 % des patients [104]. De plus, environ 10 % des patients subissent des complications, les plus fréquentes étant l'insuffisance hépatique, les infections (cholécystite et abcès hépatique), les saignements gastro-intestinaux, l'ascite et l'encéphalopathie. Des décès reliés à la TACE surviennent chez environ 2 % à 4 % des patients [78]. Il faut toutefois souligner que ces chiffres ont été recueillis à partir d'études plus ou moins anciennes, certaines datant de plus de 15 ans. Les effets indésirables de la TACE sont généralement transitoires et gérables. La sélection des patients est un facteur clé pour minimiser les risques de complications et de décès, car ceux-ci sont plus fréquents chez les patients présentant une mauvaise fonction hépatique, une thrombose portale et/ou une charge tumorale importante [78, 104].

Deux études se sont intéressées à la qualité de vie des patients traités avec la TACE [32, 42]. **Toro et coll.** ont montré une détérioration de la qualité de vie dans la plupart des domaines plus rapide pour les patients du groupe témoin que pour ceux du groupe TACE. Toutefois, les scores de qualité de vie n'étaient pas significativement différents entre les groupes, à l'exception du domaine spécifique aux maladies hépatobiliaires à 6 mois [42]. **Dozzo et coll.** n'ont montré aucune différence de la qualité de vie avec la TACE [32].

5.1.3. Synthèse de la preuve

En résumé, les résultats des études prospectives originales sont contradictoires quant au bénéfice de survie de la TACE. Le CEPO considère toutefois qu'il est raisonnable de penser que les progrès techniques réalisés au fil des années donnent plus de poids aux études les plus récentes. À cet égard, trois des quatre études publiées depuis l'an 2000 montrent que la TACE procure un bénéfice de survie globale [20, 21, 36]. Si l'on considère la qualité méthodologique et la sélection des patients (selon les critères actuels, voir section 5.7), les deux meilleures études montrent un effet positif de la TACE [20, 21]. Les études rétrospectives comparatives, quant à elles, montrent toutes un effet positif de la TACE sur la survie globale et apportent un appui supplémentaire de la reconnaissance d'un bénéfice [37-41]. Le fait que les études randomisées répertoriées sont de petite taille et contradictoires renforce la nécessité d'avoir recours aux méta-analyses pour conclure avec un plus grand niveau de confiance. À cet effet, la méta-analyse d'Oliveri et coll. est considérée comme la plus pertinente et montre une forte tendance de la TACE à offrir un bénéfice de survie globale d'environ 20 % [27]. Malgré qu'il ne s'agisse que d'une tendance, le CEPO croit qu'il est cliniquement difficile de ne pas recommander le traitement sur une base strictement statistique, alors que les limites supérieures de l'intervalle de confiance à 95 % ne dépassent que de quelques points de pourcentage le seuil de 1,00. De plus, les arguments pour rejeter l'étude de Pelletier et coll. 1990 [35] et d'Akamatsu et coll. [87] de la méta-analyse sont à notre avis justifiés. Le retrait de ces études à lui seul serait vraisemblablement suffisant pour rendre significative l'estimation d'Oliveri et coll. [27]. Cela est d'autant plus vrai si l'on accorde plus de poids aux études récentes. Pour toutes ces raisons, la valeur thérapeutique de la TACE est reconnue pour le traitement des patients atteints d'un CHC non résécable.

5.2. TAE

La TAE a été comparée à l'absence de traitement dans deux petites études de phase III incluant 72 et 80 patients [20, 43]. L'étude de **Llovet et coll.** comportait trois groupes : TACE, TAE et absence de traitement [20]. Dans cette étude, un design séquentiel triangulaire a été utilisé. Cependant, lorsque les critères commandant l'arrêt de l'étude comparant la TACE à l'absence de traitement ont été obtenus, la partie comparant la TAE à l'absence de traitement n'avait pas atteint son terme. Par conséquent, l'étude de cette comparaison n'a pas été complétée adéquatement, ce qui rend son interprétation difficile. L'étude de **Bruix et coll.**, quant à elle, ne semble pas comporter de lacune méthodologique majeure, mais quelques informations sur le devis de l'étude et les patients étaient manquantes [43].

Au moment où a été arrêtée de l'étude de **Llovet et coll.**, les données montraient que la TAE avait tendance à améliorer la survie globale; le seuil de signification statistique n'était toutefois pas atteint (HR = 0,57 [IC 95 % : 0,31-1,04]; p = 0,07) [20]. L'étude de **Bruix et coll.** n'a pour sa part montré aucun effet de la TAE sur la survie globale, malgré l'obtention d'une bonne réponse tumorale [43]. Quant aux méta-analyses sur la TAE, les deux études présentées ici ont été combinées à celles portant sur la TACE dans les méta-analyses principales de quatre articles [27, 30, 47]. La contribution pondérée des études sur la TAE était toutefois trop petite dans l'ensemble pour que des conclusions claires soient faites sur son efficacité propre. Par contre, la TAE a aussi été spécifiquement comparée à l'absence de traitement dans des méta-analyses secondaires. Aux deux articles mentionnés ici ont été ajoutées d'autres études, celle d'**Akamatsu et coll.** [87] dans la méta-analyse d'**Oliveri et coll.** [27], et celle de **Lin et coll.** [88] dans les deux autres méta-analyses [30, 47]. Tel que mentionné plus tôt, ces études ne sont pas considérées comme pertinentes dans le cadre de ce guide, puisque les groupes ont reçu des co-interventions par thérapies ablatives transcutanées [87] ou par administration de 5-FU [88]. Les méta-analyses ayant évalué spécifiquement l'effet de la TAE sur la survie globale n'ont montré aucun bénéfice [27, 30, 47]. Deux études de phase III [44, 45] et une étude rétrospective comparative [46] ont spécifiquement comparé la TAE à la TACE. Les échantillons des études randomisées étaient de 46 et 289 patients. Sur le plan méthodologique, ces deux études étaient faibles. Dans leur étude, **Chang et coll.** ont omis la plupart des informations permettant une évaluation minimale [44]. **Kawai et coll.** ont aussi omis plusieurs informations en plus d'avoir exclu 10 % des patients à l'analyse *per protocole* et d'avoir traité 28 % des patients avec une autre thérapie, dont des résections [45].

L'étude rétrospective comparative de **Morse et coll.** a été réalisée dans deux hôpitaux américains qui avaient chacun leur préférence de traitement, l'un la TAE et l'autre la TACE, suggérant que les critères de sélection des patients pour l'une ou l'autre thérapie étaient hétérogènes [46]. Quinze pour cent (15 %) des patients présentaient un envahissement vasculaire et 39 % des patients du groupe TACE avaient des métastases extrahépatiques. Plusieurs caractéristiques de base étaient déséquilibrées entre les groupes.

Toutes ces études ont montré que les résultats de survie globale obtenus avec la TAE n'étaient pas statistiquement différents de ceux obtenus avec la TACE. Des taux de réponse relativement semblables ont été rapportés pour les deux thérapies. Toutefois, l'étude de **Morse et coll.** a montré que la survie sans progression était plus longue avec la TACE (différence médiane d'environ 2 mois) [46].

En résumé, la preuve disponible pour l'évaluation de la TAE est constituée de deux études randomisées contradictoires, l'une montrant une tendance positive et l'autre aucun effet. De plus, trois méta-analyses de faible puissance ont démontré que le traitement n'a aucun effet. Par ailleurs, les études comparant la TAE à la TACE, qui sont de faible qualité sur le plan méthodologique, ne montrent aucune différence de survie globale. La preuve sur l'efficacité de la TAE est donc beaucoup moins solide que celle sur la TACE, même si certains éléments suggèrent que les deux traitements pourraient avoir un effet semblable. De plus, les experts considèrent qu'il serait éthiquement difficile de priver les patients du bénéfice potentiel

ajouté de la chimiothérapie que procure la TACE. Ces considérations font en sorte que la TAE n'est pas une modalité recommandée pour le traitement des patients atteints d'un CHC non résécable.

5.3. DEB-TACE

5.3.1. Appréciation des études

La DEB-TACE a été comparée à la TACE conventionnelle dans trois études de phase III [48-50]. La taille des échantillons variait entre 67 et 212 patients. La majorité des patients avaient une bonne réserve hépatique (Child-Pugh A : 81 % à 93 %). Tous les patients des études de **Sacco et coll.** [49] et de **Lammer et coll.** [50] étaient de stade BCLC A ou B et 27 % des patients de l'étude de **van Malenstein et coll.** étaient de stade BCLC C [48].

La plus grande des trois études est celle de **Lammer et coll.** (PRECISION V; n = 212) [50]. Cette étude est toutefois toujours en cours et aucune donnée de survie globale n'a encore été publiée. La présente publication s'intéressait à la réponse tumorale. Certains aspects méthodologiques de cette étude sont problématiques, ce qui rend difficile l'interprétation des résultats. D'abord, le groupe DEB-TACE était composé d'une plus grande proportion de patients de stade Okuda II, une caractéristique qui était toutefois partagée par assez peu de patients de l'échantillon total (9 %). De plus, 21 patients (10 %) ont été retirés de l'étude avant le premier traitement ou avant la première évaluation par imagerie. Mais plus important encore, aucun agent d'embolisation n'a été utilisé, en aucun moment, pour 27,8 % des patients du groupe TACE, tel que rapporté dans l'article de **Vogl et coll.** [55], une publication subséquente présentant des données d'innocuité de l'étude PRECISION V. Quant à l'étude de **van Malenstein et coll.**, elle s'intéressait principalement à l'innocuité et à la pharmacocinétique de la doxorubicine lors des traitements et n'a publié aucun résultat de survie globale [48]. Dans cette étude, les patients du groupe DEB-TACE étaient significativement plus âgés que ceux du groupe TACE (âge moyen : 67 contre 57 ans). De plus, 43 % des patients avaient reçu un traitement antérieurement, un élément à considérer pour évaluer la validité externe. L'étude de **Sacco et coll.** est la seule étude randomisée à ce jour à présenter des résultats de survie globale [49]. Cette étude était de bonne qualité méthodologique.

Quatre études rétrospectives ont comparé la DEB-TACE à la TACE conventionnelle [51-53, 91]. La taille des échantillons variait entre 40 et 129 patients. Les caractéristiques de base des patients étaient équilibrées entre les groupes dans toutes les études. Comparativement aux patients des autres études, ceux de l'étude de **Dhanasekaran et coll.** avaient une moins bonne fonction hépatique et près du quart des patients étaient de stade Okuda III (23 %) [53]. Environ le quart des patients de l'étude de **Song et coll. 2011** était de stade plus avancé (BCLC C) [51].

L'étude de **Song et coll. 2011** est la seule à ne pas avoir présenté de données de survie globale [51]. La plus grande étude est celle de **Song et coll. 2012** (n = 129) [91]. Toutefois, le suivi du groupe DEB-TACE de cette étude a été très court, ce qui rend les résultats moins fiables. En effet, le graphique illustrant les résultats de survie globale ne montre des données que pour 11 patients (18 %) de ce groupe après 12 mois, et cela ne s'explique pas par un nombre de décès élevé (taux de survie de 90 %). Les études de **Song et coll. 2012 et 2011** sont donc de peu d'intérêt en ce qui a trait aux données de survie. Les deux autres études ne comportent pas de problème méthodologique majeur mais, tel que mentionné ci-dessus, l'étude de **Dhanasekaran et coll.** comportait des patients plus malades [53]. L'étude de **Wiggemann et coll.** est donc l'étude rétrospective qui présente le plus grand intérêt pour le présent guide [52].

5.3.2. Résultats

L'étude de **Sacco et coll.**, seul essai randomisé présentant des résultats de survie, n'a pas démontré d'avantage de survie globale pour l'une ou l'autre des thérapies [49]. Toutes les études randomisées répertoriées ont présenté des données de réponse tumorale et n'ont montré aucune différence significative entre la DEB-TACE et la TACE [48-50]. Cependant, lorsqu'un sous-groupe de patients présentant une maladie plus avancée a été considéré (Child-Pugh B, ECOG 1, traitement curatif antérieur [rechute] et maladie bilobaire), la DEB-TACE était associée à un meilleur taux de réponse et à un meilleur contrôle de la maladie [50]. L'analyse pharmacocinétique de **van Malenstein et coll.** a montré que la concentration maximale systémique de doxorubicine et la dose cumulative étaient moins élevées après la DEB-TACE comparativement à la TACE [48], confirmant les résultats d'une autre étude parue précédemment [23].

Trois des quatre études rétrospectives ont évalué la survie globale et ont démontré un avantage en faveur de la DEB-TACE [52, 53, 91]. Deux études ont montré un meilleur taux de réponse avec la DEB-TACE qu'avec la TACE [51, 91], alors qu'une autre n'a observé aucune différence de réponse objective, mais un taux de réponse complète plus élevé avec la DEB-TACE [52].

Dans leur méta-analyse, **Gao et coll.** ont réuni les résultats de réponse tumorale de toutes les études comparatives parues à ce jour et ont montré que la DEB-TACE permet d'obtenir une réponse similaire à la TACE conventionnelle, mais pas significativement supérieure [54].

L'examen des résultats d'innocuité ne révèle aucune différence entre les deux thérapies en ce qui a trait à l'incidence du syndrome postembolisation [48, 49, 51, 55, 91] et à l'élévation des concentrations sériques de bilirubine [48, 49, 51, 55] et de l'albumine [49]. Toutefois, l'incidence de certains effets indésirables a été moindre avec la DEB-TACE, soit l'élévation des concentrations sériques de l'AST [48, 50, 55, 91] et de l'ALT [48-51, 55], ainsi que les symptômes constitutionnels [48, 50], l'alopécie [48] et la myélosuppression [48]. L'incidence des effets indésirables de grades 3 et 4 a été comparable pour les deux thérapies selon l'étude PRECISION V [55].

5.3.3. Synthèse de la preuve

En résumé, les évidences pour la comparaison de l'efficacité de la DEB-TACE et de la TACE en termes de survie globale sont basées sur une seule étude randomisée [49] et sur trois études rétrospectives comparatives, dont une qui semble plus informative et pertinente [52], et deux qui le sont moins en raison d'un court suivi [91] ou d'une sélection de patients selon des critères qui diffèrent de ceux de la pratique québécoise [53]. L'étude randomisée n'a montré aucune différence de survie globale entre la DEB-TACE et la TACE conventionnelle et l'étude rétrospective la plus pertinente, comme les autres d'ailleurs, a montré un avantage de survie globale en faveur de la DEB-TACE. Donc, dans l'optique d'augmenter la survie globale, la meilleure preuve disponible semble indiquer que les deux thérapies ont un effet similaire. L'effet des deux thérapies sur la réponse tumorale semble aussi globalement similaire [54], bien qu'une analyse de l'étude PRECISION V suggère que la DEB-TACE pourrait avoir un avantage sur la TACE spécifiquement chez les patients présentant une maladie plus avancée [50]. Quant à l'innocuité, les évidences disponibles suggèrent une incidence réduite de certains effets indésirables avec la DEB-TACE, soit l'alopécie, la myélosuppression, les symptômes constitutionnels et l'élévation des concentrations sériques de l'AST et de l'ALT [48-51, 55]. Toutefois, le taux des toxicités de grades 3 et 4 est similaire pour les deux thérapies [50]. Par ailleurs, il est à noter que les coûts d'acquisition de traitement de la DEB-TACE sont plus élevés que ceux de la TACE (une différence approximative qui varie

de 716 \$ à 1 466 \$²⁵; Annexe V). Considérant tous ces aspects, la DEB-TACE ne semble pas offrir un avantage de survie globale par rapport à la TACE conventionnelle, et les deux méthodes sont considérées comme équivalentes. Cependant, puisque certaines données suggèrent que la DEB-TACE pourrait produire une meilleure réponse tumorale que la TACE chez des patients présentant une maladie plus avancée, la DEB-TACE pourrait être offerte préférentiellement à certains patients sélectionnés (p. ex. : Child-Pugh B, ECOG 1, rechute et maladie bilobaire). Selon certains auteurs, la technique de DEB-TACE a aussi l'avantage d'être mieux standardisée et plus reproductible que celle de la TACE conventionnelle [105].

5.4. Comparaison de la DEB-TACE à la TAE avec particules Bead Block^{MD}

Malagari et coll. ont comparé l'efficacité de la DEB-TACE avec des DC Beads^{MD} à la TAE avec des particules Bead Block^{MD} [56]. Le suivi de cette étude était très court et très peu de décès étaient survenus au moment de l'analyse. L'objectif principal de l'étude n'était pas la survie globale. Des données sur ce paramètre ont tout de même été rapportées et n'ont démontré aucune différence entre les traitements. Les taux de réponse objective ont été similaires pour les deux traitements, mais les taux de stabilisation de la maladie à 12 mois ont été plus élevés, et les taux de progression de la maladie, plus bas dans le groupe DEB-TACE. L'incidence des effets indésirables a été similaire pour les deux traitements. La DEB-TACE avec DC Beads^{MD} semble donc mieux stabiliser la maladie que la TAE avec des particules Bead Block^{MD}. Par conséquent, l'utilisation de particules Bead Block^{MD} sans chimiothérapie n'est pas recommandée pour le traitement de patients atteints d'un CHC non résécable.

5.5. TARE

La TARE a été comparée à la TACE dans quatre études rétrospectives comparatives réalisées aux États-Unis [57, 58, 60, 61]. La taille des échantillons variait entre 116 et 790 patients. **Carr et coll.** ont fourni peu d'information sur les patients [60]. Les autres études incluaient toutes une proportion de patients dont le stade de la maladie était relativement avancé (BCLC C : 12 % à 28 % ou Okuda III : 6 %). Dans les études de **Carr et coll.** et de **Kooby et coll.**, environ 40 % des patients présentaient un envahissement vasculaire [58, 60].

Aucune étude n'était de bonne qualité sur le plan méthodologique. La plus grande des quatre études est celle de **Carr et coll.**, qui comptait 790 patients répartis inégalement entre les groupes TARE (n = 99) et TACE (n = 691) [60]. Cependant, la plupart des informations utiles à l'évaluation et à l'interprétation minimale d'une étude n'ont pas été fournies. Dans toutes les études, les groupes comportaient des déséquilibres dans les caractéristiques de base des patients. Il est aussi à noter que le suivi de l'étude de **Kooby et coll.** a été très court (6 mois) [58].

Toutes les études ont démontré que la survie globale était similaire avec les deux thérapies, à l'exception de l'étude de **Carr et coll.**, qui a montré un avantage de la TARE sur la TACE [106]. Cependant, cet avantage n'était plus significatif lorsque des analyses de stratification ont été effectuées afin de comparer des groupes avec des caractéristiques plus homogènes. Quant à la réponse tumorale, deux études ont rapporté une absence de différence entre les deux thérapies [58, 61] et une autre a montré une meilleure réponse avec la TACE [60]. **Salem et coll.** ont montré que la TARE prolongeait le délai jusqu'à la progression [57].

²⁵ Coûts considérant un ou deux vials de billes à élution de médicaments. Il est fréquent que deux vials doivent être utilisés lors d'une séance de traitement.

Une méta-analyse a comparé l'efficacité de la TARE à celle de la TACE [62]. Cette méta-analyse a inclus des études prospectives et rétrospectives, dont certaines étaient publiées dans une langue chinoise. Des études ayant évalué l'utilisation de microsphères couplées à du phosphore-32 ont aussi été incluses. La TARE a été associée à des avantages de survie globale et de délai jusqu'à la progression, mais ces effets s'estompaient complètement lorsque seules les études sur l'yttrium-90 étaient considérées.

En ce qui a trait à l'innocuité, l'étude de **Kooby et coll.** suggère que l'incidence de complications est moins élevée avec la TARE qu'avec la TACE [58]. Les seules différences dans la fréquence des effets indésirables ont été que la TARE a causé plus de fatigue que la TACE, mais moins de troubles hématologiques et d'élévation des concentrations sériques de l'AST et de l'ALT. D'autres données, celles-ci inconsistantes d'une étude à l'autre, montrent que la TARE provoque moins de douleurs abdominales [57] et moins de fièvre [61].

La TARE est une thérapie qui est encore au stade expérimental. Au moins une étude de phase III est en cours présentement et devrait clarifier le rôle de la TARE dans le traitement du CHC (Annexe II). Il est à noter que la TARE est une thérapie beaucoup plus dispendieuse que les autres thérapies par embolisation transartérielle; le coût approximatif des microsphères varie entre 17 000 \$ et 20 000 \$ par traitement.

En résumé, les études comparatives disponibles à ce jour sur la TARE sont d'un niveau de qualité méthodologique faible et ne montrent aucune différence de survie globale par rapport à la TACE. Des études de meilleure qualité seront nécessaires afin de statuer sur l'efficacité comparative de la TARE. Les données d'innocuité suggèrent toutefois que la TARE est une thérapie sécuritaire. Conceptuellement, la TARE pourrait être la seule alternative de thérapie locale en présence d'une thrombose portale, surtout en l'absence d'irrigation collatérale, puisqu'elle ne produit pas une occlusion artérielle aussi importante que la TACE (effet microembolique) [105]. Cependant, bien que certaines études rétrospectives non comparatives suggèrent que la TARE est relativement bien tolérée en présence d'une thrombose portale [107, 108], les données comparatives se limitent à celles de l'étude de Kooby et coll., dans laquelle 52 % des patients du groupe TARE et 30 % des patients du groupe TACE présentaient un envahissement vasculaire (section 4.1.4) [58]. Pour l'ensemble de la cohorte, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes TARE et TACE en ce qui a trait aux taux de décès liés au traitement (7 % contre 9 %) et aux taux d'insuffisance hépatique (7 % contre 14 %). La meilleure tolérance à la TARE chez les patients présentant une thrombose portale reste donc à être plus formellement démontrée. Pour le moment, la TARE ne devrait pas être offerte aux patients atteints d'un CHC non résécable en dehors d'études cliniques.

5.6. Combinaison TACE et sorafenib

La combinaison TACE et sorafenib a été comparée à la combinaison TACE et placebo dans deux études de phase III [63, 64] et un abrégé [67], ainsi qu'à la TACE seule dans deux études rétrospectives comparatives [65, 66]. La taille des échantillons des trois études randomisées variait de 61 à 458 patients. Les patients étaient de grade Child-Pugh A dans les trois études et de stade BCLC B dans les deux études ayant fourni l'information [64, 67].

Le design de chaque étude randomisée était différent. Dans l'étude de **Sansonno et coll.**, les patients étaient randomisés avant de recevoir la TACE, puis seuls les patients ayant obtenu une réponse complète recevaient le sorafenib ou le placebo [64]. **Kudo et coll.** ont recruté des patients pour la TACE, puis ont randomisé ceux ayant obtenu une réponse égale ou supérieure à 25 % [63]. Dans l'étude de **Lencioni et coll.**, les patients étaient randomisés et la première dose de sorafenib était administrée de 3 à 7 jours avant la première TACE [67].

La qualité méthodologique de l'étude de **Lencioni et coll.** ne peut être évaluée adéquatement, car elle n'est présentée que sous la forme d'abrégé [67]. La taille de l'échantillon de cette étude était grande, soit de 307 patients. Les deux autres études ont été réalisées à double insu et sont d'une qualité méthodologique relativement bonne. L'étude de **Kudo et coll.** est la plus grande des deux, avec un échantillon de 458 patients [63]. Au moins 48 % des patients avaient reçu des thérapies contre leur CHC antérieurement. Par ailleurs, la pleine dose de sorafenib a été mal tolérée par les patients, seulement 17,5 % d'entre eux ont reçu plus de 80 % de la dose prévue. Dans l'étude de **Sansonno et coll.**, 9 patients de chaque groupe (23 %) ont été retirés de l'étude (majoritairement en raison d'effets indésirables sévères pour le groupe sorafenib) et n'ont pas été inclus dans les analyses [64].

Les groupes des deux études rétrospectives comparatives étaient équilibrés. L'étude de **Tan et coll.** comportait un échantillon de très petite taille (n = 20) [65], alors que celui de l'étude de **Qu et coll.** était plus grand (n = 90) [66]. Une grande proportion de patients des deux études présentait des caractéristiques de maladie tumorale avancée, et tous les patients de l'étude de **Tan et coll.** avaient connu une récurrence post-greffe. Cette dernière étude a donc une portée se limitant aux patients à qui on a offert un traitement de deuxième intention.

L'objectif principal de **Sansonno et coll.** était d'évaluer le délai jusqu'à la progression de la maladie et aucune donnée de survie globale n'a été présentée [64]. Les deux autres études randomisées ont évalué la survie globale et n'ont démontré aucun bénéfice ajouté avec le sorafenib [63, 67]. Quant au délai jusqu'à la progression, différents résultats ont été obtenus : **Sansonno et coll.** ont démontré un avantage avec l'utilisation du sorafenib [64], **Kudo et coll.** ont noté un effet positif qui n'a toutefois pas été confirmé par le comité central [63] et **Lencioni et coll.** n'ont montré qu'une tendance vers un effet positif pour le moment [67]. Ces derniers ont également observé une tendance du sorafenib à augmenter le délai jusqu'à l'envahissement vasculaire ou jusqu'à l'apparition de métastases. Les études rétrospectives ont été les seules à montrer un avantage de survie globale avec le sorafenib [65, 66]. L'ajout du sorafenib n'a toutefois pas amélioré la réponse tumorale [65].

En ce qui a trait à l'innocuité, le sorafenib a été généralement mal toléré et les doses ont dû être réduites pour une grande proportion de patients. Les principaux effets indésirables rapportés ont été le syndrome mains-pieds, les troubles hématologiques, la diarrhée, l'alopécie, l'élévation des concentrations sériques de lipase, le rash et la desquamation.

Plusieurs études évaluant la combinaison TACE et sorafenib sont présentement en cours ou terminées (Annexe II). Les résultats de ces études devraient permettre de conclure définitivement sur la valeur thérapeutique de cette approche.

En résumé, deux études randomisées ont montré que l'ajout de sorafenib au traitement de TACE n'est pas associé à un gain de survie globale. Des évidences contradictoires suggèrent que le sorafenib pourrait augmenter le délai jusqu'à la progression de la maladie. Toutefois, au regard des résultats de survie globale, les effets indésirables ne justifient pas le traitement. Par conséquent, la combinaison TACE et sorafenib n'est pas recommandée pour le traitement des patients atteints d'un CHC non résecable en dehors d'essais cliniques.

5.7. Sélection des patients

La TACE (TACE conventionnelle et DEB-TACE) est un traitement palliatif destiné aux patients non admissibles à une thérapie potentiellement curative. La décision de traiter ou non un patient avec la TACE est complexe, car peu de critères constituent à eux seuls une contre-indication; c'est plutôt l'ensemble du portrait clinique qui doit être considéré. La décision doit faire l'objet de discussions en

comité des thérapies du cancer regroupant des gastro-entérologues (hépatologues), des chirurgiens, des oncologues médicaux, des radiologistes, des radiologistes d'intervention et des pathologistes [11].

De façon générale, la décision de traiter un patient avec la TACE doit tenir compte de la fonction hépatique résiduelle, du stade de la maladie tumorale et de l'état général du patient. Le système de stadification BCLC permet la classification des patients selon ces trois aspects et relie chaque stade à des options de traitement. Ce système est l'un des plus utilisés dans le monde actuellement et il est celui que recommandent l'EASL et l'AASLD [8, 11]. Selon ce système, les patients admissibles à la TACE sont ceux de stade intermédiaire ou stade B (Figure 1). Les patients de stade B sont définis comme présentant un statut de performance selon l'ECOG de 0, de grosses tumeurs multinodulaires, un stade Okuda I ou II et un grade Child-Pugh A ou B (Annexe III).

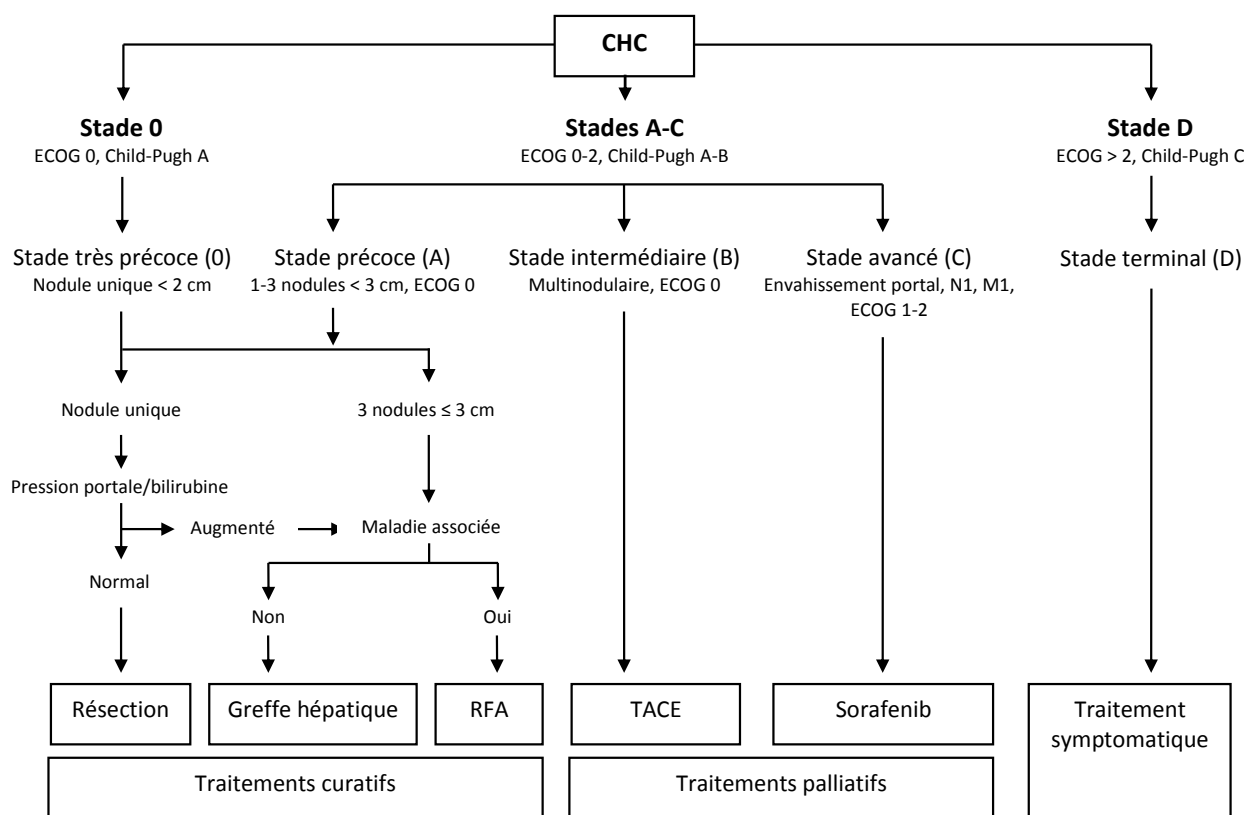


Figure 1. Algorithme de traitement selon les stades BCLC (définition des stades à l'annexe III). Adapté de Bruix et coll. 2011 [11] avec la permission du journal *Hepatology*. CHC : carcinome hépatocellulaire; RFA : ablation par radiofréquence.

Bien que le stade BCLC B constitue une cible générale d'indication, certains patients d'autres stades peuvent aussi bénéficier de la TACE. En effet, il n'est pas possible à l'heure actuelle de déterminer clairement les patients pour qui la TACE peut être bénéfique. Pour cette raison, dans la pratique courante, la décision de prescrire ou non la TACE s'articule davantage autour de critères de sécurité et de faisabilité que de prédictions fermes d'un gain de survie. À cet effet, le tableau 9 présente les contre-indications qui doivent être considérées dans la prise de décision.

Tableau 9. Contre-indications de la TACE

Contre-indications absolues	Contre-indications relatives
Cirrhose avec décompensation hépatique (Child-Pugh \geq 8; ictère, encéphalopathie, ascite réfractaire, syndrome hépatorénal)	Taille tumorale \geq 10 cm*
Grosses tumeurs avec remplacement important des deux lobes	Comorbidités impliquant la dysfonction d'un organe (maladie cardiovasculaire, maladie pulmonaire active)
Thrombose portale ou flux portal inversé	Insuffisance rénale
Contre-indications techniques empêchant l'exécution d'un traitement intra-artériel (p. ex. : shunt artérioveineux non embolisable, absence d'hypervascularisation à l'imagerie)	Obstruction biliaire
Métastases extrahépatiques	Aérobilie

* Considérer la fonction hépatique résiduelle.

5.8. Considérations techniques et économiques

Les considérations techniques et économiques concernant les thérapies par embolisation transartérielle n'ont pas fait l'objet d'une revue de la littérature exhaustive dans le cadre du présent document. Ces aspects sont toutefois abordés à titre indicatif aux annexes V et VI respectivement.

6. CONCLUSION

Le CHC est en progression au Canada depuis une quinzaine d'années et son pronostic est mauvais. Lorsqu'un traitement potentiellement curatif n'est pas indiqué, les thérapies par embolisation transartérielle représentent une option de traitement palliatif dont l'efficacité est controversée. L'objectif premier de ces traitements est d'augmenter la survie. L'examen des évidences sur le sujet nous permet de reconnaître la valeur thérapeutique de la TACE pour les patients atteints d'un CHC sélectionnés selon la fonction hépatique, le stade tumoral et l'état général. La DEB-TACE procure un bénéfice de survie globale semblable à celui de la TACE conventionnelle, la valeur thérapeutique de ces deux méthodes est donc considérée comme équivalente. Mentionnons toutefois que le coût d'acquisition de la DEB-TACE est plus élevé que celui de la TACE conventionnelle. Chez les patients présentant certains critères moins favorables, la DEB-TACE semble produire une meilleure réponse tumorale que la TACE conventionnelle. De plus, l'incidence de certains effets indésirables est moindre avec la DEB-TACE, bien que les toxicités de grades 3 et 4 aient été observées à des fréquences semblables. La TACE ou la DEB-TACE devraient être préférées à la TAE afin que les patients puissent bénéficier des effets potentiellement bénéfiques de la chimiothérapie. La TARE est une thérapie toujours à l'étude et ne peut être recommandée pour le moment en dehors de la recherche clinique. Finalement, la combinaison TACE et sorafenib ne semble pas apporter de valeur ajoutée à la TACE et ne devrait pas être offerte en dehors d'essais cliniques.

7. RECOMMANDATIONS

Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommande que :

- 1) la TACE soit considérée comme un standard de pratique pour le traitement palliatif du carcinome hépatocellulaire chez les patients admissibles (voir [section 5.7](#) et [tableau 9](#); recommandation de grade C);
- 2) la DEB-TACE soit considérée comme un traitement équivalent à la TACE conventionnelle en termes d'efficacité oncologique (survie globale) et d'incidence de toxicités sévères (recommandation de grade B);
- 3) la décision de traiter avec la TACE ou la DEB-TACE fasse l'objet de discussions en comité des thérapies du cancer regroupant préférentiellement des gastro-entérologues (hépatologues), des chirurgiens, des oncologues médicaux, des radiologistes, des radiologistes d'intervention et des pathologistes (recommandation de grade D);
- 4) la TAE ne soit pas considérée pour le traitement du CHC (recommandation de grade C);
- 5) la TARE ne soit pas considérée en dehors d'essais cliniques (recommandation de grade B);
- 6) la combinaison TACE et sorafenib ne soit pas considérée en dehors d'essais cliniques (recommandation de grade B).

8. RÉFÉRENCES

1. Llovet JM, Burroughs A and Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362(9399):1907-1917.
2. Pons F, Varela M and Llovet JM. Staging systems in hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2005;7(1):35-41.
3. McGlynn KA and London WT. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(1):3-23.
4. Rosmorduc O and Fartoux L. HCC and NASH: how strong is the clinical demonstration? *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36(3):202-208.
5. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Tak WY, Pan H, Burock K, Zou J, Voliotis D and Guan Z. 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(1):25-34.
6. Comité consultatif de la Société canadienne du cancer, *Statistiques canadiennes sur le cancer, 2013*, 2013, Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer.
7. Block T, Mehta AS and London WT. Hepatocellular carcinoma of the liver. *Cancer Biomark* 2010;9(1-6):375-383.
8. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2012;48(5):599-641.
9. Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, Chen PJ, Lin SM, Yoshida H, Kudo M, Lee JM, Choi BI, Poon RT, Shiina S, Cheng AL, Jia JD, Obi S, Han KH, Jafri W, Chow P, Lim SG, Chawla YK, Budihusodo U, Gani RA, Lesmana CR, Putranto TA, Liaw YF and Sarin SK. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 2010;4(2):439-474.
10. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, Pagliaro L, Colombo M and Rodes J. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35(3):421-430.
11. Bruix J and Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53(3):1020-1022.
12. Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma - The Japan Society of Hepatology 2009 update. *Hepatol Res* 2010;40 Suppl 1(2-144).
13. Jelic S and Sotiropoulos GC. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5(v59-64).
14. Makuuchi M, Kokudo N, Arai S, Futagawa S, Kaneko S, Kawasaki S, Matsuyama Y, Okazaki M, Okita K, Omata M, Saida Y, Takayama T and Yamaoka Y. Development of evidence-based clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in Japan. *Hepatol Res* 2008;38(1):37-51.
15. Kudo M. Real practice of hepatocellular carcinoma in Japan: conclusions of the Japan Society of Hepatology 2009 Kobe Congress. *Oncology* 2010;78 Suppl 1(180-188).
16. Lencioni R and Crocetti L. Local-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2012;262(1):43-58.
17. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B and Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012;13(1):e11-22.
18. Meza-Junco J, Montano-Loza AJ, Liu DM, Sawyer MB, Bain VG, Ma M and Owen R. Locoregional radiological treatment for hepatocellular carcinoma; Which, when and how? *Cancer Treat Rev* 2012;38(1):54-62.

19. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Haussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D and Bruix J. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359(4):378-390.
20. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, Sala M, Muchart J, Sola R, Rodes J and Bruix J. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359(9319):1734-1739.
21. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, Fan ST and Wong J. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35(5):1164-1171.
22. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, Sato KT, Benson A, 3rd, Nemcek AA, Jr., Gates VL, Abecassis M, Omary RA and Salem R. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 2008;47(1):71-81.
23. Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, Ayuso C, Castells L, Montana X, Llovet JM and Bruix J. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007;46(3):474-481.
24. Nicolini A, Crespi S and Martinetti L. Drug delivery embolization systems: a physician's perspective. *Expert Opin Drug Deliv* 2011;8(8):1071-1084.
25. Wang B, Xu H, Gao ZQ, Ning HF, Sun YQ and Cao GW. Increased expression of vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Acta Radiol* 2008;49(5):523-529.
26. Li X, Feng GS, Zheng CS, Zhuo CK and Liu X. Expression of plasma vascular endothelial growth factor in patients with hepatocellular carcinoma and effect of transcatheter arterial chemoembolization therapy on plasma vascular endothelial growth factor level. *World J Gastroenterol* 2004;10(19):2878-2882.
27. Oliveri RS, Wetterslev J and Gluud C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;3):CD004787.
28. Forner A, Llovet JM and Bruix J. Chemoembolization for intermediate HCC: is there proof of survival benefit? *J Hepatol* 2012;56(4):984-986.
29. Ray CE, Jr., Haskal ZJ, Geschwind JF and Funaki BS. The use of transarterial chemoembolization in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a response to the Cochrane Collaboration review of 2011. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22(12):1693-1696.
30. Llovet JM and Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37(2):429-442.
31. Nowak AK, Findlay M, Culjak G and Stockler MR. Tamoxifen for hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;1):
32. Doffoel M, Bonnetain F, Bouche O, Vetter D, Abergel A, Fratte S, Grange JD, Stremmsdoerfer N, Blanchi A, Bronowicki JP, Caroli-Bosc FX, Causse X, Masskouri F, Rougier P and Bedenne L. Multicentre randomised phase III trial comparing Tamoxifen alone or with Transarterial Lipiodol Chemoembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients (Federation Francophone de Cancerologie Digestive 9402). *Eur J Cancer* 2008;44(4):528-538.
33. Pelletier G, Ducreux M, Gay F, Luboinski M, Hagege H, Dao T, Van Steenberghe W, Buffet C, Rougier P, Adler M, Pignon JP and Roche A. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. Groupe CHC. *J Hepatol* 1998;29(1):129-134.

34. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. *N Engl J Med* 1995;332(19):1256-1261.
35. Pelletier G, Roche A, Ink O, Anciaux ML, Derhy S, Rougier P, Lenoir C, Attali P and Etienne JP. A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1990;11(2):181-184.
36. Yuen MF, Chan AO, Wong BC, Hui CK, Ooi GC, Tso WK, Yuan HJ, Wong DK and Lai CL. Transarterial chemoembolization for inoperable, early stage hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh grade A and B: results of a comparative study in 96 Chinese patients. *Am J Gastroenterol* 2003;98(5):1181-1185.
37. Bronowicki JP, Boudjema K, Chone L, Nisand G, Bazin C, Pflumio F, Uhl G, Wenger JJ, Jaeck D, Boissel P, Bigard MA, Gaucher P, Vetter D and Doffoel M. Comparison of resection, liver transplantation and transcatheter oily chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1996;24(3):293-300.
38. Bronowicki JP, Vetter D, Dumas F, Boudjema K, Bader R, Weiss AM, Wenger JJ, Boissel P, Bigard MA and Doffoel M. Transcatheter oily chemoembolization for hepatocellular carcinoma. A 4-year study of 127 French patients. *Cancer* 1994;74(1):16-24.
39. Stefanini GF, Amorati P, Biselli M, Mucci F, Celi A, Arienti V, Roversi R, Rossi C, Re G and Gasbarrini G. Efficacy of transarterial targeted treatments on survival of patients with hepatocellular carcinoma. An Italian experience. *Cancer* 1995;75(10):2427-2434.
40. Vetter D, Wenger JJ, Bergier JM, Doffoel M and Bockel R. Transcatheter oily chemoembolization in the management of advanced hepatocellular carcinoma in cirrhosis: results of a Western comparative study in 60 patients. *Hepatology* 1991;13(3):427-433.
41. Huang YH, Wu JC, Chen SC, Chen CH, Chiang JH, Huo TI, Lee PC, Chang FY and Lee SD. Survival benefit of transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma larger than 10 cm in diameter. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(1):129-135.
42. Toro A, Pulvirenti E, Palermo F and Di Carlo I. Health-related quality of life in patients with hepatocellular carcinoma after hepatic resection, transcatheter arterial chemoembolization, radiofrequency ablation or no treatment. *Surg Oncol* 2012;21(1):e23-30.
43. Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montana X, Bru C, Ayuso MC, Vilana R and Rodes J. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998;27(6):1578-1583.
44. Chang JM, Tzeng WS, Pan HB, Yang CF and Lai KH. Transcatheter arterial embolization with or without cisplatin treatment of hepatocellular carcinoma. A randomized controlled study. *Cancer* 1994;74(9):2449-2453.
45. Kawai S, Okamura J, Ogawa M, Ohashi Y, Tani M, Inoue J, Kawarada Y, Kusano M, Kubo Y, Kuroda C and et al. Prospective and randomized clinical trial for the treatment of hepatocellular carcinoma--a comparison of lipiodol-transcatheter arterial embolization with and without adriamycin (first cooperative study). The Cooperative Study Group for Liver Cancer Treatment of Japan. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992;31 Suppl(S1-6).
46. Morse MA, Hanks BA, Suhocki P, Doan PL, Liu EA, Frost P, Bernard SA, Tsai A, Moore DT and O'Neil BH. Improved Time to Progression for Transarterial Chemoembolization Compared With Transarterial Embolization for Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Clin Colorectal Cancer* 2012;
47. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, Tibballs J, Meyer T, Patch DW and Burroughs AK. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is

- more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30(1):6-25.
48. van Malenstein H, Maleux G, Vandecaveye V, Heye S, Laleman W, van Pelt J, Vaninbroux J, Nevens F and Verslype C. A randomized phase II study of drug-eluting beads versus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Onkologie* 2011;34(7):368-376.
 49. Sacco R, Bargellini I, Bertini M, Bozzi E, Romano A, Petruzzi P, Tumino E, Ginanni B, Federici G, Cioni R, Metrangolo S, Bertoni M, Bresci G, Parisi G, Altomare E, Capria A and Bartolozzi C. Conventional versus doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22(11):1545-1552.
 50. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, Pitton M, Sergent G, Pfammatter T, Terraz S, Benhamou Y, Avajon Y, Gruenberger T, Pomoni M, Langenberger H, Schuchmann M, Dumortier J, Mueller C, Chevallier P and Lencioni R. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33(1):41-52.
 51. Song MJ, Park CH, Kim JD, Kim HY, Bae SH, Choi JY, Yoon SK, Chun HJ, Choi BG and Lee HG. Drug-eluting bead loaded with doxorubicin versus conventional Lipiodol-based transarterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a case-control study of Asian patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(6):521-527.
 52. Wiggermann P, Sieron D, Brosche C, Brauer T, Scheer F, Platzek I, Wawrzynek W and Stroszczyński C. Transarterial Chemoembolization of Child-A hepatocellular carcinoma: drug-eluting bead TACE (DEB TACE) vs. TACE with cisplatin/lipiodol (cTACE). *Med Sci Monit* 2011;17(4):CR189-195.
 53. Dhanasekaran R, Kooby DA, Staley CA, Kauh JS, Khanna V and Kim HS. Comparison of conventional transarterial chemoembolization (TACE) and chemoembolization with doxorubicin drug eluting beads (DEB) for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Surg Oncol* 2010;101(6):476-480.
 54. Gao S, Yang Z, Zheng Z, Yao J, Deng M, Xie H, Zheng S and Zhou L. Doxorubicin-Eluting Bead versus Conventional TACE for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *Hepatogastroenterology* 2013;60(126):
 55. Vogl TJ, Lammer J, Lencioni R, Malagari K, Watkinson A, Pilleul F, Denys A and Lee C. Liver, gastrointestinal, and cardiac toxicity in intermediate hepatocellular carcinoma treated with PRECISION TACE with drug-eluting beads: results from the PRECISION V randomized trial. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197(4):W562-570.
 56. Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, Pomoni A, Dourakis S, Spyridopoulos T, Moschouris H, Emmanouil E, Rizos S and Kelekis D. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33(3):541-551.
 57. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, Wang E, Riaz A, Ryu RK, Sato KT, Gupta R, Nikolaidis P, Miller FH, Yaghamai V, Ibrahim SM, Senthilnathan S, Baker T, Gates VL, Atassi B, Newman S, Memon K, Chen R, Vogelzang RL, Nemcek AA, Resnick SA, Chrisman HB, Carr J, Omary RA, Abecassis M, Benson AB, 3rd and Mulcahy MF. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;140(2):497-507 e492.
 58. Kooby DA, Egnatashvili V, Srinivasan S, Chamsuddin A, Delman KA, Kauh J, Staley CA, 3rd and Kim HS. Comparison of yttrium-90 radioembolization and transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21(2):224-230.

59. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Senthilnathan S, Mulcahy MF, Ryu RK, Ibrahim SM, Sato KT, Baker T, Miller FH, Omary R, Abecassis M and Salem R. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant* 2009;9(8):1920-1928.
60. Carr BI, Kondragunta V, Buch SC and Branch RA. Therapeutic equivalence in survival for hepatic arterial chemoembolization and yttrium 90 microsphere treatments in unresectable hepatocellular carcinoma: a two-cohort study. *Cancer* 2010;116(5):1305-1314.
61. Moreno-Luna LE, Yang JD, Sanchez W, Paz-Fumagalli R, Harnois DM, Mettler TA, Gansen DN, de Groen PC, Lazaridis KN, Narayanan Menon KV, Larusso NF, Alberts SR, Gores GJ, Fleming CJ, Slettedahl SW, Harmsen WS, Therneau TM, Wiseman GA, Andrews JC and Roberts LR. Efficacy and Safety of Transarterial Radioembolization Versus Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;
62. Xie F, Zang J, Guo X, Xu F, Shen R, Yan L, Yang J and He J. Comparison of transcatheter arterial chemoembolization and microsphere embolization for treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138(3):455-462.
63. Kudo M, Imanaka K, Chida N, Nakachi K, Tak WY, Takayama T, Yoon JH, Hori T, Kumada H, Hayashi N, Kaneko S, Tsubouchi H, Suh DJ, Furuse J, Okusaka T, Tanaka K, Matsui O, Wada M, Yamaguchi I, Ohya T, Meinhardt G and Okita K. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2011;47(14):2117-2127.
64. Sansonno D, Lauletta G, Russi S, Conteduca V, Sansonno L and Dammacco F. Transarterial chemoembolization plus sorafenib: a sequential therapeutic scheme for HCV-related intermediate-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. *Oncologist* 2012;17(3):359-366.
65. Tan WF, Qiu ZQ, Yu Y, Ran RZ, Yi B, Lau WY, Liu C, Qiu YH, Feng FL, Wang JH, Yan PN, Zhang BH, Wu MC, Luo XJ and Jiang XQ. Sorafenib extends the survival time of patients with multiple recurrences of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Acta Pharmacol Sin* 2010;31(12):1643-1648.
66. Qu XD, Chen CS, Wang JH, Yan ZP, Chen JM, Gong GQ, Liu QX, Luo JJ, Liu LX, Liu R and Qian S. The efficacy of TACE combined sorafenib in advanced stages hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2012;12(263).
67. Lencioni R, Llovet JM, Han G, Tak WY, Yang J, Leberre M-A, Niu W, Nicholson K, Meinhardt G and Bruix J. *Sorafenib or placebo in combination with transarterial chemoembolization (TACE) with doxorubicin-eluting beads (DEBDOX) for intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC): Phase II, randomized, double-blind SPACE trial.*, in *2012 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium* 2012.
68. Hammana I and Lepanto L, *L'utilisation des microsphères DC-Beads dans le traitement des carcinomes hépatocellulaires*, 2011, Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (DETMIS) - Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM).
69. Verslype C, Rosmorduc O and Rougier P. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Annals of Oncology* 2012;23(Supplement 7):vii41-vii48.
70. Lopez PM, Villanueva A and Llovet JM. Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma--an updated analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(11):1535-1547.
71. Martin R, Geller D, Epat J, Kooby D, Sellars M, Goldstein R, Imagawa D and Scoggins C. Safety and efficacy of trans arterial chemoembolization with drug-eluting beads in hepatocellular cancer: a systematic review. *Hepatogastroenterology* 2012;59(113):255-260.

72. Carter S and Martin li RC. Drug-eluting bead therapy in primary and metastatic disease of the liver. *HPB (Oxford)* 2009;11(7):541-550.
73. Lau WY, Lai EC and Leung TW. Current role of selective internal irradiation with yttrium-90 microspheres in the management of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(2):460-467.
74. Kennedy A, Nag S, Salem R, Murthy R, McEwan AJ, Nutting C, Benson A, 3rd, Espat J, Bilbao JJ, Sharma RA, Thomas JP and Coldwell D. Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(1):13-23.
75. Poon D, Anderson BO, Chen LT, Tanaka K, Lau WY, Van Cutsem E, Singh H, Chow WC, Ooi LL, Chow P, Khin MW and Koo WH. Management of hepatocellular carcinoma in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009. *Lancet Oncol* 2009;10(11):1111-1118.
76. National Comprehensive Cancer Network. *Hepatobiliary Cancers*. 2012;
77. *Thésaurus national de cancérologie digestive. Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie)*. 2011;
78. Brown DB, Nikolic B, Covey AM, Nutting CW, Saad WE, Salem R, Sofocleous CT and Sze DY. Quality improvement guidelines for transhepatic arterial chemoembolization, embolization, and chemotherapeutic infusion for hepatic malignancy. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23(3):287-294.
79. Sherman M, Burak K, Maroun J, Metrakos P, Knox JJ, Myers RP, Guindi M, Porter G, Kachura JR, Rasuli P, Gill S, Ghali P, Chaudhury P, Siddiqui J, Valenti D, Weiss A and Wong R. Multidisciplinary Canadian consensus recommendations for the management and treatment of hepatocellular carcinoma. *Curr Oncol* 2011;18(5):228-240.
80. Yodono H, Matsuo K and Shinohara A. A retrospective comparative study of epirubicin-lipiodol emulsion and cisplatin-lipiodol suspension for use with transcatheter arterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Drugs* 2011;22(3):277-282.
81. Kasai K, Ushio A, Sawara K, Miyamoto Y, Kasai Y, Oikawa K, Kuroda H, Takikawa Y and Suzuki K. Transcatheter arterial chemoembolization with a fine-powder formulation of cisplatin for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010;16(27):3437-3444.
82. Ono Y, Yoshimasu T, Ashikaga R, Inoue M, Shindou H, Fuji K, Araki Y and Nishimura Y. Long-term results of lipiodol-transcatheter arterial embolization with cisplatin or doxorubicin for unresectable hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2000;23(6):564-568.
83. Nagasue N, Kohno H, Chang YC, Yamanoi A, Nakamura T, Yukaya H and Hayashi T. Clinicopathologic comparisons between estrogen receptor-positive and -negative hepatocellular carcinomas. *Ann Surg* 1990;212(2):150-154.
84. Farinati F, Salvagnini M, de Maria N, Fornasiero A, Chiaramonte M, Rossaro L and Naccarato R. Unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective controlled trial with tamoxifen. *J Hepatol* 1990;11(3):297-301.
85. Martinez Cerezo FJ, Tomas A, Donoso L, Enriquez J, Guarner C, Balanzo J, Martinez Noguerras A and Vilardell F. Controlled trial of tamoxifen in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1994;20(6):702-706.
86. Département de biométrie FOVEA. *Le test triangulaire*. Traitement statistique des études cliniques [cited 2013; Available from: <http://www.fovea-group.com/cro/fr/pdf/fms19.pdf>.
87. Akamatsu M, Yoshida H, Obi S, Sato S, Koike Y, Fujishima T, Tateishi R, Imamura M, Hamamura K, Teratani T, Shiina S, Ishikawa T and Omata M. Evaluation of transcatheter arterial embolization prior to percutaneous tumor ablation in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Liver Int* 2004;24(6):625-629.

88. Lin DY, Liaw YF, Lee TY and Lai CM. Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma--a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1988;94(2):453-456.
89. Madden MV, Krige JE, Bailey S, Beningfield SJ, Geddes C, Werner ID and Terblanche J. Randomised trial of targeted chemotherapy with lipiodol and 5-epidoxorubicin compared with symptomatic treatment for hepatoma. *Gut* 1993;34(11):1598-1600.
90. Yoshikawa M, Saisho H, Ebara M, Iijima T, Iwama S, Endo F, Kimura M, Shimamura Y, Suzuki Y, Nakano T and et al. A randomized trial of intrahepatic arterial infusion of 4'-epidoxorubicin with Lipiodol versus 4'-epidoxorubicin alone in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;33 Suppl(S149-152).
91. Song MJ, Chun HJ, Song do S, Kim HY, Yoo SH, Park CH, Bae SH, Choi JY, Chang UI, Yang JM, Lee HG and Yoon SK. Comparative study between doxorubicin-eluting beads and conventional transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;57(6):1244-1250.
92. Kirchoff T, Zender L, Merkesdal S, Frericks B, Malek N, Bleck J, Kubicka S, Baus S, Chavan A, Manns MP and Galanski M. Initial experience from a combination of systemic and regional chemotherapy in the treatment of patients with nonresectable cholangiocellular carcinoma in the liver. *World J Gastroenterol* 2005;11(8):1091-1095.
93. Lee W, Luo J, Yan Z and al. e. Hepatic radioembolization with epirubicin mixed microsphere for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Journal of Nantong University (Medical Sciences)* 2008;28(4):268-270.
94. Cao GW, Hu S, Li G and al. e. The clinical and experimental research of transhepatic arterial injection of 32P-glass microsphere therapy for hepatic carcinoma. *Journal of medical Imaging* 2005;15(8):678-681.
95. Cao XC, Wang X, Tan J, Li B, Wang R, Liu Y, Chang Y, Zhang L, Wang J and Yan S. Clinical research of intra-arterial radioembolization with 32P-glass microspheres combined with chemoembolization for treatment of liver cancer. *Chinese Journal of Radiology* 2005;39(10):1068-1072.
96. Du W, Lin S, Luo K and al. e. Clinical analysis of TACE plus 32P-GMS in advanced hepatic carcinoma. *Journal of hepatobilia Surgery* 2002;10(5):351-352.
97. Liu T and Zu M. Treatment of primary hepatic carcinoma by hepatic arterial chemoembolization with KMG microspheres and chemotherapeutic agents. *Acad Med Xuzhou* 2005;25(2):126-129.
98. Hou P, Guan G, Zhang X, Lu H and Wang S. Effects of intra-advanced 32P glass microspheres for advanced hepatic carcinoma. *Academic Journal of Fujian Medical University* 2006;40(1):48-50.
99. Kirchoff TD, Rudolph KL, Layer G, Chavan A, Greten TF, Rosenthal H, Kubicka S, Galanski M, Manns MP, Schild H and Gallkowski U. Chemoocclusion vs chemoperfusion for treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(2):201-207.
100. Ahmad J, Rhee J and Carr BI. The effects of hepatic artery chemotherapy on viral hepatitis in patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 2005;50(2):331-335.
101. Hao N, Xiao X, Han X and al. e. Efficacy of intra-arterial chemoembolization using drug microspheres in compare with chemoembolization in the treatment of hepatic carcinoma. *Tumor (Shanghai)* 2000;20(5):375-378.
102. Comité directeur de la Société canadienne du cancer, *Statistiques canadiennes sur le cancer 2012*, 2012, Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer.
103. Rose SC, Kikolski SG, Gish RG, Kono Y, Loomba R, Hemming AW and Wallace MJ. Society of interventional radiology critique and commentary on the cochrane report on transarterial chemoembolization. *Hepatology* 2013;57(4):1675-1676.
104. Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L and Lencioni R. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available

- evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev* 2011;37(3):212-220.
105. Lencioni R, de Baere T, Burrel M, Caridi JG, Lammer J, Malagari K, Martin RC, O'Grady E, Real MI, Vogl TJ, Watkins A and Geschwind JF. Transcatheter Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Doxorubicin-loaded DC Bead (DEBDOX): Technical Recommendations. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011;
 106. Carr BI. Hepatic arterial 90Yttrium glass microspheres (Therasphere) for unresectable hepatocellular carcinoma: interim safety and survival data on 65 patients. *Liver Transpl* 2004;10(2 Suppl 1):S107-110.
 107. Tsai AL, Burke CT, Kennedy AS, Moore DT, Mauro MA, Dixon RD, Stavas JM, Bernard SA, Khandani AH and O'Neil BH. Use of yttrium-90 microspheres in patients with advanced hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21(9):1377-1384.
 108. Inarrairaegui M, Thurston KG, Bilbao JI, D'Avola D, Rodriguez M, Arbizu J, Martinez-Cuesta A and Sangro B. Radioembolization with use of yttrium-90 resin microspheres in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21(8):1205-1212.
 109. Cook D, Guyatt G, Laupacis A and Sackett D. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1992;102(4 suppl):305S-311S.
 110. Child CG and Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964;1(1-85).
 111. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC and Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60(8):646-649.
 112. Llovet JM, Bru C and Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19(3):329-338.
 113. 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(3):751-755.
 114. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, Nakajima Y and Ohnishi K. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985;56(4):918-928.
 115. American Joint Committee on Cancer, *Manual for staging of cancer*. Third Edition ed1988, Philadelphia: J.B. Lippincott Company.
 116. American Joint Committee on Cancer, *AJCC cancer staging manual*. Fifth Edition ed1997, Philadelphia: Lippincott-Raven.
 117. Kudo M, Chung H and Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol* 2003;38(3):207-215.
 118. United Network for Organ Sharing. *Policy 3.6.4.4*. 2012; Available from: www.unos.org.
 119. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, Ascher NL and Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33(6):1394-1403.
 120. American Liver Tumor Study Group. A randomized prospective multi-institutional trial of orthotopic liver transplantation or partial hepatic resection with or without adjuvant chemotherapy for hepatocellular carcinoma. *Investigator Booklet and Protocols* 1998;
 121. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M and Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47(1):207-214.
 122. Therasse P, Arbuuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC and Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):205-206.

123. Lencioni R and Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30(1):52-60.
124. Ramsey DE and Geschwind JF. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma--what to tell the skeptics: review and meta-analysis. *Tech Vasc Interv Radiol* 2002;5(3):122-126.
125. Sieghart W, Hucke F, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Muller C, Heinzl H, Trauner M and Peck-Radosavljevic M. The ART of decision making: Retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013;
126. Edeline J, Boucher E, Rolland Y, Vauleon E, Pracht M, Perrin C, Le Roux C and Raoul JL. Comparison of tumor response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2012;118(1):147-156.
127. Gillmore R, Stuart S, Kirkwood A, Hameeduddin A, Woodward N, Burroughs AK and Meyer T. EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization. *J Hepatol* 2011;55(6):1309-1316.

ANNEXE I : Niveaux de données probantes et échelle de recommandations traduits de l'ASCO¹

Niveaux de données probantes

Niveau	Type de preuve
I	Preuve obtenue par méta-analyse de multiples essais cliniques, contrôlés et bien conçus. Essais avec répartition aléatoire (randomisés) présentant un faible taux de résultats faussement positifs et faussement négatifs (puissance élevée).
II	Preuve obtenue au moyen d'au moins un essai expérimental bien conçu. Essai avec répartition aléatoire présentant un taux élevé de résultats faussement positifs ou négatifs (faible puissance).
III	Preuve obtenue au moyen d'essais quasi-expérimentaux bien conçus tels, essais sans répartition aléatoire (non randomisés), avec simple témoin, avant-après, de cohortes, chronologiques, ou encore essais cas témoins appariés.
IV	Preuve obtenue au moyen d'essais observationnels bien conçus tels essais comparatifs et descriptifs corrélatifs ainsi qu'études de cas.
V	Preuve issue de rapport de cas et d'exemples cliniques.

Échelle de recommandations

Grade	Recommandation
A	Preuves de type I ou observations concordantes provenant de multiples essais de types II, III ou IV.
B	Preuves de types II, III ou IV et observations généralement concordantes.
C	Preuves de types II, III ou IV mais observations non concordantes.
D	Peu, sinon aucune preuve empirique systématique.

¹Adapté de Cook et coll., 1992 [109]

ANNEXE II : Études enregistrées sur *ClinicalTrials.gov*

La recherche dans la base de données *ClinicalTrials.gov* a permis de répertorier les études de phase III suivantes :

- ◆ Optimisation de protocoles :
 - Étude NCT00493402. Comparaison de différents protocoles de TACE. Groupes : 1) TACE avec épirubicine seule; 2) TACE avec une combinaison d'épirubicine, de lobaplatine et de mitomycine et 3) TACE avec une combinaison d'épirubicine, de lobaplatine et de mitomycine. Statut : étude terminée.
 - Étude NCT01259414. Détermination de l'effet de la stabilité de l'émulsion chimiothérapie et Lipiodol^{MD} sur l'efficacité de la TACE. Groupes : 1) chimiothérapie dans 10 ml d'eau distillée, émulsifiée avec du Lipiodol^{MD} (20 ml) et 2) chimiothérapie dans 9 ml de milieu de contraste et 1 ml d'eau distillée, émulsifiée avec du Lipiodol^{MD} (20 ml). Statut : en recrutement.
 - Étude NCT01229839. Détermination de l'effet de l'utilisation ou non de Lipiodol^{MD} sur l'efficacité de la TACE. Statut : en recrutement.
 - Étude NCT00843934. Comparaison de la TACE avec de l'épirubicine à la TACE avec du cisplatine. Statut : en recrutement.
- ◆ Comparaison des thérapies par embolisation transartérielle entre elles :
 - Étude NCT01387932. Comparaison de la TACE avec des microsphères HepaSphere/QuadraSphere chargées de doxorubicine à la TACE conventionnelle (doxorubicine et particules de PVA). Statut : en recrutement.
 - Étude NCT00109954. Comparaison de la TARE (TheraSpheres^{MD}) à la TACE avec du cisplatine. Statut : inconnu.
- ◆ Comparaison de thérapies par embolisation transartérielle à des thérapies systémiques :
 - Étude NCT00079027. Comparaison de la DEB-TACE avec de la doxorubicine (trois traitements, un toutes les 8 semaines) à l'infusion I.V. de doxorubicine (6 traitements, une fois toutes les 3 semaines). Statut : inconnu.
 - Étude NCT01482442. Comparaison de la TARE (SIR-Spheres^{MD}) au traitement systémique avec du sorafenib. Statut : en recrutement.
 - Étude NCT01135056. Comparaison de la TARE (SIR-Spheres^{MD}) au traitement systémique avec du sorafenib. Statut : en recrutement.
- ◆ Combinaison thérapie par embolisation et thérapie systémique :
 - Étude NCT01465464. Comparaison de la combinaison TACE et orantinib (200 mg, 2 fois/jour) à la TACE et un placebo. Statut : en recrutement.
 - Étude NCT01004978. Comparaison de la combinaison TACE et sorafenib à la TACE et un placebo. Statut : en cours mais pas en recrutement.
 - Étude NCT00522405. Comparaison de la combinaison TACE et chimiothérapie systémique (thalidomide et capécitabine) à la TACE seule. Statut : en recrutement.
 - Étude NCT01164202. Comparaison de la combinaison TACE et sorafenib à la TACE et placebo. Statut : en recrutement.
 - Étude NCT01324076. Comparaison de la combinaison DEB-TACE et sorafenib à la DEB-TACE et un placebo. Statut : en recrutement.
 - Étude NCT00908752. Comparaison de la combinaison TACE et brivanib à la TACE et un placebo. Statut : en recrutement.
 - Étude NCT01556490. Comparaison de la combinaison TARE (TheraSpheres^{MD}) et sorafenib à du sorafenib seul. Statut : en recrutement.

ANNEXE III : Systèmes de stadification

Stadification de la fonction hépatique selon Child-Pugh [110, 111]

Paramètres	1 point	2 points	3 points
Ascite	Absente	Légère	Modérée
Bilirubine ($\mu\text{mol/l}$)	< 34,2	34,2 - 51,3	> 51,3
Albumine (g/l)	> 35	28 - 35	< 28
Temps de prothrombine (rapport international normalisé [INR])	< 1,7	1,71-2,30	> 2,30
Encéphalopathie	Absente	Moyenne (I - II)	Sévère (III - IV)
Grades	Scores*		
A	5-6 points		
B	7-9 points		
C	10-15 points		

*Le score Child-Pugh est calculé en additionnant les points de chaque paramètre. Le score est utilisé pour déterminer le grade.

Stadification des CHC selon le système *Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)* [112]

Stade BCLC	Statut de performance selon l'ECOG	Stade tumoral	Stade Okuda	Statut fonctionnel du foie
A1	0	Uninodulaire	I	Pas d'hypertension portale et bilirubine normale
A2	0	Uninodulaire	I	Hypertension portale et bilirubine normale
A3	0	Uninodulaire	I	Hypertension portale et bilirubine anormale
A4	0	3 tumeurs < 3 cm	I-II	Child-Pugh A-B
B	0	Grosses tumeurs CHC multinodulaire	I-II	Child-Pugh A-B
C	1-2 ¹	Envahissement vasculaire ou extrahépatique ¹	I-II	Child-Pugh A-B
D	3-4 ²	Tous	III ²	Child-Pugh C ²

¹ Statut de performance 1-2 ou envahissement vasculaire ou extrahépatique. ² Statut de performance 3-4 ou stade Okuda III ou grade Child-Pugh C.

Stadification des CHC selon le système *Cancer of the Liver Italian Group (CLIP)* [113]

Paramètres	0 point	1 point	2 points
Grade Child-Pugh	A	B	C
Morphologie tumorale	Uninodulaire et $\leq 50\%$ du volume du foie	Multinodulaire et $\leq 50\%$ du volume du foie	> 50 % du volume du foie
AFP (ng/ml)	< 400	≥ 400	
Thrombose portale	Non	Oui	

Le score CLIP est calculé en additionnant les points correspondant à chaque paramètre.

Stadification des CHC selon le système d'Okuda [114]

Paramètres	Positif	Négatif
Taille de la tumeur ¹	> 50 %	< 50 %
Ascite	Cliniquement détectable	Cliniquement absent
Albumine (mg/dl)	< 3	> 3
Bilirubine (μmol/l)	> 51,3	< 51,3
Stades*		
I	Aucun critère positif	
II	1 - 2 critères positifs	
III	3 - 4 critères positifs	

*Le stade Okuda est calculé en comptant le nombre de critères positifs.¹ La plus grande surface de section de la tumeur par rapport à la plus grande surface de section du foie.

Stadification TNM de l'UICC, édition 1987 (AJCC, 3^e édition) [115]

T0	Aucune tumeur détectée
T1	1 tumeur ≤ 2 cm, sans envahissement vasculaire
T2	1 tumeur ≤ 2 cm, avec envahissement vasculaire ou Multiples tumeurs, toutes ≤ 2 cm, dans un seul lobe, sans envahissement vasculaire ou 1 nodule > 2 cm, sans envahissement vasculaire
T3	1 tumeur > 2 cm, avec envahissement vasculaire ou Multiples tumeurs, toutes ≤ 2 cm, dans un seul lobe, avec envahissement vasculaire ou Multiples tumeurs dont au moins une > 2 cm, dans un seul lobe, avec ou sans envahissement vasculaire
T4	Multiples tumeurs dans plus d'un lobe ou Tumeur envahissant une branche majeure de la veine porte ou de la veine hépatique
N1	Atteinte ganglionnaire régionale
M1	Métastase à distance
Stade I	T1 N0 M0
Stade II	T2 N0 M0
Stade III	T1 N1 M0
	T2 N1 M0
	T3 N0-1 M0
Stade IVA	T4 N-tous M0
Stade IVB	T-tous N-tous M1

La mesure des tumeurs correspond à la plus longue dimension.

Stadification TNM de l'UICC, édition 1997 (AJCC, 5^e édition) [116]

T0	Aucune tumeur détectée
T1	1 tumeur ≤ 2 cm, sans envahissement vasculaire
T2	1 tumeur ≤ 2 cm, avec envahissement vasculaire ou Multiples tumeurs, toutes ≤ 2 cm, dans un seul lobe, sans envahissement vasculaire ou 1 nodule > 2 cm, sans envahissement vasculaire
T3	1 tumeur > 2 cm, avec envahissement vasculaire ou Multiples tumeurs, toutes ≤ 2 cm, dans un seul lobe, avec envahissement vasculaire ou Multiples tumeurs dont au moins une > 2 cm, dans un seul lobe, avec ou sans envahissement vasculaire
T4	Multiples tumeurs dans plus d'un lobe ou Tumeur envahissant une branche majeure de la veine porte ou de la veine hépatique ou Envahissement d'un organe adjacent autre que la vésicule biliaire ou Perforation du péritoine viscéral
N1	Atteinte ganglionnaire régionale
M1	Métastase à distance
Stade I	T1 N0 M0
Stade II	T2 N0 M0
Stade IIIA	T3 N0 M0
Stade IIIB	T1 N1 M0 T2 N1 M0 T3 N1 M0
Stade IVA	T4 N-tous M0
Stade IVB	T-tous N-tous M1

La mesure des tumeurs correspond à la plus longue dimension.

Stadification TNM du Liver Cancer Study Group of Japan (LCSGJ) [117]

Facteurs	1. Nodule unique	2. Tumeur < 2 cm	3. Aucun envahissement vasculaire
T1	Répond à trois facteurs		
T2	Répond à deux facteurs		
T3	Répond à un facteur		
T4	Ne répond à aucun facteur		
Stade I	T1 N0 M0		
Stade II	T2 N0 M0		
Stade III	T3 N0 M0		
Stade IV-A	T4 N0 M0 ou T1-T4 N+ M0		
Stade IV-B	T1-T4, N0 ou N1, M+		

Stadification TNM de l'American Liver Tumor Study Group (ALTSG) adopté par la United Network for Organ Sharing pour ses politiques sur les greffes du foie [118-120]

T0	Aucune tumeur détectée
T1	1 nodule $\leq 1,9$ cm
T2	1 nodule 2-5 cm; 2 ou 3 nodules, tous ≤ 3 cm
T3	1 nodule > 5 cm; 2 ou 3 nodules, au moins un > 3 cm
T4a	4 nodules ou plus, toute taille
T4b	T2, T3 ou T4a avec atteinte de la veine porte ou hépatique détectée par tomодensitométrie, imagerie par résonance magnétique ou échographie
N1	Atteinte ganglionnaire régionale <i>porta hepatis</i>
M1	Maladie métastatique, incluant une atteinte extrahépatique de la veine porte ou hépatique
Stade I	T1
Stade II	T2
Stade III	T3
Stade IVA1	T4a
Stade IVA2	T4b
Stade IVB	Tout stade N1 ou M1

ANNEXE IV. Définitions de la réponse clinique

Évaluation de la réponse selon les critères de l'OMS, de l'EASL, RECIST et RECIST modifié (mRECIST).

Paramètres	OMS [121]	EASL [10]	RECIST [122]	mRECIST [123]
Méthode d'évaluation	Bidimensionnelle (somme des produits des deux plus longs diamètres mesurés perpendiculairement)	Bidimensionnelle, excluant les zones nécrosées* (somme des produits des deux plus longs diamètres mesurés perpendiculairement)	Unidimensionnelle (somme des plus longs diamètres)	Unidimensionnelle, excluant les zones nécrosées* (somme des plus longs diamètres)
Réponse complète	Disparition complète des lésions	Disparition des lésions viables ^{&}	Disparition complète des lésions	Disparition des lésions viables ^{&}
Réponse partielle	Réduction d'au moins 50 %	Réduction d'au moins 50 % des lésions viables ^{&}	Réduction d'au moins 30 %	Réduction d'au moins 30 % des lésions viables ^{&}
Maladie en progression	Augmentation d'au moins 20 % ou apparition de nouvelles lésions	Augmentation d'au moins 20 % des lésions viables ^{&} ou apparition de nouvelles lésions viables	Augmentation d'au moins 20 % ou apparition de nouvelles lésions	Augmentation d'au moins 20 % des lésions viables ^{&} ou apparition de nouvelles lésions viables
Maladie stable	Toute variation qui ne répond pas aux critères d'une réponse ou d'une maladie en progression			

* Absence de contraste.

& Tissu contrastant en phase artérielle.

ANNEXE V. Considérations techniques sur les thérapies par embolisation transartérielle

Généralités

Les considérations techniques qui suivent ne sont pas tirées d'une revue de la littérature exhaustive, mais bien d'articles de revue et de consensus de pratique. Étant donné l'existence de nombreuses variantes procédurales dans les différents centres offrant les thérapies par embolisation transartérielle, le CEPO a tout de même jugé pertinent d'aborder cet aspect, à titre indicatif.

Avant la procédure de TACE (TACE conventionnelle et DEB-TACE), les patients sont hydratés et une prémédication d'agents antiémétiques et stéroïdiens est administrée. Certains intervenants donnent une antibioprophylaxie contre les bactéries gram-négatives entériques pathogènes, mais cette pratique n'est pas universelle [78, 105].

Au moment de pratiquer la TACE, on procède d'abord à une angiographie afin d'étudier le réseau artériel du patient, le flux portal, la présence de shunts artérioveineux intra-hépatiques et le niveau de sélectivité qui sera privilégié [78, 124]. Si un shunt artérioveineux est détecté, il doit être embolisé avant le traitement. En règle générale, un seul lobe est traité par séance. Dans la mesure du possible, le radiologiste doit éviter que du matériel soit injecté dans l'artère cystique lors du traitement afin de diminuer le risque de cholécystite [78, 105]. De la lidocaïne 1 % peut être infusée entre les aliquots d'émulsion afin de diminuer les douleurs postembolisation [78]. Le principal objectif lors de la procédure est de traiter toutes les tumeurs en épargnant le plus possible le tissu hépatique sain. Ceci est effectué en plaçant le cathéter à un endroit qui permettra de cibler les tumeurs le plus sélectivement possible lors de l'injection [78, 105, 124].

Après la TACE, la médication antidouleur et antiémétique devrait être continuée au besoin. Si l'intervenant utilise une antibiothérapie, la prise d'antibiotique est poursuivie de 3 à 7 jours. Le suivi par imagerie est généralement fait de 4 à 6 semaines après le traitement [78].

La répétition de la TACE permet souvent d'obtenir une meilleure réponse tumorale [104, 124]. Cependant, un programme de répétitions trop agressif peut aussi entraîner des complications, dont une décompensation hépatique [104]. Selon la *Society of Interventional Radiology* et Lencioni et coll, la répétition du traitement ne devrait pas se faire systématiquement, mais seulement en présence d'une tumeur viable résiduelle ou d'une progression intra-hépatique [78, 105]. Si la réponse est complète, un suivi par imagerie est planifié tous les 2 à 3 mois. Si une réponse objective n'est pas obtenue après 2 séances, le traitement doit être arrêté [105]. Tout récemment, en 2013, Sieghart et coll. ont développé le score ART (*assessment for retreatment with TACE*), un système de classement utilisé après la première TACE visant à déterminer le pronostic en cas de re-traitement avec la TACE [125]. Les patients inclus dans cette analyse devaient avoir reçu plus d'une séance de TACE (incluant TAE et DEB-TACE) et présenter un grade Child-Pugh A ou B et un stade BCLC A ou B. Le score a été établi à partir des facteurs pronostiques indépendants de survie globale identifiés et des coefficients de régression obtenus (voir tableau ci-dessous). Le score seuil de 2,5 a permis de différencier deux groupes de patients dont le pronostic était significativement différent, le groupe avec un score de 0 à 1,5 a présenté une survie globale médiane de 23,7 mois et le groupe avec un score de 2,5 ou plus, une survie globale médiane de 6,6 mois ($p < 0,001$). Le système a ensuite été validé rétrospectivement avec succès avec une cohorte indépendante. Même si les patients étaient stratifiés selon divers facteurs pronostiques de survie globale reconnus, le score ART était capable de différencier significativement les patients avec un bon ou un mauvais pronostic. Le score ART semble donc capable de déterminer quels patients peuvent bénéficier de traitements supplémentaires de TACE, et permet ainsi d'éviter à certains patients d'être surtraités ou sous-traités. Mentionnons toutefois que la validité prospective du score ART n'a pas encore été testée et que le système utilise les critères de réponse tumorale de l'EASL et non ceux du RECIST modifié.

Un programme de traitement de TACE, qui tient compte de ces aspects, est proposé sous forme d'algorithme ci-dessous.

Les critères de réponse différenciant le tissu tumoral viable de celui nécrosé sont privilégiés aujourd'hui pour l'évaluation de la réponse [78, 105]. Deux systèmes d'évaluation permettent une telle différenciation, celui de l'EASL, basé sur les critères de l'OMS, et le RECIST modifié, basé sur les critères RECIST (Annexe IV). Des données suggèrent que le RECIST modifié est le système corrélant le mieux avec la survie globale [126, 127]. Cependant, si le score ART est utilisé comme outil pronostique pour le re-traitement, il est aussi essentiel de déterminer la réponse selon les critères de l'EASL.

Système pronostique de survie globale ART en cas de re-traitement avec la TACE [125]

Facteurs	Évaluation	Pointage ART
Augmentation score Child-Pugh (pré-TACE2 vs pré-TACE1)	Absent	0
	+ 1 point	1,5
	+ ≥ 2 points	3
Augmentation [AST] > 25 % (pré-TACE2 vs pré-TACE1)	Absent	0
	Présent	4
Réponse radiologique (après TACE1, selon critères de l'EASL)	Présent	0
	Absent	1
Score ART¹		
0 à 1,5	Bon pronostic	
≥ 2,5	Mauvais pronostic	

¹ Le score ART est obtenu en additionnant les points correspondant à chaque facteur.

[AST] : concentration sérique de l'aspartate transaminase.

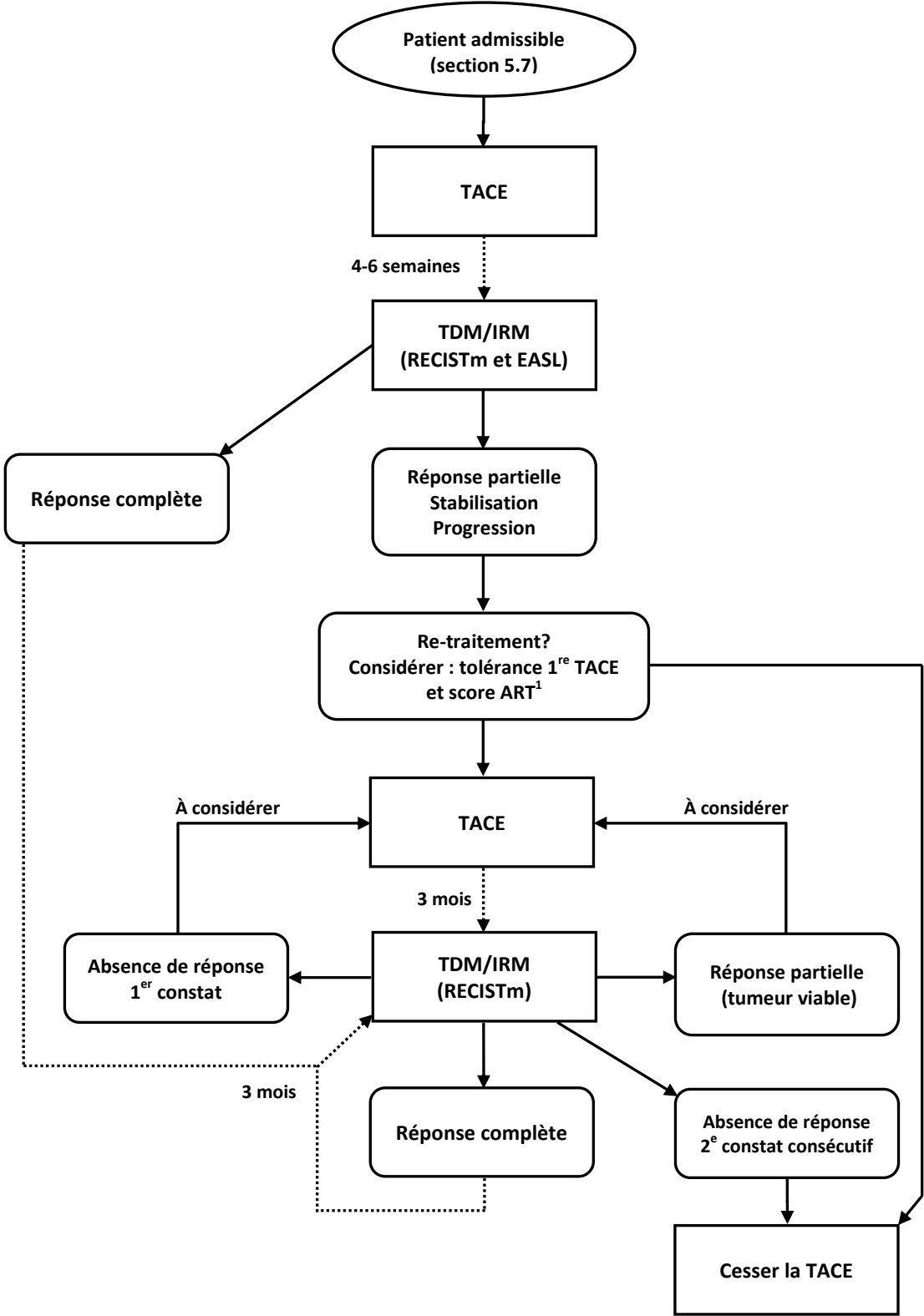
Spécificités de la TACE conventionnelle

Il n'existe pas d'étude ayant établi formellement l'agent chimiothérapeutique optimal à utiliser pour la TACE conventionnelle [78]. Les études prospectives ayant montré un bénéfice ont utilisé le cisplatine [21, 36] ou la doxorubicine [20]. L'utilisation d'épirubicine ou d'un mélange de doxorubicine, de cisplatine et de mitomycine est aussi répandue. L'agent d'embolisation optimal n'a également pas fait l'objet d'études formelles. Il est à noter que les particules de PVA causent une obstruction considérée comme permanente, contrairement aux particules de gélatine avec lesquelles une recanalisation se produit environ 2 semaines après l'embolisation [124]. Lors de l'injection du mélange Lipiodol^{MD} et chimiothérapie, une stase du mélange est recherchée, après quoi les particules solides sont injectées pour l'embolisation [124].

Spécificités de la DEB-TACE

Le consensus publié par Lencioni et coll. a décrit les spécificités techniques de la DEB-TACE [105]. En résumé, un vial de DC Bead^{MD} doit être chargé avec 50 à 75 mg de doxorubicine. La taille des billes pour une procédure standard est de 100 à 300 µm. L'utilisation de billes de plus grande taille est préférable lorsqu'un shunt artérioveineux intra-hépatique a préalablement été embolisé. Pour les tumeurs répondant aux critères de Milan, une dose de 75 mg de doxorubicine est recommandée. Au-delà de ces critères, une dose allant jusqu'à 150 mg est recommandée. Le produit doit être injecté lentement, à environ 1 ml/min, et la sédimentation des billes dans la seringue doit être évitée. L'injection est arrêtée lorsqu'une stase est obtenue.

Algorithme : programme de TACE suggéré



Inspiré de Raoul et coll. [104].

¹ Système de pronostic de survie globale en cas de re-traitement avec la TACE (Annexe V) [125].

ANNEXE VI. Estimation des coûts de la TACE conventionnelle et de la DEB-TACE

Comparaison des coûts de la TACE conventionnelle et de la DEB-TACE.

Matériel	TACE conventionnelle ^{&}	DEB-TACE (différence vs TACE) ^{&}
Introduceur artériel	11 \$	11 \$
Cathéters diagnostiques	80 \$	80 \$
Guide hydrophylle	50 \$	50 \$
Micro-cathéter et micro-guide	625 \$	625 \$
Lipiodol	14 \$	s.o. (-14 \$)
Base pour angiographie	40 \$	40 \$
Colorant iodé	40 \$	40 \$
Gelfoam	20 \$	s.o. (-20 \$)
Doxorubicine	42 \$	42 \$
Drug eluting beads (1 vial)	s.o.	750 \$
Total si 1 vial de billes à élution de médicaments	922 \$	1 638 \$ (+716 \$)
Total si 2 vials de billes à élution de médicaments *	922 \$	2 388 \$ (+1 466 \$)

s.o. : sans objet.

[&] Les coûts présentés dans le tableau sont des montants approximatifs.

*Il est fréquent que la DEB-TACE nécessite deux vials de billes à élution de médicaments.

ANNEXE VII. Conflits d'intérêts

Docteur Jean-Luc Raoul est membre de plusieurs comités consultatifs pour Bayer, SP, Bristol-Myers Squibb, ArQule (non compensé par une indemnité) et Nordion. Il fait également partie du « Speaker Bureau » de Bayer.

Docteure Francine Aubin est consultante pour Bayer.

Docteur Prosanto Chaudhury est co-investigateur local au CUSM sur l'étude STOP-HCC de Nordion (le manufacturier de TheraSpheres). Il n'en reçoit aucune compensation financière.