



**Direction de l'évaluation des technologies
et des modes d'intervention en santé
(DETMIS)**

**L'UTILISATION DES MICROSPHÈRES DC BEAD®
DANS LE TRAITEMENT DES CARCINOMES
HÉPATOCELLULAIRES**

(MISE À JOUR – SEPTEMBRE 2011)

**Document préparé par : Imane Hammana
Luigi Lepanto**

Septembre 2011

**L'UTILISATION DES
MICROSPHÈRES DC BEAD®
DANS LE TRAITEMENT DES
CARCINOMES
HÉPATOCELLULAIRES**

(MISE À JOUR – SEPTEMBRE 2011)

Évaluation technologique préparée pour la
DETMIS par

**Imane Hammana
Luigi Lepanto**

Septembre 2011

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par la Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (DETMIS) du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Ce document est également offert en format PDF sur le site Web du CHUM.

Auteurs : Hammana Imane, Ph. D.
 Dr Luigi Lepanto, M. Sc, FRCSC

Révision linguistique : Johanne Piché

Pour se renseigner sur cette publication ou toute autre activité de la DETMIS, s'adresser à :

Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
Centre hospitalier de l'Université de Montréal
190, boulevard René-Levesque, porte 210
Montréal (Québec) H2X 3A7
Téléphone : 514 890-8000, poste 36400
Télécopieur : 514 412-7460
Courriel : imane.hammana.chum@ssss.gouv.qc.ca

Comment citer ce document :

Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (DETMIS). L'utilisation des microsphères DC Bead® dans le traitement des carcinomes hépatocellulaires. Mise à jour préparée par Imane Hammana et Luigi Lepanto. Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (DETMIS) » Montréal 2011.

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée, à condition que la source soit mentionnée.

Mission

La Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (DETMIS) du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) a pour mission de conseiller les décideurs sur leurs choix technologiques en se basant sur une méthodologie d'évaluation fondée sur des données probantes et respectant les règles de l'art.

Le premier mandat de la DETMIS est de produire des données concernant l'efficacité, la sécurité et les coûts d'une technologie en vue de son adoption ou de son utilisation dans le CHUM. Le second mandat consiste à rédiger des politiques d'adoption des technologies qui reflètent les valeurs de l'établissement et l'importance qu'il accorde aux résultats d'une évaluation. Ainsi, lorsqu'une politique d'adoption limite l'accès à une nouvelle technologie, il est primordial que les professionnels de la santé concernés soient engagés dans l'acceptation de cette politique.

DIRECTION
Docteur Luigi Lepanto

CHERCHEURS
Imane Hammana, Ph. D.
Raouf Hassen-Khodja, M.D., M. Sc.

Remerciements

La Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé remercie la **D^{re} Hélène Castel** pour son expertise en regard de la technologie évaluée et pour sa participation à la collecte des données chez les patients atteints de CHC suivis au CHUM, ainsi que M. Nassef Mouhcine pour sa collaboration à la rédaction de ce rapport.

Sommaire

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est actuellement la cause de décès la plus fréquente chez les patients cirrhotiques. Les seules options thérapeutiques potentiellement curatives sont la transplantation hépatique, la résection chirurgicale et la radiofréquence percutanée. Malheureusement, ces techniques ne sont applicables que dans environ 20 % des cas. Dans tous les autres cas, le traitement est palliatif, en raison du stade avancé du CHC. Le traitement aura pour objectif de prolonger la survie et d'améliorer la qualité de vie. La chimiothérapie intra-artérielle hépatique avec agent d'embolisation ou chimioembolisation est actuellement le traitement palliatif le plus utilisé dans les cas de CHC avancé.

De nouvelles méthodes de chimioembolisation avec des microsphères calibrées et chargées d'agent chimique sont en cours d'évaluation, dont les DC Beads[®] (microsphères imprégnées de doxorubicine). Ce traitement aurait l'avantage d'améliorer les résultats par une ischémie hépatique prolongée et par une diminution du passage systémique afin de limiter les effets indésirables liés à la chimiothérapie.

Mission : La *Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé* (DETMIS) a reçu le mandat de résumer l'état des connaissances actuelles sur l'efficacité et l'innocuité des microsphères chargées de doxorubicine (DC Bead[®] de Biocompatibles) chez les patients atteints de CHC non résecable du CHUM.

Résultats: Des essais (phases I-II) ont confirmé la bonne tolérance de cette technique, avec un passage systémique de la substance réduit et un taux de réponse de 45 à 50 %. La revue de la littérature a permis de déceler deux études randomisées et des séries de cas. À ce jour, aucune évaluation technologique n'a été effectuée.

En ce qui concerne les études randomisées, la première étude prospective comparant le traitement par DC Beads[®] à un traitement avec embolisation sans agent de chimiothérapie, n'avait rapporté aucune différence significative à 12 mois en ce qui concerne la réponse tumorale et la survie.

La deuxième et seule étude de phase III randomisée multicentrique (essai PRECISION V) comparant la chimioembolisation et le traitement par DC Beads[®], n'a démontré aucune différence significative à six mois pour la réponse objective et le taux de complication.

Une évaluation rétrospective des cas effectuée au CHUM entre juin 2009 et septembre 2010 n'a pas permis de tirer des conclusions pertinentes quant à l'utilisation ou non de ce traitement, en raison d'un manque de critères explicites de sélection des patients.

Conclusion : 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 Beads[®] sur les traitements conventionnels en termes de réponse tumorale ou de survie. Devant l'absence de données probantes démontrant un avantage, le traitement par DC Beads demeure expérimental.

Executive summary

Hepatocellular carcinoma (HCC) is currently the most frequent cause of death in patients with cirrhosis, becoming the third leading cause of cancer death overall. The only potentially curative treatment options are liver transplantation, surgical resection and percutaneous radiofrequency. Unfortunately, these treatments are applicable in only about 20% of patients with early disease stage.

In intermediate and advanced stages, only palliative therapies can be used. The treatment aim is to improve the duration and quality of survival, without exacerbating the disease progression. Chemotherapy with intra-arterial hepatic chemoembolization or embolization agent is currently the most communally used palliative care for advanced stages of HCC.

To further improve the selective delivery and maintenance of intra-arteriel therapeutic hepatic ischemia as well as reduced systemic chemotherapy adverse events, new treatment modalities are being investigated. One of these methods is chemoembolization using calibrated micro-spheres (DC Bead of biocompatible ®) loaded with chemical agents such as doxorubicin.

Mission: The purpose of this report is to assess the evidence available on the efficacy, and safety of chemoembolization with DC-Beads as a palliative treatment for patients with advanced HCC. The present updated evidence-based report includes 2 randomized controlled trials and several case studies published between 2000 and 2010.

Results: Phases I and II studies confirmed adequate tolerance of this technique, with a reduced systemic passage and a response rate of 45 to 50%. The first prospective study enrolled 87 patients randomized to treatment with DC-Beads versus treatment with embolization without chemotherapy agent. No statistically significant difference was seen in complete tumor response or survival at 12 months between both groups.

In the second and only Phase III international trial (PRECISION V trial) 220 subjects with HCC were randomized to transarteriel chemoembolization versus treatment with DC Beads ®. No

significant difference was observed at 6 months in objective tumor response or in the number of adverse events.

The cases treated at the CHUM (Centre Hospitalier University of Montreal) between June 2009 and September 2010 were assessed. Due to the lack of clear selection criteria, as well as the absence of a control group, it was impossible to draw meaningful conclusions from these cases.

Conclusion: Despite a low complications rate and good patient tolerance, the results provided by the few studies published to date do not demonstrate the superiority of treatment with DC-Beads over conventional treatments with TACE in terms of tumor response or survival rate. In the absence of conclusive data showing a clear benefit, treatment with DC-Beads remains experimental.

Abréviations et acronymes

BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer

CEL : chimioembolisation lipiodolée

CHC : carcinome hépatocellulaire

CHUM : Centre hospitalier de l'Université de Montréal

CLIP: Cancer of the liver Italian program

CR : réponse complète

DC Bead[®]: doxorubicin eluting beads

DETMIS : Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

EASL: European Association for the Study of the Liver

GRETCH : Groupe d'Étude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire

OR : réponse objective

PR : réponse partielle

RECIST: response Evaluation Criteria in Solid Tumours

SPE : syndrome post-embolisation

TACE : chimioembolisation intra-artérielle hépatique

Table des matières

MISSION.....	III
REMERCIEMENTS.....	IV
SOMMAIRE.....	V
EXECUTIVE SUMMARY.....	VII
ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES.....	IX
TABLE DES MATIÈRES.....	X
L'utilisation des microsphères dc bead® dans le traitement des carcinomes hépatocellulaires.....	1
1- Stratégie de recherche.....	1
INTRODUCTION.....	2
1- Classification et traitements	2
2- Traitement	3
Mise à jour de la revue de la littérature.....	5
RÉSULTATS OBTENUS AU CHUM.....	9
1- Étude de cas au CHUM.....	9
2- Les résultats du CHUM	10
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	11
RÉFÉRENCES.....	12
ANNEXE A.....	15
ANNEXE B.....	20
ANNEXE C.....	22

L'utilisation des microsphères DC Bead[®] dans le traitement des carcinomes hépatocellulaires

Le présent rapport a pour but de mettre à jour les données disponibles sur l'efficacité, la sécurité et les questions liées aux politiques d'utilisation des doxorubicine eluting beads (DC Beads[®]) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC). Il fait suite à un manuscrit intitulé *L'utilisation des microsphères DC Beads[®] dans le traitement des carcinomes hépatocellulaires* publié par la DETMIS en août 2010.

Trois sources principales de données ont été mises à contribution : 1) une revue de la littérature scientifique internationale; 2) la consultation de documents complémentaires; et 3) les données obtenues à la suite d'études utilisant les DC Beads[®] pour le traitement des carcinomes hépatocellulaires (CHC).

1- Stratégie de recherche

Les bases de données suivantes ont été consultées : MEDLINE (*interface Pub Med*), Embase, *The Cochrane Library* et la base de données de l'*International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA).

Les recherches réalisées dans les bases de données appropriées ont permis de repérer une nouvelle étude publiée après juillet 2010. Par ailleurs, d'autres documents ont été obtenus par des recherches manuelles et dans la littérature grise disponible dans Internet jusqu'en février 2011. Une veille documentaire a été lancée en décembre 2010.

Introduction

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est une tumeur menant à un pronostic défavorable. Le carcinome hépatocellulaire (en anglais, *hepatocellular carcinoma*, HCC) est le cinquième cancer par ordre de fréquence et la troisième cause de décès par cancer dans le monde [1, 2]. Le CHC est actuellement la cause de décès la plus fréquente des patients cirrhotiques, totalisant 6 % de toutes les tumeurs malignes, ce qui représente la troisième cause de décès par cancer [2].

Les seules options thérapeutiques potentiellement curatives sont la transplantation hépatique, la résection chirurgicale et la radiofréquence percutanée. Malheureusement, ces techniques ne sont applicables que dans environ 20 % des cas [3]. Dans le reste des cas, les orientations thérapeutiques sont à but palliatif, comme la chimioembolisation intra-artérielle hépatique (TACE) [4].

1- Classification et traitements

Le CHC est un des cancers dont on connaît le mieux l'étiologie. Un système de surveillance et de prévention a été mis en place pour les populations à risque [5]. Il est actuellement recommandé de surveiller les patients cirrhotiques tous les six mois par échographie [6].

La classification d'un CHC est décisive pour le choix du traitement. Il existe plusieurs systèmes de classification des CHC (classification TNM, critères d'Okuda, CLIP, score BCLC [7]), tenant compte différemment de la taille de la tumeur, de son expansion, de la fonction hépatique ainsi que de l'état général du patient (annexe B).

La fonction hépatique est généralement mesurée par le score *Child-Pugh* classé de A (normal) à C (dysfonctionnements majeurs)[8].

Enfin, une dernière classification du CHC, sur critère chirurgical, distingue les cancers localisés résecables des cancers localisés non résecables et des cancers avancés.

Selon l'outil utilisé, on distingue habituellement les traitements curatifs et les traitements palliatifs [4, 9].

2- Traitement

Le traitement du CHC dépend aussi bien du stade de la tumeur que de la fonction hépatique.

Les principales options thérapeutiques, selon la classe de la tumeur, se subdivisent en deux catégories (fig. 1) :

- Les traitements curatifs qui comprennent la résection, la transplantation et la destruction percutanée (chimique ou thermique);
- Les traitements palliatifs qui regroupent le traitement médical, la radiofréquence et les différents modes de chimioembolisation.

Quand la tumeur n'est pas opérable, les traitements palliatifs, notamment la **chimioembolisation de l'artère hépatique** (TACE), sont perçus comme un moyen efficace en termes de prolongement de la survie à deux ans [7].

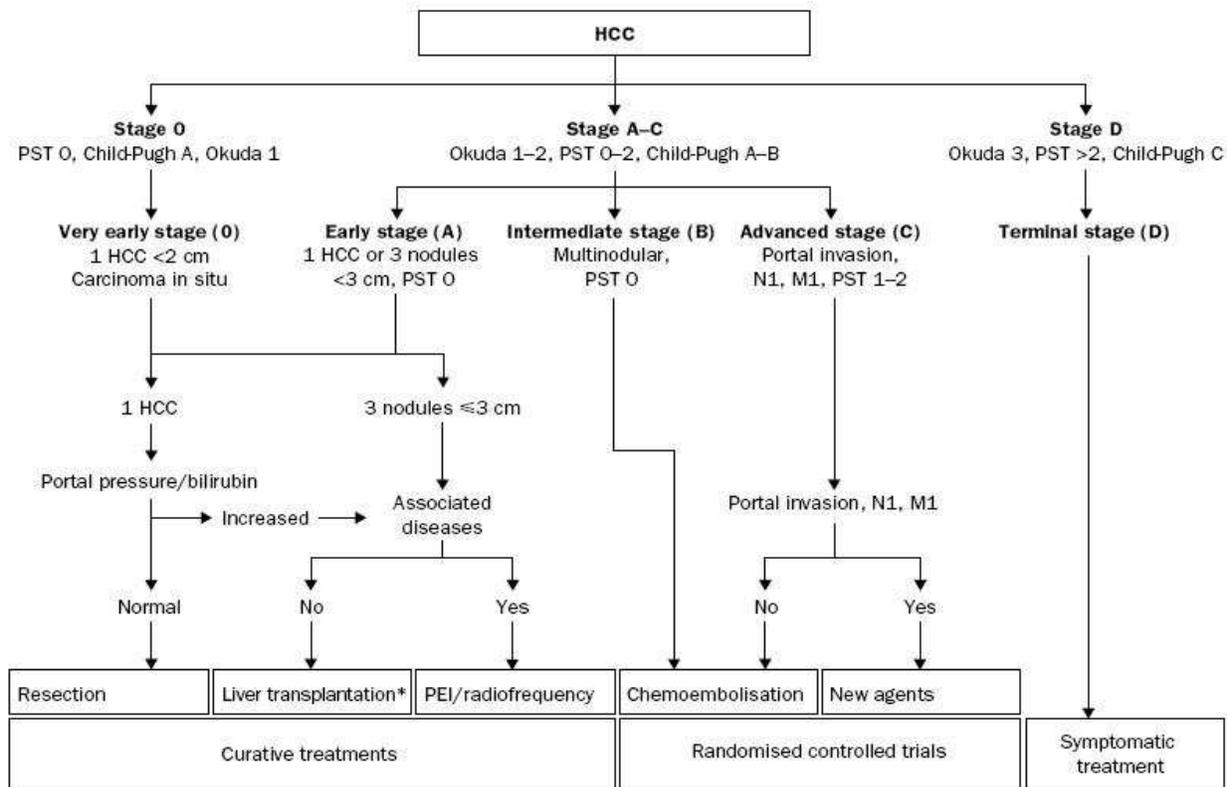


Figure 5: **Barcelona-Clinic Liver Cancer staging classification and treatment schedule**

PST=performance status test. N=nodules. M=metastases. PEI=percutaneous ethanol injection. *Cadaveric liver transplantation or living donor liver transplantation. Modified from references 54 and 40 with permission from The American Association for the Study of Liver Disease.

Figure 1 – Programme de traitement du CHC basé sur le système BCLC [9].

La TACE est la méthode la plus utilisée pour le traitement palliatif des CHC. Elle utilise la vascularisation de la tumeur par l'artère hépatique plutôt que par la veine porte qui irrigue le parenchyme sain [10].

La TACE est apparue au début des années 1980 pour traiter les tumeurs malignes du foie [11, 12] Elle consiste à injecter directement dans le cathéter une solution d'agent pharmaceutique, puis un agent d'embolisation, le but étant d'augmenter la concentration et le temps d'action du médicament anticancéreux dans la tumeur grâce à l'injection locale et au ralentissement du flux sanguin par l'agent d'embolisation [11, 13].

Aujourd'hui, la TACE est couramment utilisée pour le traitement palliatif des CHC non opérables et entraîne une réponse objective dans 38 % des cas et une nécrose tumorale complète dans 44 % des cas [14]. La survie à deux ans varie entre 24 % et 63 % [9]. Le principal effet secondaire est le syndrome post-chimioembolisation dont les symptômes sont: des douleurs abdominales transitoires et de la fièvre (60 à 80 % des patients) [14] .

De plus et en raison de l'allongement du délai avant la transplantation et le risque de progression tumorale et donc de sortie de la liste d'attentes pour les patients (dépassement des critères de Milan) le problème d'un traitement « d'attente » se pose. Son intérêt et ses modalités ne sont pas clairement définis. En général, en fonction de leurs pratiques et au cas par cas, la plupart des centres décident soit d'effectuer un traitement d'attente par chimioembolisation, lorsque les délais avant transplantation sont trop long, ou d'opter pour un « premier traitement », par résection ou destruction percutanée. Des études contrôlées sont nécessaires afin de confirmer l'efficacité de la TACE avant transplantation hépatique.

Une nouvelle technique de chimioembolisation utilisant des microsphères chargées en doxorubicine (par exemple, les DC Bead[®] de Biocompatibles) a vu le jour dans les années 1990. Cette technique utilise des microsphères calibrées (contrairement à la TACE classique) [15-17]. De plus, ces microsphères ont la particularité d'absorber et de retenir des principes actifs dissous en solution aqueuse. Cette méthode permet une ischémie tumorale plus importante (et surtout, plus reproductible) que la TACE classique et une libération locale prolongée de la substance cytolytique avec un passage systémique réduit. Un essai de phase I/II a montré un taux de

réponse de 50 % et un passage systémique faible. Ce résultat a été confirmé par un essai de phase II comprenant 27 patients Child-Pugh A [18].

En résumé, cette technique a l'avantage d'avoir :

- ✓ un niveau de tolérance supérieur, notamment en diminuant le passage du principe actif (doxorubicine) dans la circulation systémique;
- ✓ une efficacité renforcée se traduisant par une amélioration de la réponse tumorale à la suite d'une augmentation de la dose de doxorubicine délivrée et du temps de contact avec les cellules tumorales;
- ✓ une technique standardisée et reproductible ayant un profil pharmacocinétique prédictible, ce qui permet une amélioration importante des résultats par rapport à la chimioembolisation conventionnelle, caractérisée par une forte variabilité des procédés et des agents chimioembolisants.

Les complications graves (insuffisance hépatocellulaire, infection, etc.) rencontrées après une séance de chimioembolisation apparaissent moins importantes en cas d'utilisation des particules DC Beads[®]. Cela se vérifie très clairement dans le sous-groupe de patients qui ne seraient pas candidats aux traitements curatifs, dans le cas où ils ne souffrent pas d'extension extrahépatique ni d'anomalie du flux porte (thrombose portale complète, flux hépatofuge, anastomose porto-systémique) [14, 17, 19].

Mise à jour de la revue de la littérature

La revue de la littérature a permis de déceler deux études randomisées et des séries de cas. À ce jour, aucune évaluation technologique n'a été effectuée.

Lors de la première étude prospective randomisée comparant le traitement par DC Beads[®] à un traitement avec embolisation sans agent de chimiothérapie, Malagari et col. a obtenu un taux de réponse objective (RO) selon les critères EASL (*European Association for the study of the liver*), de 73,2 % à six mois pour les patients recevant DC Beads[®] comparativement à 55,8 % des patients traités par embolisation transartérielle (TAE) [20]. Il n'avait cependant pas observé de différence significative en ce qui concerne la réponse complète (CR) à 12 mois (20 % contre

16,2 %, p ; 0,76) ni en ce qui a trait aux taux de survie à 12 mois (85,3 % contre 86 %, p : 0,86) pour le groupe DC Beads[®] et dans le groupe TAE conventionnelle respectivement [20].

Dans le deuxième essai clinique randomisé réalisé par Lammer et col, 220 sujets atteints de CHC ont été sélectionnés pour un traitement par chimioembolisation conventionnelle (TACE) par rapport à DC Beads[®] [21]. À six mois, une réponse complète a été observée chez 26,9 % contre 22,2 %, des réponses partielles dans 24,7 % contre 21,3 %, une stabilisation chez 11,8 % contre 8,3 % dans le groupe DC Beads[®] et dans le groupe TACE respectivement. Aucune différence n'a été observée dans les réponses objectives (réponse complète + réponse partielle) entre les groupes (p = 0,11), ni dans le nombre d'événements indésirables.

Une étude de cohorte rétrospective faite par Forner et col, a comparé les résultats de 24 patients qui auraient reçu un traitement avec DC Beads[®] à 31 patients ayant subi une ablation percutanée (PEI percutanée par injection d'éthanol) [22]. À trois mois, et selon les critères EASL, un taux plus élevé de réponses complètes a été observé dans le groupe DC Beads[®] par rapport à la PEI (74,2 % contre 29,3 %, respectivement p = 0,009). Cependant, ces différences peuvent s'expliquer par la présence d'une atteinte hépatique plus sévère et progressive au sein groupe DC Beads[®], comparativement au groupe PEI [22].

Une étude rétrospective espagnole récente, réalisée par Puchol et col. [23], a comparé les résultats de 25 patients ayant subi un traitement par TACE conventionnelle à ceux de 47 patients traités avec DC Beads[®].

Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes. Cependant, le traitement avec DC Beads[®] a été mieux toléré comparativement au traitement par TACE conventionnelle et les patients avaient eu moins de complications immédiates (p = 0,001). Aucune différence significative n'a été observée dans le taux de survie des patients dans les deux groupes (groupe A: moyenne 686,24 jours, la médiane 709 jours; Groupe B: moyenne 765,32 jours, la médiane 672 jours (tableau 1, annexe A) [23].

Dans une étude de cas rétrospective où 71 patients comparables en termes d'insuffisance hépatique, d'âge et de maladie carcinologique, comparant le traitement par TACE conventionnelle versus DC Beads[®], la survie médiane dans le groupe DC Beads[®] était plus élevée comparativement au groupe traité avec la TACE conventionnelle (p=0.03)[23]

Tableau 1 : Résultats des études

<i>Étude</i>	<i>Type de Traitement</i>	<i>Réponse tumorale objective (%) EASL/ RECIST</i>	<i>Survie de patients (%)</i>	<i>Complications (%) et nombre de décès liés au traitement</i>
[20]. Malagari (2010) Étude prospective randomisée	DC Beads [®]	6 mois : 73,2 % /- 12 mois : 25,7 % /-	6 mois : 100 % 9 mois : 97,5 % 12 mois: 85,3 %	Graves : 17,1 % SPE: 80,4 % Aucun décès
	Embolisation (sans agent de chimiothérapie)	6 mois: 55,8 % /- 12 mois : 18,9 % /-	6 mois : 100 % 9 mois : 95,3 % 12 mois : 86 %	Graves: 17,1 % SPE: 81,4 % Aucun décès
[21]. Lammer (2010) Étude prospective randomisée multicentrique, simple aveugle	DC Beads [®]	6 mois: 51,6 %/-	Non déterminé	Graves : 20,4 % SPE : 24,7 % 8 décès (dans les 30 jours)
	TACE conventionnelle	6 mois : 43,5 % /-	Non déterminé	Graves : 19,4 % SPE : 25,9 % 8 décès (dans les 30 jours)
[24].Dhanasekaran (2010) Série de cas comparative rétrospective	DC Beads [®]	Non déterminé	6 mois : 71 % 12 mois : 58 % 24 mois : 48 %	Graves : 6,6 %
	TACE conventionnelle	Non déterminé	6 mois : 50 % 12 mois : 31 % 24 mois : 12 %	Graves : 7,8 %
[25].Kettenbach (2008) Série de cas prospective uni centrique	DC Beads [®]	6 mois : -/ 40 %	6 mois : 93 %	Graves : 2,4 % Décès : 1

Étude	Type de Traitement	Réponse tumorale objective (%) EASL/ RECIST	Survie de patients (%)	Complications (%) et nombre de décès liés au traitement
[16].Malagari (2008) Série de cas unicentrique prospective, essai ouvert.	DC Beads® Trois traitements à 1 mois d'intervalle	9 mois : 80,7 % /-	Non déterminé	Graves : 3,2 % SPE : 100 % 1 décès (non lié à l'embolisation)
[18]. Poon (2007) Série de cas, prospective	DC Beads®	4 mois : 42,9 % / 35,7 %	Non déterminé	Graves : 6 Aucun décès
[17].Varela (2007) Série de cas rétrospective	DC Beads®	6 mois : 66,6 % / 44,4 %	12 mois : 92,5 % 24 mois : 88,9 %	Après 1 ^{re} procédure : Graves : 7,4 % SPE : 37 % Après 2 ^e procédure : Graves : 0 % SPE: 18 %
Puchol (2011) abstract Série de cas unicentrique, rétrospective	DC Beads®	RECIST : Réponse complète : 13,9%	25.5 mois	Non déterminé
	TACE conventionnelle	RECIST : Réponse complète : 5,6%	22,8 mois	Non déterminé
[26]. Del Poggio (2007) (lettre à l'éditeur) Série de cas unicentrique, comparative	DC Beads®	71,4 % /-	Non déterminé	Graves : 42,9 %
	TACE conventionnelle	42,9 % /-	Non déterminé	Graves : 14,3 %
[27]. Malagari (2007) Série de cas prospective	DC Beads® Quatre traitements	12 mois : 72,1 % /- 24 mois : 66,2 % /-	12 mois: 97,05 % 18 mois : 94,1 % 24 mois : 91,1 %. 30 mois : 88,2 %	Graves : 2,8 % SPE : 100 % Aucun décès
[22].Forner (2009) Étude de cohortes prospective	DC Beads®	75 %/50 %	Non déterminé	Non déterminé
	Ablation percutanée	87,1 %/0 %	Non déterminé	Non déterminé

-OR :(réponse objective) = CR (réponse complète) + PR (réponse partielle)

-CR : (réponse complète)

-Complications graves : insuffisance hépatocellulaire, abcès hépatique, épanchement pleural, cholecystite

-SPE : Syndrome post-embolisation

-Réponse tumorale selon les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*)

-Réponse tumorale selon les critères EASL (*European Association for the study of the liver*)

Résultats obtenus au CHUM

1- Étude de cas au CHUM

Une étude de cas a été menée au CHUM (Centre hospitalier de l'université de Montréal) afin d'évaluer la possibilité de l'utilisation du traitement par DC Beads[®] chez des patients atteints de CHC non résécable.

En collaboration avec le Service d'hépatologie et radiologie de l'Hôpital Saint Luc, neuf patients atteints de CHC confirmé, ne pouvant pas bénéficier d'un traitement curatif, ont reçu un traitement par DC Beads[®] entre juin 2009 et septembre 2010. Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients sont présentées dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques et cliniques

N=9	
Âge (ans)	65 ±7.7
Sexe (homme/femme)	8/1
Child-Pugh	
A	3
B	5
C	1
Somme du diamètre des tumeurs (mm)	(1) >15 (8) 5.03 ± 2.03
Nombre de tumeurs	
1	3
>1	6
Atteinte uni/bilobaire	6/3
Traitements antérieurs	
Avec TACE (conventionnelle)	4/9

TACE : chimioembolisation intra-artérielle hépatique

2- Les résultats du CHUM

Tableau 3 : Résultats de la réponse tumorale après trois mois :

Child-Pugh (n)	Stables (SD)	Réponse partielle (PR)	Réponse complète (CR)	Progression (PD)
A (3)	1 (33,3 %)		Semble complète 1 (33,3 %)	1 (33,3 %)
B (5)		3 (60 %)		2 (40 %)
C (1)				1 (100 %)

Réponse tumorale selon les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*)

Les résultats de cette étude, toujours en cours, menée au sein des services d'oncologie d'hépatologie et de radiologie de l'Hôpital Saint-Luc, ne nous a pas permis de tirer des conclusions pertinentes quant à l'utilisation ou non du traitement par DC Beads[®] chez des patients atteints de CHC non résecable. (Voir tableau 3).

Cela est dû à plusieurs facteurs :

- l'hétérogénéité des atteintes;
- le petit nombre de patients;
- le nombre et le type de traitement avant l'utilisation des DC Beads[®], car plusieurs des patients avaient reçu des traitements par chimoembolisation lipiodolée (CEL) ou par TACE conventionnelle et cela, à une ou à plusieurs reprises alors que d'autres n'avaient reçu (selon les données fournies) aucun traitement au préalable (voir tableau 1);
- le dosage de la doxorubicine utilisé n'était pas clairement défini;
- les critères d'inclusion et d'exclusion n'étaient pas homogènes;
- l'absence du groupe comparateur.

Conclusion et recommandations

Conceptuellement, la chimioembolisation à l'aide des DC Beads[®] offre des avantages par rapport à la chimioembolisation conventionnelle. Le traitement à l'aide des DC Beads[®] serait supérieur, principalement pour deux raisons : (1) une efficacité améliorée à la suite d'une augmentation de la dose de doxorubicine délivrée et du temps de contact avec les cellules tumorales, et (2) une réduction des effets secondaires due au fait qu'il y a moins de diffusion de l'agent chimiothérapeutique dans la circulation systémique.

En dépit de ces avantages théoriques, les résultats fournis par les quelques études publiées jusqu'à présent ne démontrent pas de supériorité sur les traitements conventionnels en termes de réponse tumorale ou de taux de survie. La TACE DC Beads[®] ne semble pas apporter de bénéfice en termes de contrôle de la maladie à 6 mois par rapport à la TACE conventionnelle, par contre elle semble être mieux tolérée chez certains sous-groupe de patients.

La revue de la littérature ne montre pas d'avantage des DC Beads par rapport à la TACE. Devant l'absence de données probantes démontrant un avantage, le traitement avec DC Beads[®] demeure une intervention expérimentale et doit faire l'objet d'autres études, d'autant plus que d'autres modalités semblables sont en élaboration (annexe C). Le CHUM offre un potentiel de recrutement intéressant pour effectuer ces études et un effort visant l'obtention de fonds de recherche ou de développement est une avenue à explorer. Il serait également utile de préciser les critères d'inclusion des patients pouvant être soumis à ces traitements. Jusqu'à présent, les patients du CHUM sélectionnés pour ce traitement constituent un groupe hétérogène qui ne permet pas de tirer des conclusions utiles sur les indications appropriées.

Références

1. Montalto, G., et al. *Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma*. Ann N Y Acad Sci, 2002. 963: p. 13-20.
2. Parkin, D.M., et al. *Global cancer statistics, 2002*. CA Cancer J Clin, 2005. 55(2): p. 74-108.
3. Bruix, J., and J.M. Llovet. *Major achievements in hepatocellular carcinoma*. Lancet, 2009. 373(9664): p. 614-6.
4. Taieb, J., J.C. Barbare, and P. Rougier. *Medical treatments for hepatocellular carcinoma (HCC): what's next?* Ann Oncol., 2006. 17 Suppl 10: p. x308-14.
5. Trinchet, J.C. [*Hepatocellular carcinoma: increasing incidence and optimized management*]. Gastroenterol Clin Biol., 2009. 33(8-9): p. 830-9.
6. Bruix, J., and M. Sherman. *Management of hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2005. 42(5): p. 1208-36.
7. Dilou, N., B. Patouillard, and J.C. Audigier. [*Staging systems in hepatocellular carcinoma*]. Gastroenterol Clin Biol., 2004. 28(4): p. 359-66.
8. Pugh, R.N., et al. *Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices*. Br J Surg, 1973. 60(8): p. 646-9.
9. Llovet, J.M., and M. Beaugrand. *Hepatocellular carcinoma: present status and future prospects*. J Hepatol, 2003. 38 Suppl 1: p. S136-49.
10. Llovet, J.M., A. Burroughs, and J. Bruix. *Hepatocellular carcinoma*. Lancet, 2003. 362(9399): p. 1907-17.
11. Sasaki, Y., et al. *A new approach to chemoembolization therapy for hepatoma using ethiodized oil, cisplatin, and gelatin sponge*. Cancer, 1987. 60(6): p. 1194-203.
12. Takayasu, K., et al. *Hepatocellular carcinoma: treatment with intraarterial iodized oil with and without chemotherapeutic agents*. Radiology, 1987. 163(2): p. 345-51.
13. Shimamura, Y., et al. *Combined peripheral and central chemoembolization of liver tumors. Experience with lipiodol-doxorubicin and gelatin sponge (L-TAE)*. Cancer, 1988. 61(2): p. 238-42.
14. Marelli, L., et al. *Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies*. Cardiovasc. Intervent Radiol., 2007. 30(1): p. 6-25.

15. Lewis, A.L., and R.R. Holden. *DC Bead embolic drug-eluting bead: clinical application in the locoregional treatment of tumours*. *Expert Opin Drug Deliv*, 2011. 8(2): p. 153-69.
16. Malagari, K. *Drug-eluting particles in the treatment of HCC: chemoembolization with doxorubicin-loaded DC Bead*. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2008. 8(10): p. 1643-50.
17. Varela, M., et al. *Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics*. *J Hepatol*, 2007. 46(3): p. 474-81.
18. Poon, R.T., et al. *A phase I/II trial of chemoembolization for hepatocellular carcinoma using a novel intra-arterial drug-eluting bead*. *Clin. Gastroenterol Hepatol.*, 2007. 5(9): p. 1100-8.
19. Llovet, J.M., et al. *Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2002. 359(9319): p. 1734-9.
20. Malagari, K., et al. *Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma*. *Cardiovasc. Intervent Radiol.*, 2010. 33(3): p. 541-51.
21. Lammer, J., et al. *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): p. 41-52.
22. Forner, A., et al. *Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable?* *Cancer*, 2009. 115(3): p. 616-23.
23. Ferrer Puchol, M.D., et al. *Comparison of doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) with conventional transarterial chemoembolization (TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma*. *Radiologia*, 2011.
24. Dhanasekaran, R., et al. *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): p. 476-80.
25. Kettenbach, J., et al. *Drug-loaded microspheres for the treatment of liver cancer: review of current results*. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2008. 31(3): p. 468-76.
26. Del Poggio, P., et al. *Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads*. *J Hepatol*, 2007. 47(1): p. 157-8; author reply 159.
27. Malagari, K., et al. *Transarterial embolization of giant liver hemangiomas associated with Kasabach-Merritt syndrome: a case report*. *Acta Radiol*, 2007. 48(6): p. 608-12.

28. Okuda, K., et al. *Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients.* *Cancer*, 1985. 56(4): p. 918-28.
29. *Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators.* *Hepatology*, 2000. 31(4): p. 840-5.
30. Llovet, J.M., C. Bru, and J. Bruix. *Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification.* *Semin Liver Dis*, 1999. 19(3): p. 329-38.

Annexe A

Étude	Traitement	Objectifs : 1 - primaires 2 - secondaires	Nb. patients	Child-Pugh class	Nb de nodules /patients	1.CR: réponse complète 2.PR : réponse partielle 3.OR: réponse objective 4. SD : pathologie stable 5.PD: progressive disease (nb patients/total, %)	Survie et/ou taude survie (%)	Complications **(nb de patients)
[20]. Malagari (2010) Étude prospective randomisée	DC Beads®	1 – réponse tumorale, temps de progression tumorale, taux de récurrence 2 - survie	n = 41	A, B	1 : 12 >1 : 11 Multi : 18	EASL : CR 6 mois :11/41(26,8 %) PR 6 mois :19/41(46,3 %) OR 6 mois :30/41(73,2 %) CR 12 mois : 7/35 (20 %) PR 12 mois : 2/35(5,7 %) OR 12 mois :9/35(25,7 %)	6 mois : 100 % 9 mois : 97,5 % (40/41) 1 an : 85,3 % (35/41) Cause des décès : insuffisance hépatique	-majeures:17.1% - mineures: 2.4 % - syndrome post-embolisation :80,4 % Aucun décès lié au traitement
	Embolisation sans agent chimique		n = 43	A, B	1 : 15 >1 : 14 Multi : 14	EASL : CR 6 mois : 6/43 (14 %) PR 6 mois :18/43(41,9 %) OR 6 mois :24/43(55,8 %) CR 12 mois :6/37(16,2 %) PR 12 mois : 1/37 (2,7 %) OR 12 mois :7/37(18,9 %)	6 mois : 100 % 9 mois : 95,3 % (41/43) 1 an : 86 % (37/43) Cause des décès : insuffisance hépatique	- majeures: (17,1 %) - mineures : 0 - syndrome post-embolisation : 81,4 % Aucun décès lié au traitement
[21]. Lammer (2010) Étude prospective randomisée multicentrique, simple aveugle	DC Beads®	1 – Réponse tumorale à 6 mois (EASL), innocuité (à 30 jours) 2 – incidence et gravité des effets indésirables, fonctions hépatique et cardiaque.	n=102	A, B	1 : 28 1+ : 11 2 : 19 Multi : 35	EASL : - Tous patients : CR 6 mois :25/93 (26,9 %) PR 6 mois :23/93 (24,7 %) OR 6 mois :48/93 (51,6 %) SD 6 mois :11/93(11,8 %) PD 6 mois :30/93(32,3 %) - Child-Pugh B avancé : CR 6 mois : 25,4 % OR 6 mois : 52,4 %		- majeures (20,4 %) - mineures : 13 % - syndrome post-embolisation : 24,7 % 8 décès (2 à 30 jours)
	TACE conventionnelle		n=110	A, B	1 : 32 1+ : 8 2 : 18 Multi : 50	EASL : - Tous patients : CR 6 mois : 24/108 (22,2 %) PR 6 mois : 23/108 (21,3%) OR 6 mois : 47/108 (43,5%) SD 6 mois : 9/108(8,3 %) PD 6 mois : 44/108(40,7 %) - Child-Pugh B avancé : CR 6 mois : 13,9 % OR 6 mois : 34,7 %		- majeures : (19,4 %) - mineures : 33,5 % - syndrome post-embolisation : 25,9 % 8 décès (6 à 30 jours)

[24].Dhanasekaran (2010) Série de cas comparative rétrospective	DC Beads®	1 – survie globale 2 – survie dans les sous-groupes selon les scores child-Pugh, Okuda et CLIP, toxicité.	n=45	A, B, C	1 : 21 [2-5] : 13 >5 : 11		<p>Globale : Médiane† = 403 jours [183-687], p=0,01 6 mois : 71 % 1 an : 58 % 2 ans : 48 %</p> <hr/> <p>Sous-groupes : 6 mois : A + B : 85 %, C : 44 % 1 an : A + B : 81 %, C : 32 % 2 ans : A + B : 61 %, C : 0 %</p>	- majeures : 6,6 % - Insuffisance hépatique seulement chez Child-Pugh C
	TACE conventionnelle		n=26	A, B, C	1 : 10 [2-5] : 5 > 5 : 11		<p>Globale : Médiane† = 114 jours [12-275], p=0,01 6 mois : 50 % 1 an : 31 % 2 ans : 12 %</p> <hr/> <p>Sous-groupes : 6 mois : A + B : 50 %, C : 50 % 1 an : A + B : 37 %, C : 25 % 2 ans : A + B : 14 %, C : 0 %</p>	-majeures : 7,8 % Insuffisance hépatique chez Child-Pugh A et B
[25].Kettenbach (2008) Série de cas prospective unicentrique	DC Beads®	1 – réponse tumorale	n=30	A, B		<p>RECIST : CR 6 mois : 8/30 (27 %) PR 6 mois : 4/30 (13 %) PD 6 mois : 12/30 (40 %) SD 6 mois : 1/30 (3 %)</p>	6 mois : 93 %	- majeures : 2 sur 82 procédures. Décès : 1
[16].Malagari (2008) Série de cas unicentrique prospective, essai ouvert.	DC Beads®	1 – réponse tumorale 2 - innocuité	N=62	A, B, C	1 : 62	<p>EASL :</p> <p>-1 mois après 1^{re} emb. : CR : 3/62 (4,8 %) PR : 34/62 (54,8 %) SD : 25/62 (40,3 %) PD : 0 OR : 37/62 (59,6 %)</p> <hr/> <p>-1 mois après 2^e emb. : CR : 2/55 (3,6 %) PR : 43/55 (78,2 %) SD : 10/55 (18,2 %) PD : 0 OR : 45/55 (81,8 %)</p> <hr/> <p>-1 mois après 3^e emb. : CR : 2/24 (8,3 %) PR : 15/24 (62,5 %) SD : 9/24 (37,5 %) PD : 0 OR : 17/24 (70,8 %)</p>		-majeures : (3,2 %) -mineures : (1,6 %) - syndrome post-embolisation : 100 % 1 décès (non lié à l'embolisation) DMS : 1 jour

						- suivi à 9 mois : CR : 7/57 (12,2 %) PR : 39/57 (68,4 %) SD : 7/57 (12,2 %) PD : 4/57 (7,01 %) OR : 46/57 (80,7 %)		
[18]. Poon (2007) Série de cas, prospective	DC Beads®	1 – complications et décès liés aux DC Beads® à 30 jours, sérieux effets indésirables. 2 – réponse tumorale	n = 30	A	3±3 [1-15]	RECIST : CR 1 mois : 0/30 (0 %) PR 1 mois : 15/30 (50 %) SD 1 mois : 8/30 (26,7 %) PD 1 mois : 7/30 (23,3 %) EASL : CR 1 mois : 2/30 (6,7 %) PR 1 mois : 19/30 (63,3 %) SD 1 mois : 2/30 (6,7 %) PD 1 mois : 7/30 (23,3 %) RECIST : CR 4 mois : 0/28 (0 %) PR 4 mois : 10/28 (35,7 %) SD 4 mois : 5/28 (17,9 %) PD 4 mois : 13/28(46,4 %) EASL : CR 4 mois : 4/28 (14,3 %) PR 4 mois : 8/28 (28,6 %) SD 4 mois : 3/28 (10,7 %) PD 4 mois : 13/28(46,4 %)		- majeures : 6 - mineures : 27 Aucun décès
[17].Varela (2007) Série de cas rétrospective	DC Beads®	1 – réponse objective, innocuité. 2 – mesure de la toxicité.	n=27	A	1 : 9 1+sat : 2 2 : 7 Multi : 9	RECIST : CR 6 mois : 0 PR 6 mois :12/27(44,4 %) OR 6 mois :12/27(44,4 %) SD 6 mois : 7/27(25,9 %) PD 6 mois : 5/27(18,5 %) (3 patients exclus) EASL : CR 6 mois : 7/27 (25,9 %) PR 6 mois :11/27(40,7 %) OR 6 mois :18/27(66,6 %) SD 6 mois : 1/27(3,7 %) PD 6 mois : 5/27(18,5 %) (3 patients exclus)	1 an : 92,5 % 2 ans : 88,9 %	Après 1 ^{re} procédure : - majeures : (7,4 %) - mineures :(37 %) - syndrome post-embolisation :37 % Après 2 ^e procédure : - majeures : 0 - mineures : (45,4 %) - syndrome post-embolisation : 18 %
[23]. Puchol (2011) abstract Série de cas unicentrique, rétrospective	DC Beads® TACE conventionnelle	1-Réponse tumorale 2-survie	n =47 n =25			RECIST : CR : 13,9 % RECIST : CR : 5,6 %	Survie : 765,32 jours Survie :686,24 jours	-syndrome post-embolisation P=0.001

[26]. Del Poggio (2007) (lettre à l'éditeur) Série de cas unicentrique, comparative	DC Beads®	1 - Réponse tumorale	n = 7	A, B	1 : 5 1+sat : 0 2 : 1 Multi : 1	EASL : CR : 1/7 (14,3 %) PR : 4/7 (57,1 %) OR : 5/7 (71,4 %) SD : 1/7 (14,3 %) PD : 1/7 (14,3 %)		-majeures : (42,9 %)
	TACE conventionnelle		n = 7	A, B	1 : 5 1+sat : 0 2 : 0 Multi : 2	EASL : CR : 1/7 (14,3 %) PR : 4/7 (57,1 %) OR : 3/7 (42,9 %) SD : 4/7 (57,1 %) PD : 1/7 (14,3 %)		-majeures : (14,3 %)
[27]. Malagari (2007) Série de cas prospective	DC Beads®	1 – réponse tumorale	n = 71	A, B		<p>EASL :</p> <p>-1 mois après 1^{re} emb. : CR : 3/71 (4,2 %) PR : 42/71 (59,1 %) SD : 26/71 (36,6 %) PD : 0 OR : 45/71 (63,4 %)</p> <hr/> <p>-1 mois après 2^e emb. : CR : 4/63 (6,3 %) PR : 49/63 (77,7 %) SD : 8/63 (12,7 %) PD : 2/63 (3,2 %) OR : 53/63 (84,1 %)</p> <hr/> <p>-1 mois après 3^e emb. : CR : 4/54 (7,4 %) PR : 39/54 (72,2 %) SD : 9/54 (16,6 %) PD : 2/54 (3,7 %) OR : 43/54 (79,6 %)</p> <hr/> <p>-1 mois après 4^e emb. : CR : 2/8 (25 %) PR : 5/8 (62,5 %) SD : 1/8 (12,5 %) PD : 0 OR : 7/8 (87,5 %)</p> <hr/> <p>- suivi à 12 mois : CR : 11/68 (16,2 %) OR : 49/68 (72,1 %)</p> <hr/> <p>- suivi à 24 mois : CR : 11/68 (16,2 %) OR : 45/68 (66,2 %)</p>	<p>- 12 mois : 97,05 % - 18 mois : 94,1 % - 24 mois : 91,1 % - 30 mois : 88,2 %</p>	<p>- majeures : 2/71 - total : 3/71 - syndrome post-embolisation : 100 %</p> <p>Décès liés au traitement : 0</p>

[22].Fomer (2009) Étude de cohortes prospective	DC Beads®	Evaluation des critères RECIST contre EASL	n=24	A	2* [1-8]	RECIST : CR : 0/24 PR : 12/24 (50 %) OR : 12/24 (50 %) SD : 7/24 (29,2 %) PD : 5/24 (20,8 %)		
	Ablation percutanée		n=31	A, B	1*[1-2]	RECIST : CR : 0/31 PR : 0/31 OR : 0/31 SD : 19/31 (61,3 %) PD : 12/31 (38,7 %)		
						EASL : CR : 7/24 (29,2 %) PR : 11/24 (45,8 %) OR : 18/24 (75 %) SD : 1/24 (4,2 %) PD : 5/24 (20,8 %)		
						EASL : CR : 23/31 (74,2 %) PR : 4/31 (12,9 %) OR : 27/31 (87,1 %) SD : 1/31 (3,2 %) PD : 3/31 (9,7 %)		

CR : réponse complète, PR : réponse partielle, CR + PR : réponse objective, SD : stable disease, PD : progression disease,
DMS : durée moyenne de séjour

* : médiane ** : complications majeures : insuffisance hépatocellulaire, abcès hépatique, épanchement pleural, cholecystite, Complications mineures : décoloration de la peau, alopecie, etc.

† : médiane calculée à partir de la première procédure d'embolisation.

†† : Critères de la *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, version 3.0

Réponse tumorale selon les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*)

Réponse tumorale selon les critères EASL (*European Association for the study of the liver*)

Annexe B

Classifications pronostiques

1-Classification d'Okuda [28]

Extension tumorale > 50 % du parenchyme hépatique, ascite clinique, Albuminémie < 30 g/L, bilirubinémie > 50 µmol/L donnent chacun 1 point.

Stade I = 0 point

Stade II = 1 ou 2 points

Stade III = 3 points

2- Classification du CLIP [29](Prospective validation of the CLIP score) (Cancer of the liver Italian program)

Variables		Score
Classe de Child-Pugh	A	0
	B	1
	C	2
Morphologie tumorale	Uninodulaire et extension ≤ 50 %	0
	Multinodulaire et extension ≤ 50 %	1
	Diffuse ou Extension > 50 %	2
Alpha-foetoprotéine (µg/L)	< 400	0
	≥ 400	1
Thrombose portale	Non	0
	Oui	1

SCORE TOTAL (0 à 6)

3-Classification du GRETCH

(Groupe d'Étude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire) [7]

Score	0	1	2	3
Index de Karnofsky (%)	≥ 80			< 80
(≥ 80% : autonomie complète)				
Bilirubinémie (µmol/L)	< 50			≥ 50
Phosphatases alcalines	< 2N		≥ 2 N	
Alpha-foetoprotéine (µg/L)	< 35		≥ 35	
Thrombose portale	non	oui		

Groupe A : score 0 – Groupe B : score 1 à 5 - Groupe C : score 6 à 11

Classification du BCLC

(Barcelona Clinic Liver Cancer) [30]

Stade	PST	Tumeur	Stade d'Okuda	Fonction hépatique
A : CHC précoce A1	0	unique	I	Bb normale sans HTP
A2	0	unique	I	Bb normale avec HTP
A3	0	unique	I	Bb élevée avec HTP
A4	0	3 tumeurs < 3cm	I-II	Child-Pugh A-B
B : CHC intermédiaire	0	Etendue multinodulaire	I-II	Child-Pugh A-B
C : CHC évolué	1-2	Invasion vasculaire ou métastases	I-II	Child-Pugh A-B
D : CHC terminal	3-4	Tous types	III	Child-Pugh C

PST : Performance Status Test ; stade 0 à 4 (échelle comparable à l'indice de performance ECOG)

Stades A et B : tous les critères doivent être remplis

Stade C : au moins un des critères suivants : PST 1-2/envahissement vasculaire/dissémination extra-capsulaire

Stade D : au moins un des critères suivants : PST 3-4/ Okuda III/Child-Pugh C

Annexe C

Les essais cliniques utilisant les DC Beads® [15]

DC Bead embolic drug-eluting bead: clinical application in the locoregional treatment of tumours

Table 2. Clinical trials for hepatocellular carcinoma with DEBDOX.

Study	End point	Status	Number of patients	Location
Bridge to liver transplant	Prospective randomised study of transarterial doxorubicin-eluting bead embolisation versus conventional TACE in the treatment of patients with HCC in the liver Assessment of chemoembolization using doxorubicin-eluting beads in patients listed for orthotopic liver transplantation with HCC with explant correlation	Recruiting	88	Germany
Down-stage to resection or transplant	A pilot study of neoadjuvant therapy for HCC using doxorubicin-eluting embolic beads LC Drug-eluting bead for treatment of liver cancer that cannot be surgically removed	Recruiting	20	USA
Unsuitable for liver transplant or resection	Chemoembolisation of HCC with drug-eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics (PRECISION I) A Phase III trial of chemoembolisation of HCC using new intra-arterial drug-eluting bead (PRECISION II)	Recruiting	18	USA
	Phase I: dose escalation Phase II: safety and efficacy	Complete (45)	27	Spain
	Safety and efficacy	Complete (43)	35	Hong Kong
	Safety and efficacy	Complete (40)	212	International multi-centre
	Safety and efficacy	Complete (50)	20	Italy
	Efficacy, safety, time to progression and survival	Complete (42)	41	Greece
	Efficacy, safety, progression free survival and overall survival	Complete (44)	20	USA
	Time to unresectable progression	Recruiting	300	International multi-centre