

Unité d'évaluation des technologies et
des modes d'intervention en santé (UETMIS)

Centre hospitalier de l'Université de Montréal

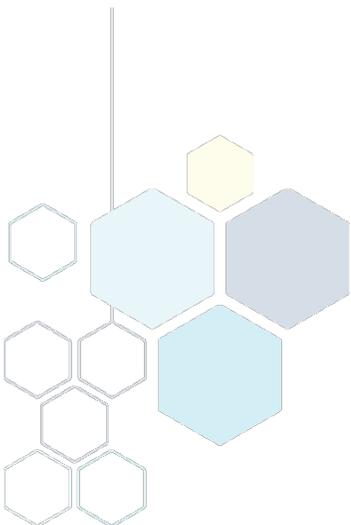
LA PLACE DE L'EMBOUSATION DANS LE TRAITEMENT PALLIATIF DES HÉPATOMES

Note de synthèse

Préparé par

Imane Hammana

Luigi Lepanto



Mai 2016

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

Auteurs : Imane Hammana, Ph. D.
Luigi Lepanto, M.D., M. Sc., FRCP (C)

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

Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS)
Centre hospitalier de l'Université de Montréal
Pavillon S, bureau S05-322A
850, rue Saint-Denis
Montréal (Québec) H2X 0A9
Téléphone : 514 890-8000, poste 36132
Télécopieur : 514 412-7460
Courriel : detmis.chum@ssss.gouv.qc.ca

Comment citer ce document :

« Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS). Centre hospitalier de l'Université de Montréal. *La place de l'embolisation dans le traitement palliatif des hépatomes*. Note de synthèse. Préparé par Imane Hammana et Luigi Lepanto. Mai 2016 ».

ISBN 978-2-89528-110-8

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

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	3
MISSION.....	4
RÉSUMÉ	5
SUMMARY	6
ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES	7
AVANT-PROPOS.....	8
1 INTRODUCTION.....	9
1.1 Questions de recherche	9
2 MÉTHODOLOGIE.....	10
2.1 Recherche bibliographique.....	10
2.2 Niveau de la preuve	10
3 RÉSULTATS.....	10
3.1 Sélection des guides et des études.....	10
3.1.1 Guides de pratique clinique : recommandations relatives aux thérapies par embolisation transartérielle.....	10
3.1.2 Revues systématiques et méta-analyses.....	14
4 DISCUSSION.....	15
5 EXPÉRIENCE DU CHUM	15
6 CONCLUSION	16
7 RECOMMANDATIONS.....	17
8 RÉFÉRENCES.....	17
ANNEXE 1 - STRATÉGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE	21
ANNEXE 2 - GRILLE ADAPTÉE D'AMSTAR POUR L'ÉVALUATION DES MÉTA-ANALYSES	22
ANNEXE 3 - GRILLE DES NIVEAUX DE DONNÉES PROBANTES ET ÉCHELLE DE RECOMMANDATIONS DE L'ASCO	24
ANNEXE 4 - GRILLES D'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DES GUIDES DE PRATIQUE.....	25
ANNEXE 5 - TABLEAU DES RÉSULTATS SUR LA SURVIE POUR LES ÉTUDES INCLUSES DANS LES GUIDES DE PRATIQUE SÉLECTIONNÉS.....	26
ANNEXE 6 - ÉTUDES INCLUSES DANS CHACUN DES GUIDES.....	27

MISSION

L'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) a pour mission de conseiller les décideurs du CHUM dans leurs choix de technologies et de modes d'intervention en santé, en basant sa méthodologie sur les données probantes, les pratiques les plus efficaces dans le domaine de la santé et l'état des connaissances actuelles. En outre, en conformité avec la mission universitaire du CHUM, elle travaille à diffuser les connaissances acquises au cours de ses évaluations, tant au sein de la communauté du CHUM qu'à l'extérieur, contribuant ainsi à l'implantation d'une culture d'évaluation et d'innovation.

En plus de s'associer aux médecins, aux pharmaciens, aux membres du personnel infirmier et aux autres professionnels du CHUM, l'UETMIS travaille de concert avec la communauté de pratique. Cette dernière est composée des unités d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé des autres centres hospitaliers universitaires, de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) ainsi que du Réseau universitaire intégré de santé de l'Université de Montréal (RUIS de l'UdeM).

L'UETMIS participe également au processus permanent d'amélioration continue de la performance clinique. Elle travaille de concert avec l'équipe de la gestion de l'information à élaborer des tableaux de bord, permettant une évaluation critique et évolutive des secteurs d'activités cliniques. L'UETMIS propose des pistes de solution, contribuant à accroître leur performance par une analyse des données probantes et des lignes directrices cliniques, de même que des pratiques exemplaires. Cette démarche est réalisée en collaboration avec les gestionnaires (administratifs et cliniques).

Divulgence de conflit d'intérêts

Aucun conflit à signaler

RÉSUMÉ

La chimiothérapie intra-artérielle hépatique avec agent d'embolisation, ou chimioembolisation, est actuellement le traitement palliatif le plus utilisé dans les cas de carcinome hépatocellulaire (CHC) avancés. Malgré les progrès dans ce domaine, une controverse demeure quant à l'efficacité de la chimioembolisation en termes de prolongation de la survie. L'objectif de cette note de synthèse est de résumer les recommandations des principaux organismes professionnels et des guides de pratique concernant l'embolisation des hépatomes. Ce document présentera également une synthèse des données probantes sur l'efficacité clinique de l'embolisation des hépatomes. De façon générale, les études démontrent que les thérapies d'embolisation sont associées à des taux de réponse partiels (diminution du volume tumoral) allant de 15 % à 55 %. Ces thérapies retardent la progression tumorale et l'envahissement vasculaire. Par contre, selon ces mêmes études, l'effet sur la survie globale serait modeste ou absent par rapport à un traitement conservateur. Les guides de pratique décrits dans ce document recommandent que l'embolisation soit considérée comme une thérapie locorégionale palliative lorsque la résection, la greffe ou les techniques ablatives sont contre-indiquées. Il existe cependant certaines contre-indications à la chimioembolisation : une faible réserve hépatique, une obstruction biliaire, la présence d'une thrombose de la veine porte, ou la présence de métastases. Toutefois, ces guides de pratique reconnaissent le manque de qualité des études ayant servi à produire les recommandations. Ceci se manifeste par des énoncés qui sont parfois contradictoires d'un guide à l'autre et par des recommandations basées sur des données probantes dont le niveau est considéré faible.

SUMMARY

Trans-arterial chemo-embolization (TACE) is the most widely used palliative treatment for advanced hepatocellular carcinoma. Despite recent advances, controversy persists concerning the benefit with regard to survival. The objective of this brief synthesis is to summarize the recommendations found in various clinical practice guidelines on the topic. This document will also summarize the evidence on the clinical effectiveness of TACE in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. In general, TACE is associated with partial tumor response (decrease in tumor volume) ranging from 15 % to 55 %. TACE delays tumor progression as well as vascular invasion. However, according to the same studies, there does not appear to be a gain in survival when compared to conservative treatment. The clinical practice guidelines recommend the use of TACE as a palliative treatment when resection, transplantation, or ablative therapies are contraindicated. There are contraindications to the use of TACE : poor hepatic functional reserve, biliary obstruction, portal vein thrombus, and the presence of metastatic disease. The clinical practice guidelines recognize, however, the lack of primary studies of good quality to support the recommendations. This manifests itself by recommendations that are at times contradictory from one guideline to the next, and by the low grade attributed to most recommendations.

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 Beads®	Doxorubicin Eluting Beads
DEB-TACE	Embolisation transartérielle avec DEB-TACE-Beads
EASL	European Association for the Study of the Liver
ETMIS	Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
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 CHC
TAE	Embolisation transartérielle
TARE	Radioembolisation transartérielle

AVANT-PROPOS

Le changement de mode d'intervention ou d'emploi de technologie en santé est, en règle générale, fondé sur la présence de données probantes associées à une contextualisation de l'implantation du programme ou de l'utilisation de cette technologie médicale. La recherche de ces données doit être effectuée à partir d'une synthèse des connaissances structurée, rigoureuse et exhaustive pour éviter des biais de différentes natures : de publication, d'échantillonnage, de répétition, dans la valeur des études, etc.)¹

Cette synthèse des connaissances est une note de synthèse présentée sous forme de compte rendu narratif de la documentation existante effectuée dans un cadre analytique. Elle consiste à exposer les approches thérapeutiques et la justification de leur utilisation dans un contexte spécifique. C'est une approche de type narratif avec une organisation des études en catégories logiques qui vise à fournir une analyse précise et illustrative, répondant aux questions d'efficacité, d'innocuité et de spécificité (pour quel patient, dans quelles circonstances et comment) et en termes d'impacts pour le CHUM, et à éclairer la prise de décision dans le contexte actuel du CHUM.

Les étapes de l'analyse sont similaires à celles de la revue systématique. Cependant, la conduite des recherches peut être réduite en fonction des échéanciers et des ressources disponibles. Dans ce cadre, il est rare que l'on entreprenne une évaluation développée à partir d'études primaires avec une synthèse détaillée des résultats de ces études. On rassemble plutôt les données scientifiques colligées : rapports HTA, revues systématiques, guides de pratique, études importantes (sans analyse de la qualité des études individuelles incluses dans ces rapports d'analyse) tout en tenant compte des controverses, si elles existent.

¹ Hopewell S, Loudon K, Clarke M, Oxman AD, Dickerson K. Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009. Dickerson K, Min Yi. Publication bias: the problem that won't go away. *Ann N Y Acad Sci* 1993 Dec 31;703:135-46.

1 INTRODUCTION

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le plus fréquent des cancers primitifs du foie. Son incidence a augmenté ces 20 dernières années en raison de l'augmentation de l'incidence de la cirrhose due à la consommation d'alcool et aux virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C [1-3]. 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 [4]. 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 avancés [5-7].

L'embolisation transartérielle consiste à introduire dans l'artère hépatique des particules dans le but de bloquer l'apport sanguin de la tumeur. Cette thérapie se fait par embolisation seule (TAE), par chimioembolisation (TACE), par chimioembolisation à l'aide de billes à élution de médicaments (DEB-TACE) et par radioembolisation (TARE). Une modalité récente consiste également à combiner la TACE à l'administration de sorafénib par voie systémique dans l'intention de ralentir la progression de la maladie [8, 9].

La TAE est une embolisation sans agent de chimiothérapie. Elle est réalisée avec des particules solides, le plus souvent composées de gélatine ou d'alcool polyvinylique (PVA). La TAE, combinée à la chimiothérapie locale, est appelée « TACE », et combinée à une radiothérapie interne locale, elle est appelée « TARE ».

La TACE se fait par injection d'une émulsion de Lipiodol^{MD} contenant un agent de chimiothérapie (habituellement doxorubicine ou cisplatine); par la suite, l'artère est simultanément ou subséquentement embolisée avec des particules solides [9-11]. 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 et ayant une demi-vie de 64,1 heures [9-13].

La TACE avec billes à élution de médicaments (drug-eluting beads ou DEB-TACE) consiste à charger des billes de PVA (modifiées 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 le médicament se libère graduellement, ce qui permettrait une diminution des concentrations systémiques du médicament, pouvant potentiellement réduire la toxicité et favoriser une libération lente, augmentant ainsi le temps d'exposition de la tumeur au médicament [9, 11, 14].

TAE, TACE ou TARE sont considérées comme des thérapies locorégionales palliatives qui peuvent être envisagées lorsque la résection, la greffe ou les techniques ablatives sont contre-indiquées [3, 15]. Elles comportent cependant certaines contre-indications : une faible réserve hépatique, une obstruction biliaire, la présence d'une thrombose de la veine porte, ou la présence de métastases [9, 15, 16].

Malgré les progrès dans ce domaine, comme au tout début de l'implantation de ces thérapies, une controverse persiste quant à leur réelle efficacité.

1.1 Questions de recherche

- Quelles sont les recommandations des principaux organismes professionnels et des guides de pratique concernant l'embolisation des hépatomes dans le cadre des traitements palliatifs ?
- Quelles sont les données probantes sur l'efficacité clinique de l'embolisation des hépatomes ?

2 MÉTHODOLOGIE

2.1 Recherche bibliographique

La recherche documentaire retient les guides de pratique fondés sur des données probantes ou des avis d'experts traitant de la question de l'embolisation des hépatomes. Dans le cadre de cette synthèse, on a procédé à une collecte de données scientifiques à partir de : rapports HTA, revues systématiques, guides de pratique, études importantes (sans analyse de la qualité des études individuelles incluses dans ces rapports d'analyse) tout en tenant compte des controverses, si elles existent. Pour ce faire, les sites Web suivants ont été consultés : *MEDLINE Pubmed, Cochrane Library, DARE via Cochrane Library, Embase, Clinical Trials, EBM, CRD*, etc., les sites des agences d'évaluation des technologies (CADTH, INAHTA, NICE, HAS, KCE, AHTQ, ASERNIPS, etc.) et les sites des sociétés d'experts concernées par la question étudiée.

Les stratégies de recherche documentaire utilisées dans *Medline* (via *PubMed*) pour les revues systématiques ainsi que les méta-analyses sont présentées à l'annexe 1. Les bibliographies des documents pertinents ont aussi été examinées pour repérer d'autres références d'intérêt.

Les mots clés suivants ont été utilisés : *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*. La recherche comprenait la période de janvier 2004 à novembre 2015 inclusivement.

2.2 Niveau de la preuve

Dans le cas des revues systématiques, la grille AMSTAR pour évaluations de ces études a été utilisée (annexe 2). Les niveaux de données probantes et les grades de recommandation qui ont servi de référence pour l'évaluation de la validité des études et la gradation des recommandations émises pour chacun des guides sont présentés aux annexes 3 et 4.

3 RÉSULTATS

3.1 Sélection des guides et des études

Cinq guides de recommandation pour la pratique clinique, quatre revues systématiques et trois méta-analyses ont été répertoriés.

3.1.1 Guides de pratique clinique : recommandations relatives aux thérapies par embolisation transartérielle

GROUPE DE TRAVAIL	CONCLUSIONS
Lignes directrices de pratique Corée KLCSG-NCC pour la gestion du carcinome hépatocellulaire Résumé des recommandations de 2014 [17]	<ul style="list-style-type: none">▪ La TACE est recommandée pour les patients ayant un bon état, sans envahissement vasculaire majeur et sans métastase extrahépatique, qui ne sont pas admissibles à la résection chirurgicale, à la transplantation hépatique, RFA, ou à la thérapie par injection percutanée d'éthanol (A1).▪ La TACE doit être réalisée dans les vaisseaux qui alimentent les tumeurs en utilisant des techniques sélectives/super sélectives afin de maximiser l'activité antitumorale et de minimiser les lésions hépatiques (B1).▪ La DEB-TACE est associée à moins d'effets systémiques indésirables et a une efficacité thérapeutique similaire par rapport à la TACE classique (B2).

GROUPE DE TRAVAIL	CONCLUSIONS
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ En cas d'invasion de la veine porte, la TACE peut être considérée chez des patients atteints de tumeur localisée, dont la fonction hépatique est bien conservée (B2). ▪ Le niveau de la preuve pour la synthèse des recommandations a été réalisé selon le système GRADE (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation</i>) incluant des modifications mineures⁶.
<p>Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO)</p> <p>Direction québécoise en cancérologie 2013 [18]</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La TACE doit être considérée comme un standard de pratique pour le traitement palliatif du carcinome hépatocellulaire chez les patients admissibles (recommandation de grade C). ▪ La DEB-TACE doit être considérée comme un traitement équivalent à la TACE conventionnelle en termes d'efficacité oncologique (survie globale) et d'incidence de toxicités importantes (recommandation de grade B). ▪ La décision de traiter avec la TACE ou la DEB-TACE doit faire 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). ▪ La TAE ne doit pas être considérée pour le traitement du CHC (recommandation de grade C). ▪ La TARE ne doit pas être considérée en dehors d'essais cliniques (recommandation de grade B). ▪ La combinaison TACE et sorafénib ne doit pas être considérée en dehors d'essais cliniques (recommandation de grade B). <p>Le niveau de la preuve est celui utilisé par l'ASCO* et l'ESMO** (annexe 3).</p>
<p>Position paper of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) : The multidisciplinary clinical approach to hepatocellular carcinoma 2013</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TACE est indiquée au stade B de la maladie pour les patients qui ne sont pas admissibles à l'intervention chirurgicale ou à l'ablation (recommandation de grade 1a-A). ▪ Les meilleurs candidats pour TACE sont de Child-Pugh de classe A, asymptomatiques, recommandation de grade 1b-A, bien que ceux ayant un score de Child-Pugh de B7 ou ECOG PS 1 peuvent aussi être considérés (recommandations de grade 5-D). La TACE n'est pas indiquée chez les patients atteints d'une jaunisse, d'une ascite incurable, de thrombose de la veine porte ou ayant des nodules de plus de 10 cm. ▪ La TACE peut être utilisée chez les patients atteints de CHC à un stade précoce, si les techniques chirurgicales ou ablatives ne sont pas applicables en raison des conditions techniques et/ou de comorbidités (pas de dégradation). ▪ La TACE doit être réalisée à la suite d'une sélection rigoureuse afin d'optimiser le rapport risque/bénéfice et d'augmenter la probabilité de réponse complète de la lésion ciblée (recommandation de grade 2b-B). ▪ Même si le traitement par la TACE est le plus fréquemment utilisé pour le CHC, il n'y a pas de preuve convaincante en faveur du TACE par rapport au traitement par la TAE, en termes de survie des patients (recommandation de grade 1a-A). ▪ En l'absence de signes radiologiques de la persistance de la maladie (réponse complète), la TACE ne doit pas être répétée, en raison de ses risques, des coûts et de l'impact sur la qualité de vie du patient. La TACE ne doit pas être répétée si aucune réponse objective, selon les critères de mRECIST, n'est observée à la suite de deux traitements consécutifs. Néanmoins, en prenant en compte la distribution bilobaire, le nombre de lésions et la tolérance du patient, le nombre de séances pour définir l'échec devrait être établi au cas par cas par un conseil médical multidisciplinaire (5-D).

GROUPE DE TRAVAIL	CONCLUSIONS
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DEB-TACE peut être préférable à la TACE pour les tumeurs classées Child Pugh B ou ECOG PS, bien que des études prospectives comparatives supplémentaires restent nécessaires avant que cette approche ne puisse être définitivement recommandée dans la pratique clinique (2b-B). ▪ La TARE peut être indiquée chez les patients ayant de grandes masses et/ou une invasion de la veine porte. Elle doit être utilisée dans le cadre d'études prospectives visant à établir son rapport coût-efficacité (5-D).
<p>European Association for the Study of the Liver (EASL) et European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 2012 [19]</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Recommande l'utilisation de la TACE pour le traitement des patients atteints d'un CHC de stade BCLC B avec des tumeurs multinodulaires asymptomatiques sans envahissement vasculaire et sans métastase extrahépatique (données probantes de niveau IiiA, recommandation de grade 1A). ▪ L'utilisation des billes à libération de médicament (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 n'est pas recommandée dans le cas d'une maladie hépatique décompensée, d'une dysfonction hépatique avancée, d'un envahissement vasculaire macroscopique ou de métastases extrahépatiques (données probantes de niveau IiiA, recommandation de grade 1B). ▪ La TAE n'est pas recommandée (pas de 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 antitumoraux prometteurs et un profil d'innocuité sécuritaire, mais ne peut être recommandée comme un traitement standard. Plus d'études sont nécessaires (données probantes de niveau 2A, recommandation de niveau 2B). <p>Le niveau de la preuve est adapté du <i>National Cancer Institute: PDQ Levels of Evidence for Adult and Pediatric Cancer Treatment Studies*</i></p>
<p>European Society of Medical Oncology (ESMO) et European Society of Digestive Oncology (ESDO) 2012 [20]</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour les patients atteints d'un CHC de stade BCLC B ou pour ceux ayant une excellente fonction hépatique et des tumeurs multinodulaires asymptomatiques sans envahissement vasculaire macroscopique ou métastase extrahépatique, la TACE est recommandée (données probantes de niveau I, recommandation de grade A). ▪ Le traitement par DEB-TACE sélective est recommandé pour minimiser les effets systémiques indésirables de la chimiothérapie (données probantes de niveau II, recommandation de grade A). ▪ Des essais cliniques sont nécessaires concernant l'utilisation de la combinaison TACE et sorafénib. ▪ Le traitement par sphères de verre ou de résine contenant de l'yttrium-90 est comparable à celui utilisant le sorafénib ou de TACE chez certains patients, tels ceux chez 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). <p>Le niveau de la preuve est adapté du système de gradation de la preuve du <i>Infectious Diseases Society of American-United States Public Health Service**</i>.</p>
<p>Saudi Guidelines for the Diagnosis and Management of Hepatocellular Carcinoma : Technical Review and Practice Guidelines ; 2012</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les patients peuvent être considérés comme des candidats potentiels à la TACE si les conditions d'admissibilité sont respectées (grade A) ▪ Afin d'évaluer la réponse faisant suite à la TACE, un contrôle par imagerie doit être effectué un mois après la procédure (grade B). ▪ Les agents chimiothérapeutiques recommandés sont la doxorubicine ou la cisplatine (grade B).

GROUPE DE TRAVAIL	CONCLUSIONS
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La DEB-TACE peut minimiser les effets indésirables systémiques de la chimiothérapie, cependant elle ne semble pas avoir d'efficacité sur le plan de la survie (grade C). ▪ Le traitement avec microsphères de verre contenant de l'yttrium-90 semble induire une nécrose tumorale avec un niveau d'innocuité acceptable. Aucune étude n'a démontré son effet sur la survie (grade B). ▪ La radioembolisation peut être proposée aux patients ayant une atteinte multifocale de grade A ou B et chez qui la TACE ou la thérapie par sorafénib a échoué, ou à ceux ayant une thrombose de la veine porte (grade D).
The American Association for the Study of the Liver Diseases (AASLD) 2011 ^Y [15]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La TACE est recommandée comme une 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). ▪ Le traitement avec microsphères de verre contenant de l'yttrium-90 semble induire une nécrose tumorale avec un niveau d'innocuité acceptable. Aucune étude n'a démontré son effet sur la survie. Par conséquent, en dehors d'essais cliniques, le traitement ne peut être recommandé comme une thérapie standard pour les CHC avancés (données probantes de niveau II).
Japan Society of Hepatology 2010 ^S [21]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La TACE/TAE est recommandée pour le traitement des patients atteints d'un CHC avancé de stades A et B (inopérables et non admissibles à l'ablation locale). Avant ce traitement, il est recommandé de prendre en compte la proportion du foie non cancéreuse, ciblée pour le traitement par la TACE/TAE par rapport au volume total du foie ainsi que la fonction hépatique (recommandation de grade A). ▪ Il est recommandé de réaliser une TACE/TAE combinée et sélective, car elle semble plus efficace que la TACE seule et cause rarement une détérioration du tissu hépatique non cancéreux, tout 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 capacité hépatique et de la région du tissu hépatique non cancéreux, ciblé par la TACE (recommandation de grade B). ▪ Du fait 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 de la revascularisation de la tumeur, quand les marqueurs tumoraux sont élevés ou quand le diamètre de la tumeur a augmenté (recommandation de grade B).

£ GRADE : Selon cette échelle, les niveaux de preuve ont été évalués sur la base de la possibilité de changements dans l'estimation de l'impact clinique par d'autres recherches et ont été classés comme élevé (A), modéré (B), ou faible (C).

* Échelles du *National Cancer Institute : PDQ levels of Evidence for Adult and Pediatric Cancer Treatment Studies*. Niveaux de données probantes : IiiA) études réparties au hasard ou méta-analyses d'études réparties au hasard ; devis ouvert ; point d'aboutissement de survie globale ; ID) études réparties au hasard contrôlées ou méta-analyses d'études réparties au hasard ; point d'aboutissement indirect ; 2A) études non réparties au hasard ; 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.

** Échelles de l'*Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System*. Niveaux de données probantes : I) études réparties au hasard ; II) études non réparties au hasard 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.

¥ Niveaux d'évidence : I) essais contrôlés répartis au hasard ; II-1) essais contrôlés sans répartition aléatoire ; II-2) études de cohortes ou cas-contrôle ; II-3) séries temporelles multiples ou expériences mal contrôlées.

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

3.1.2 *Revue systématique et méta-analyses*

En 2006, Lopez et coll. ont publié une mise à jour de la revue systématique de 2003 [22, 23]. L'objectif est d'effectuer une analyse exhaustive des études publiées de 2002 à 2005 sur toutes les modalités disponibles pour le traitement du CHC. Leurs conclusions sont les suivantes :

- L'utilisation de l'embolisation transartérielle est associée à des taux de réponse partiels allant de 15 % à 55 %, et retardant significativement la progression tumorale et l'envahissement vasculaire.
- La TACE et la TAE offrent un effet de survie globale modeste par rapport à un traitement conservateur.
- La TAE seule n'apporte pas de bénéfice significatif sur le plan de la survie globale. Afin que les patients soient admissibles, il faudrait qu'ils présentent 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 objectifs supérieurs à 20 %. Cependant, plus d'études sont nécessaires avant de se prononcer sur la pertinence de leur utilisation.

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 des patients atteints d'un CHC. Les conclusions de cette méta-analyse ont démontré qu'aucun agent de chimiothérapie ne semblait meilleur que les autres. De plus il n'existait aucune preuve de l'efficacité d'une embolisation avec le Lipiodol^{MD} et la TAE paraissait aussi efficace que la TACE [24].

En 2009, Carter et coll. ont publié une revue systématique dans le but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la DEB-TACE dans le traitement des tumeurs hépatiques primaires ou métastatiques. La recherche incluait des études prospectives et des abrégés portant spécifiquement sur le traitement du CHC. L'auteur a conclu que l'évaluation à court terme indiquait que l'embolisation par DEB-TACE provoquait une nécrose de la tumeur et que la poursuite du suivi était essentielle afin de déterminer l'importance à long terme et l'efficacité en tant que thérapie alternative ou palliative efficace dans le traitement des patients ayant une tumeur hépatique maligne [25].

Oliveri et coll. ont publié, via la collaboration Cochrane en (2011) [26], une revue systématique comprenant une méta-analyse portant sur l'embolisation dans le traitement des carcinomes hépatocellulaires non résécables. Ce travail a comparé la survie chez les patients traités par embolisation, avec ou sans agent chimiothérapeutique, et des groupes contrôles (placebo ou absence d'intervention). Neuf études, comprenant 645 participants, ont été analysées. Les données colligées ne démontraient aucun avantage de l'embolisation, avec ou sans agent chimiothérapeutique, par rapport au groupe contrôle. L'analyse statistique suggérait que 383 patients additionnels devraient être répartis au hasard pour détecter une réduction du risque relatif de 10 % (alpha = 5 %, beta = 20 %).

Aussi en 2011, Lau et coll. ont publié une revue systématique afin d'évaluer l'efficacité de la TARE utilisant l'yttrium-90 pour le traitement du CHC [27]. Sept études ont été répertoriées et aucune d'elles ne comparait directement 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, était une option de traitement acceptable pour les patients atteints d'un CHC avancé qui ne pouvaient bénéficier d'une ablation par radiofréquence, d'une hépatectomie partielle ou d'une greffe. Ces patients devaient cependant présenter une fonction hépatique satisfaisante sans aucune métastase extrahépatique.

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. Vingt-huit études comparatives ont été répertoriées entre 1995 et 2007. Selon les auteurs, l'exposition systémique était moindre avec DEB-TACE, mais les effets indésirables liés à la chimiothérapie étaient moins fréquents avec la TACE. À noter que ni la réponse objective ni les taux de survie n'ont été rapportés [28].

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. Sept études comparatives prospectives et rétrospectives ont été incluses avec un nombre total de 693 patients. L'auteur a rapporté qu'aucune différence significative n'était observée entre la DEB-TACE et la TACE conventionnelle en termes de réponse complète, de réponse partielle, de progression ou de la stabilité de la maladie ou de la réponse objective [29].

4 DISCUSSION

À la suite de la lecture et de l'analyse des différentes recommandations et des guides de pratique concernant l'embolisation du CHC, il apparaît clair qu'il existe peu de données probantes évaluant la TAE, et celles qui existent semblent contradictoires. D'autre part, 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, et pour cette raison, ils sont d'avis que la TACE devrait être préférée à la TAE [22, 26].

En ce qui a trait à la DEB-TACE (embolisation transartérielle avec DC-Beads), une seule étude à répartition aléatoire a rapporté des résultats de survie globale et une efficacité similaire à celle de la TACE [30]. La méta-analyse de Gao et coll. (données probantes de niveau I) rapporte clairement qu'aucune différence significative n'est observée entre la DEB-TACE et la TACE conventionnelle en termes de réponse complète, de réponse partielle, de stabilité ou de progression de la maladie, et de réponse objective (réf. 29) 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 importantes n'est pas différente entre les deux thérapies. Selon les données actuelles, il semble donc que la DEB-TACE et la TACE soient des thérapies équivalentes [31].

Les études disponibles sur la TARE (radioembolisation) 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 évaluer l'efficacité de cette thérapie [27].

Les études à répartition aléatoire actuelles sur la combinaison de traitements TACE et sorafénib montrent que l'ajout de sorafénib 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 [32, 33]. Par conséquent; les données actuelles ne semblent pas justifier l'utilisation de routine de ce traitement combiné.

5 EXPÉRIENCE DU CHUM

Depuis plusieurs années, le Département de radiologie du CHUM propose aux patients « inopérables » la destruction des tumeurs hépatiques par chimioembolisation. Les patients traités au CHUM proviennent de toutes les régions du Québec et parfois même de l'Est de l'Ontario et du Nouveau-Brunswick. Cette option thérapeutique est réalisée après une évaluation du patient et de sa fonction hépatique. Elle se déroule à l'Hôpital Saint-Luc.

Les résultats présentés dans cette section concernent 66 patients dont les données ont été colligées entre 2013 et 2014. Pour ce faire, on a effectué un croisement entre deux banques de données, soit RadImage et MedEcho.

Faisant suite à cette investigation, nous avons constaté qu'un certain nombre de patients étaient perdus au suivi. Afin d'y remédier et pour que nos données soient les plus complètes possible, une demande a été envoyée à la RAMQ afin de savoir si ces patients étaient décédés.

Il est à noter que, pour cet exercice, seules les données du dernier traitement par chimioembolisation ont été prises en considération et que le calcul ne tenait pas compte des traitements précédents reçus par ces patients.

En ce qui concerne l'analyse des données pour la période entre le dernier traitement et le dernier suivi, la mortalité était de 17 % (11/66) à trois mois, de 29 % (19/66) à six mois et de 34 % (22/66) à 12 mois. On a aussi constaté que 8 % (5/66) des patients ont survécu plus de 18 mois et que la médiane de survie de cette cohorte était de 8,5 mois.

Nous soulignons que nous ne pouvons faire la comparaison de nos données avec celles obtenues dans la littérature, car les renseignements concernant le stade de la maladie, la taille et le nombre de nodules, les atteintes métastatiques ainsi que la fonction hépatique des patients inclus dans cette cohorte n'ont pas été obtenues.

Il est intéressant de noter que les études portant sur la survie des patients atteints de CHC, gérés avec un traitement symptomatique, rapportent une médiane de survie qui varie entre 6 et 49 mois dépendamment du stade de la maladie, du nombre de nodules et des atteintes sous-jacentes [34-38]. Les auteurs de ces études font la mise en garde d'une grande hétérogénéité des données.

6 CONCLUSION

En conclusion, la preuve publiée ne soutient pas clairement l'utilisation préférentielle de la TACE par rapport à la TAE. Ces preuves indiquent que les deux techniques ont la même efficacité clinique et qu'il ne semble pas y avoir de bénéfice sur le plan de la survie.

Selon l'avis des experts, bien que le bénéfice de la chimiothérapie administrée ne soit pas clairement établi lors de la TACE, cette dernière devrait cependant être préférée à la TAE. De ce fait, ils proposent d'offrir la TACE comme une option de traitement palliatif aux patients qui ne seraient pas candidats à l'intervention chirurgicale, mais qui présentent une bonne fonction hépatique ainsi que des tumeurs multinodulaires asymptomatiques sans envahissement vasculaire macroscopique ou métastase extrahépatique.

En ce qui concerne les autres options, les experts sont d'avis que le traitement par DEB-TACE ne semble pas supérieur à la TACE, et que la TARE, ainsi que la combinaison TACE et sorafénib sont encore considérées comme des approches expérimentales, ce qui signifie que leur utilisation devrait donc se limiter à la recherche clinique.

La revue systématique d'Oliveri mettant en doute l'effet de ces techniques sur la survie des patients est questionnée. Quoique d'autres revues semblent conclure à un effet positif, la revue d'Oliveri est la seule à s'être limitée à des études comparatives à répartition aléatoire des patients. Les données incluses dans d'autres revues proviennent parfois des études observationnelles sans groupe contrôle. Les guides de pratique reconnaissent le manque de qualité de nombreuses études. Ceci se manifeste par des énoncés qui sont parfois contradictoires d'un guide à l'autre et par des grades faibles dans les recommandations émises.

Les résultats obtenus au CHUM soulèvent la question de la pertinence du traitement chez un groupe de patients dont la survie faisant suite à la TACE est de moins de six mois. Il est possible que ces patients aient subi plusieurs séances de traitements depuis plus longtemps avec un effet positif sur la survie globale mesurée à partir du moment du diagnostic. Mais la question de la pertinence du dernier traitement demeure. Telle

qu'elle a été expliquée dans ce document, l'analyse effectuée à partir des banques de données du CHUM est incomplète et mérite d'être bonifiée.

7 RECOMMANDATIONS

- Établir un protocole clair quant aux indications.
- Compléter l'analyse des données de la cohorte présentée dans le cadre de ce rapport avec ajout des renseignements suivants : le stade de la maladie, la taille et le nombre de nodules, les atteintes métastatiques ainsi que la fonction hépatique des patients.
- Mette en place un système de recueil des données permettant d'évaluer l'effet de la TACE sur la survie.

8 RÉFÉRENCES

- 1 Lafaro, K.J., A.N. Demirjian, and T.M. Pawlik, Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*, 2015. 24(1): p. 1-17.
- 2 Sherman, M., Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. *Semin Liver Dis*, 2010. 30(1): p. 3-16.
- 3 Yang, J.D. and L.R. Roberts, Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma. *Infect Dis Clin North Am*, 2010. 24(4): p. 899-919, viii.
- 4 Tabrizian, P. and M.E. Schwartz, Surgical management of hepatocellular carcinoma. *Mt Sinai J Med*, 2012. 79(2): p. 223-31.
- 5 Siriwardana, R.C., et al., Role of portal vein embolization in hepatocellular carcinoma management and its effect on recurrence: a case-control study. *World J Surg*, 2012. 36(7): p. 1640-6.
- 6 Song, P., et al., The management of hepatocellular carcinoma around the world: a comparison of guidelines from 2001 to 2011. *Liver Int*, 2012. 32(7): p. 1053-63.
- 7 Zhu, A.X., A review of the management of hepatocellular carcinoma: standard therapy and a look to new targets. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2012: p. 275-80.
- 8 Favelier, S., et al., Lipiodol trans-arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma with idarubicin: first experience. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2013. 36(4): p. 1039-46.
- 9 Takayasu, K., Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma over three decades: current progress and perspective. *Jpn J Clin Oncol*, 2012. 42(4): p. 247-55.
- 10 Mitchell, J.W., et al., Safety and feasibility of outpatient transcatheter hepatic arterial embolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*, 2009. 20(2): p. 203-8.
- 11 Scartozzi, M., et al., Trans-arterial chemo-embolization (TACE), with either lipiodol (traditional TACE) or drug-eluting microspheres (precision TACE, pTACE) in the treatment of hepatocellular carcinoma: efficacy and safety results from a large mono-institutional analysis. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010. 29: p. 164.
- 12 Lance, C., et al., Comparative analysis of the safety and efficacy of transcatheter arterial chemoembolization and yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*, 2011. 22(12): p. 1697-705.
- 13 El Fouly, A., et al., In intermediate stage hepatocellular carcinoma: radioembolization with yttrium 90 or chemoembolization? *Liver Int*, 2014.
- 14 Cannon, R.M., et al., Management of diffuse hepatocellular carcinoma (≥ 10 Lesions) with doxorubicin-loaded DC beads is a safe and effective treatment option. *Onkologie*, 2012. 35(4): p. 184-8.

- 15 Bruix, J., M. Sherman, and D. American Association for the Study of Liver, Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*, 2011. 53(3): p. 1020-2.
- 16 Meza-Junco, J., et al., Locoregional radiological treatment for hepatocellular carcinoma; Which, when and how? *Cancer Treat Rev*, 2012. 38(1): p. 54-62.
- 17 Korean Liver Cancer Study, G. and K. National Cancer Center, 2014 Korean Liver Cancer Study Group-National Cancer Center Korea practice guideline for the management of hepatocellular carcinoma. *Korean J Radiol*, 2015. 16(3): p. 465-522.
- 18 Boily, G., et al., Transarterial embolization therapies for the treatment of hepatocellular carcinoma: CEPO review and clinical recommendations. *HPB (Oxford)*, 2015. 17(1): p. 52-65.
- 19 EASL-EORTC clinical practice guidelines:management of hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer*, 2012. 48(5): p. 599-641.
- 20 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-vii 48.
- 21 *Hepatology*, T.J.S.o., Special Issue:Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma -update., in *Hepatology Research*. p. 2-144.
- 22 Lopez, P.M., A. Villanueva, and J.M. Llovet, Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma--an updated analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006. 23(11): p. 1535-47.
- 23 Llovet, J.M. and J. Bruix, Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*, 2003. 37(2): p. 429-42.
- 24 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.
- 25 Carter, S. and R.C. Martin li, Drug-eluting bead therapy in primary and metastatic disease of the liver. *HPB (Oxford)*, 2009. 11(7): p. 541-50.
- 26 Oliveri, R.S., J. Wetterslev, and C. Gluud, Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(3): p. CD004787.
- 27 Lau, W.Y., E.C. Lai, and T.W. Leung, 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): p. 460-7.
- 28 Martin, R., et al., Safety and efficacy of trans arterial chemoembolization with drug-eluting beads in hepatocellular cancer: a systematic review. *Hepatogastroenterology*, 2012. 59(113): p. 255-60.
- 29 Gao, S., et al., Doxorubicin-eluting bead versus conventional TACE for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology*, 2013. 60(124): p. 813-20.
- 30 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.
- 31 European Association for Study of Liver, E.O.f., Research Treatment of Cancer, EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer*, 2012. 48(5): p. 599-641.
- 32 Sansonno, D., et al., Transarterial chemoembolization plus sorafenib: a sequential therapeutic scheme for HCV-related intermediate-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. *Oncologist*, 2012. 17(3): p. 359-66.
- 33 Kudo, M., et al., Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer*, 2011. 47(14): p. 2117-27.
- 34 Cabibbo, G., et al., A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2010. 51(4): p. 1274-83.

- 35 Cabibbo, G., et al., Natural history of untreatable hepatocellular carcinoma: A retrospective cohort study. *World J Hepatol*, 2012. 4(9): p. 256-61.
- 36 Giannini, E.G., et al., Prognosis of untreated hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2015. 61(1): p. 184-90.
- 37 Llovet, J.M., et al., Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology*, 1999. 29(1): p. 62-7.
- 38 Yeung, Y.P., et al., Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*, 2005. 100(9): p. 1995-2004.
- 39 Cook, D.J., et al., Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*, 1992. 102(4 Suppl): p. 305S-311S.

ANNEXES

ANNEXE 1 – STRATÉGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE

RECHECHE MEDLINE (OVID SP)

- Exp Embolization, Therapeutic/
 - (((transcatheter or transarterial) and (emboli* or chemoemboli*)) or TAE or TACE).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]
- 1 or 2
- Exp Carcinoma, Hepatocellular/
 - (Hepatocellular carcinoma* or HCC* or hepatoma*).mp.[mp=title, original title, bstract, name of substance word, subject heading word]
- 4 or 5
- 6 and 3
- (Random* or blind* or placebo* or meta-analysis).mp.[mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]
- 8 and 7

EMBASE (OVID SP)

- Exp Artificial Embolism/
 - (((transcatheter or transarterial) and (emboli* or chemoemboli*)) or TAE or TACE).mp.[mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
- 1 or 2
- Exp Liver Cell Carcinoma/
 - (Hepatocellular carcinoma* or HCC* or hepatoma*) .mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
- 4 or 5

ANNEXE 2 – GRILLE ADAPTÉE D'AMSTAR POUR L'ÉVALUATION DES MÉTA-ANALYSES²

QUESTIONS		RÉPONSES
1	A-t-on fourni un plan « a priori » ? La question à l'étude et les critères d'inclusion devraient être établis avant l'exécution de l'examen systématique.	Oui Non Ne peut répondre Sans objet
2	Y avait-il un double moyen de choisir le sujet d'analyse et d'extraire les données ? Il devrait y avoir au moins deux extracteurs de données indépendants et un mécanisme pour arriver à un consensus dans les cas de divergence.	Oui Non Ne peut répondre Sans objet
3	A-t-on effectué une recherche complète dans la littérature ? La recherche devrait porter sur au moins deux sources électroniques. Le rapport doit inclure les années et les bases de données utilisées (ex. : <i>Central</i> , <i>EMBASE</i> et <i>MEDLINE</i>). Les auteurs doivent fournir les mots clés et/ou les termes de la chaîne utilisés et, lorsque cela est possible, la stratégie de recherche. Toutes les recherches doivent être complétées par une consultation des contenus courants, des revues, des manuels, de registres spécialisés ou de spécialistes du domaine à l'étude, et par une revue des références contenues dans les études.	Oui Non Ne peut répondre Sans objet
4	Est-ce que la nature d'une publication (ex. : littérature grise) a servi de critère d'inclusion ³ ?	Oui Non Ne peut répondre Sans objet
5	Les auteurs devraient fournir la liste des études incluses et des études exclues ⁴ .	Oui Non Ne peut répondre Sans objet
6	Les auteurs ont-ils fourni une description des caractéristiques des études incluses ? Présentées sous une forme condensée, les données de l'étude originale devraient inclure les participants, les interventions et les résultats. L'étude devrait rendre compte des différentes caractéristiques de toutes les études analysées (ex. : âge, race, sexe, données socioéconomiques pertinentes, état de la maladie, durée, gravité ou autres maladies).	Oui Non Ne peut répondre Sans objet
7	La qualité scientifique des études incluses dans l'examen a-t-elle été analysée et documentée ? Les méthodes d'évaluation <i>a priori</i> devraient être fournies (pour les études d'efficacité si l'auteur a choisi de n'inclure que les études aléatoires, les essais à double insu, les essais comparatifs avec placebo, ou l'allocation dissimulée utilisée comme critère d'inclusion) ; pour d'autres types d'études, des éléments différents pourront être pertinents.	Oui Non Ne peut répondre Sans objet

² Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C. et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology* 2007, 7:10 doi:10.1186/1471-2288-7-10. Available from <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/7/10> [cited 10 Sep 2012].

³ Les auteurs devraient déclarer qu'ils ont cherché des rapports d'études sans égard au type de publication. Ils devraient aussi dire s'ils ont exclu des rapports à cause de la nature de la publication, de sa langue, etc.

⁴ Une liste des études exclues n'a pas été fournie.

QUESTIONS		RÉPONSES
8	<p>La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été utilisée de façon appropriée dans la formulation des conclusions⁵ ?</p> <p>Les résultats sur la rigueur méthodologique et la qualité scientifique devraient être pris en compte dans l'analyse et les conclusions de l'examen systématique, et devraient être mentionnés explicitement dans la formulation des recommandations.</p>	<p>Oui Non Ne peut répondre Sans objet</p>
9	<p>Les méthodes de groupement des résultats des études étaient-elles appropriées⁶ ?</p> <p>Lorsqu'on regroupe des résultats, on devrait vérifier si les études sont combinables en appliquant un test d'homogénéité (ex. : le test 12 qui détermine l'homogénéité des données). S'il existe de l'hétérogénéité, on devrait utiliser un modèle d'analyse des effets aléatoires et/ou considérer la pertinence de regrouper les résultats des études.</p>	<p>Oui Non Ne peut répondre Sans objet</p>
10	<p>A-t-on analysé la possibilité d'un biais de publication⁷ ?</p> <p>L'analyse d'un biais de publication devrait inclure des représentations graphiques (p. ex. : graphique en entonnoir ou autres tests disponibles) et/ou des analyses statistiques (ex. : le test de régression de Egger).</p>	<p>Oui Non Ne peut répondre Sans objet</p>
11	<p>A-t-on déclaré les conflits d'intérêts ?</p> <p>Les sources potentielles de soutien devraient être clairement reconnues dans les examens systématiques et dans les études incluses dans ces examens.</p>	<p>Oui Non Ne peut répondre Sans objet</p>

⁵ L'examen n'a pas été conçu pour permettre le groupage des résultats (p. ex., une méta-analyse). Son but était d'examiner différentes méthodes utilisées dans les examens rapides, et l'effet que pourrait avoir la rationalisation de la méthodologie sur le plan de la rigueur, des biais et des résultats.

⁶ L'examen n'a pas été conçu pour permettre le groupage des résultats (p. ex., une méta-analyse). Son but était d'examiner différentes méthodes utilisées dans les examens rapides, et l'effet que pourrait avoir la rationalisation de la méthodologie sur le plan de la rigueur, des biais et des résultats.

⁷ L'état de la publication (c.-à-d., la littérature grise) n'a pas servi de critère d'inclusion, mais une évaluation du biais de la publication (faite par moyens graphiques ou tests statistiques) n'a pas été présentée. Cette caractéristique n'est pas considérée comme un défaut majeur, en regard de la nature et du but de l'étude.

ANNEXE 3 – GRILLE DES NIVEAUX DE DONNÉES PROBANTES ET ÉCHELLE DE RECOMMANDATIONS DE L'ASCO

Grille des niveaux de données probantes

Niveau Type de preuve

- I Preuve obtenue par méta-analyse de multiples essais cliniques, contrôlés et bien conçus. Essais à 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 à 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 que des essais comparatifs et descriptifs corrélatifs ainsi qu'études de cas.
- V Preuve issue de rapport de cas et d'exemples cliniques.

Échelle de recommandations

Grades de 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.

Tiré du document de CEPO et adaptée de Cook et coll., 1992 [39]

ANNEXE 4 – GRILLES D'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DES GUIDES DE PRATIQUE

[£] Le niveau de la preuve pour la synthèse des recommandations de GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*)

QUALITÉ DE LA PREUVE	CRITÈRES
Haut (A)	Des études supplémentaires sont peu susceptibles de changer la confiance dans l'estimation de l'effet clinique.
Modéré (B)	Des études supplémentaires pourraient changer la confiance dans l'estimation de l'effet clinique.
Bas (C)	D'autres études sont très susceptibles d'affecter la confiance sur l'estimation de l'effet clinique.

FORCE DE LA PREUVE	CRITÈRES
Fort (1)	Les facteurs appuyant la force de la recommandation incluent la qualité de la preuve, la robustesse des résultats prévue sur les patients et le coût.
Faible (2)	La variabilité dans les choix (ou les préférences liées au traitement) et des valeurs obtenues, ou la présence de trop d'incertitudes ; la recommandation est faite avec moins de certitude et un coût/consommation des ressources plus élevés.

Les études de très mauvaise qualité de grade D (pour lesquelles l'estimation de l'effet est très incertaine) ont été exclues.

* Échelles du *National Cancer Institute. PDQ levels of Evidence for Adult and Pediatric Cancer Treatment Studies*. Niveaux de données probantes : 1iiA) études réparties au hasard ou méta-analyses d'études réparties au hasard; devis ouvert; point d'aboutissement de survie globale ; 1D) études réparties au hasard contrôlées ou méta-analyses d'études réparties au hasard ; point d'aboutissement indirect ; 2A) études non réparties au hasard ; 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.

** Échelles de l'*Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System*. Niveaux de données probantes : I) études réparties au hasard ; II) études non réparties au hasard 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.

The American Association for the Study of the Liver Diseases (AASLD) : Niveaux d'évidence : I) essais contrôlés à répartition aléatoire ; II-1) essais contrôlés sans répartition aléatoire ; II-2) études de cohortes ou cas-contrôle ; II-3) séries temporelles multiples ou expériences mal contrôlées.

Japan Society of Hepatology § : Grades de recommandation : A) fortement recommandé ; B) recommandé ; C1) à considérer mais peu d'évidences disponibles.

ANNEXE 5 – TABLEAU DES RÉSULTATS SUR LA SURVIE POUR LES ÉTUDES INCLUSES DANS LES GUIDES DE PRATIQUE SÉLECTIONNÉS

ÉTUDES	INTERVENTION	RÉSULTATS SUR LA SURVIE
Études à répartition aléatoire		
Doffoël 2008	TACE versus pas de traitement ou traitement conservateur	Ne donne pas de différence
Llovet 2002	idem	Une augmentation de la survie en faveur de la TACE (p=0.009)
Lo 2002	idem	Donne une augmentation de la survie en faveur de la TACE (p=0.005)
Pelletier 1998	idem	Ne donne pas de différence
Groupe de traitement du CHC 1995	idem	Ne donne pas de différence
Pelletier 1990	idem	Ne donne pas de différence
Méta-analyses		
Oliveri 2011	TACE versus TAE	Ne donne pas de différence
	TACE versus pas de traitement ou traitement conservateur	Ne donne pas de différence
	TAE versus pas de traitement ou traitement conservateur	Ne donne pas de différence
Marelli 2007	TACE versus TAE	Ne donne pas de différence
	TACE versus pas de traitement ou traitement conservateur	Ne donne pas de différence
	TAE versus pas de traitement ou traitement conservateur	Ne donne pas de différence
Llovet 2003	TACE versus pas de traitement ou traitement conservateur	Donne un avantage sur le plan de la survie pour la TACE p=0.022
	TAE versus pas de traitement ou traitement conservateur	Ne donne pas de différence
Bruix 1998	TAE seule versus absence de traitement	Aucune différence entre les deux groupes pour la survie spécifique au cancer à 2 ans
Llovet 2002	TAE seule versus absence de traitement	Ne donne pas de différence

ANNEXE 6 – ÉTUDES INCLUSES DANS CHACUN DES GUIDES

GROUPE DE TRAVAIL	ÉTUDES INCLUSES DANS LE GUIDE DE PRATIQUE
Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), Direction québécoise en cancérologie 2013	Études à répartition aléatoire : Doffoël 2008 ;Llovet 2002 ; Lo 2002 ; Pelletier 1998 ; Groupe d'étude du CHC 1995 ; Pelletier 1990 ----- Méta-analyses : Oliveri 2011 ; Marelli 2007 ; Llovet 2003
European Society of Medical Oncology (ESMO) et European Society of Digestive Oncology (ESDO) 2012	Ne donne pas les études sur lesquelles le rapport est basé. Ils mentionnent uniquement la revue systématique de Llovet 2003
European Association for the Study of the Liver (EASL) et European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 2012	Études à répartition aléatoire : Pelletier 1990, Groupe d'étude du CHC 1995, Bruix 1998, Pelletier 1998, Lo 2002, Llovet 2002 ----- Méta-analyses : Llovet 2003, Oliveri 2011
The American Association for the Study of the Liver Diseases (AASLD) 2011 [basé sur l'article de: Bruix J, Sherman M : Management of Hepatocellular Carcinoma : An update. Hepatology 2011 ; 53 : 1020-1022]	Études à répartition aléatoire : Bruix 1998, Pelletier 1998, Lo 2002, Llovet 2002, Lo 2002 ----- Méta-analyses : Llovet 2003
Japan Society of Hepatology 2010	Basé sur le dernier manuel qui est publié en japonais : Japan Society of Hepatology : Consensus - Based Clinical Practice Manual of Hepatocellular Carcinoma, ed 2 (in Japanese). Tokyo, Igaku-Shoin, 2010
Saudi Guidelines for the Diagnosis and Management of Hepatocellular Carcinoma : Technical Review and Practice Guidelines ; 2012	Études à repartition aléatoire : Llovet 2002 ----- Méta-analyses Llovet 2003, Oliveri 2011
Position paper of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) : The multidisciplinary clinical approach to hepatocellular carcinoma	Études à repartition aléatoire : Llovet 2003 ----- Méta-analyses Llovet 2003, Marelli 2007