

JFHOD 2018

PARIS

Thématique
LA DOULEUR

Invitée :
LA ROUMANIE

22/25 MARS



Radioembolisation des tumeurs hépatiques

**Julien Edeline,
Oncologie médicale,
Centre Eugène Marquis, Rennes**

Objectifs pédagogiques:

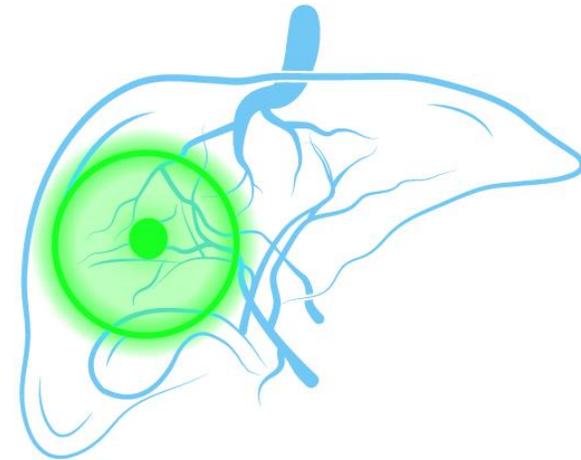
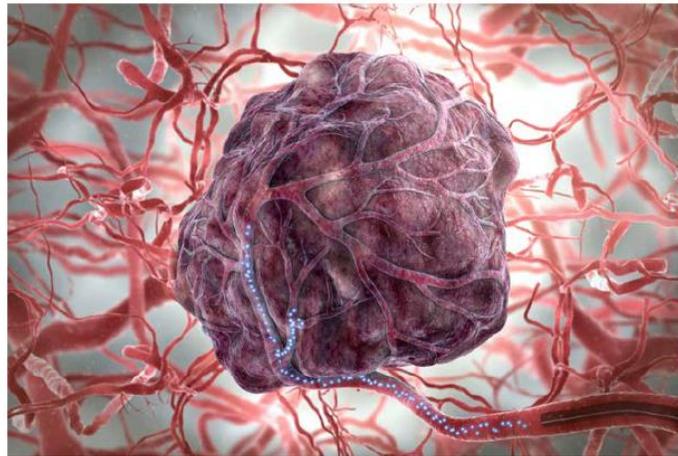
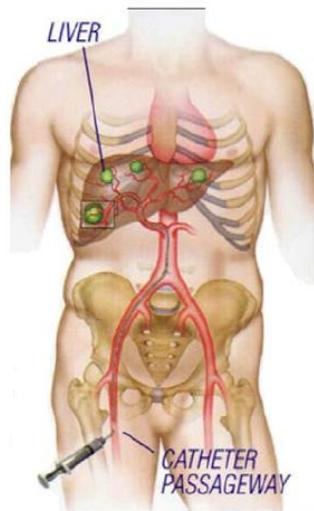
- Connaître les principes de la radioembolisation
- Connaître les indications de la radioembolisation
- Connaître les résultats de la radioembolisation dans le traitement des CHC
- Connaître les résultats de la radioembolisation dans le traitement des métastases hépatiques des cancers colorectaux

LIENS D'INTÉRÊT

- **Julien Edeline** : projets de recherche et consultant pour BTG (producteur d'un produit de radioembolisation)

Rappel du principe

- Radioembolisation = SIRT: Selective Internal Radiation Therapy



- Yttrium-90 : émetteur bêta
 - Emission sur 2,5mm
 - Hypervascularisation tumorale redirige le flux

Déroulement

- 1^{ère} artériographie, de simulation
 - Artériographie de l'artère hépatique ; cathétérisme jusqu'à l'artère que l'on veut traiter (artère hépatique droite, gauche, voire foie total ou segmentaire)
 - Vérification de l'absence de branches à visée digestive ; embolisation si nécessaire
 - Injection de macro-agrégats d'albumine marquée au technétium
 - Scintigraphie post-injection : vérification de la bonne fixation tumorale, absence de shunt hépato-pulmonaire, calcul de la dose
 - Si tout est ok : commande du produit
- 2^{ème} artériographie, de traitement, 1 à 2 semaine plus tard
 - Positionnement dans la même artère
 - Injection des microsphères marquées à l'Yttrium-90

1 technique, 2 produits

	Verre	Résine
Taille	20–30 μm	20–60 μm
Isotope	^{90}Y dans le verre	^{90}Y à la surface de la résine
Activité / sphère	2500 Bq	50 Bq
Nb spheres / Dose de 3 GBq	1.2 million	40–80 million

- Techniques d'injection différentes
- Ne pas comparer les doses délivrées des 2 produits

Contre-indications (et non-indications)

- Fonction hépatique
 - Child-Pugh > 7 (voire >6)
 - Bilirubine > 35 $\mu\text{mol/L}$
 - Ascite
- Technique :
 - Shunt digestif non corrigeable (rare)
 - Shunt hépato-pulmonaire : CI absolue
- Non-indications :
 - Envahissement hépatique majeur (>50% si cirrhose, >70% si non-cirrhotique)
 - Maladie extra-hépatique significative
 - Absence de fixation tumorale, mauvais rapport fixation tumeur/foie normal, fixation incomplète de la tumeur

CHC : Séries publiées

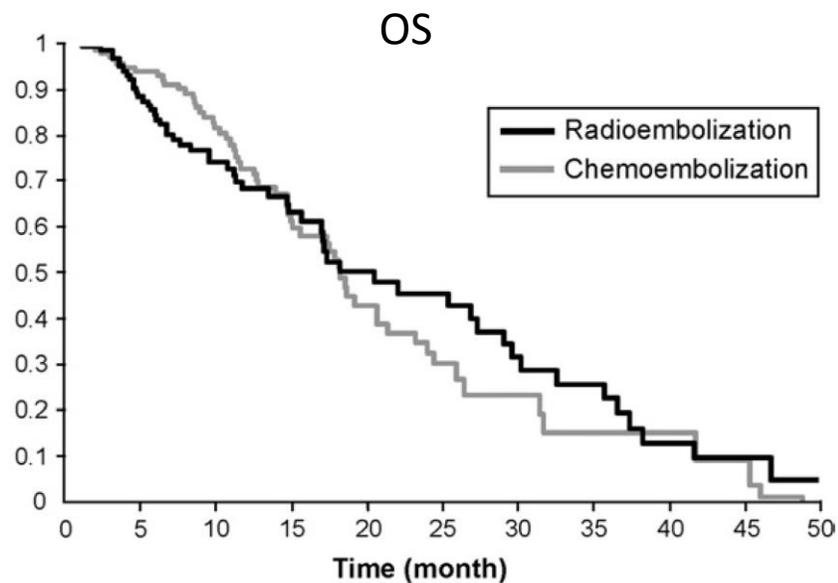
- Plusieurs séries mono et multicentriques
- > 1000 patients publiés, résultats constants

Table 1. Summary of Large Series Reporting On Long-Term Outcome After ⁹⁰Y Radioembolization

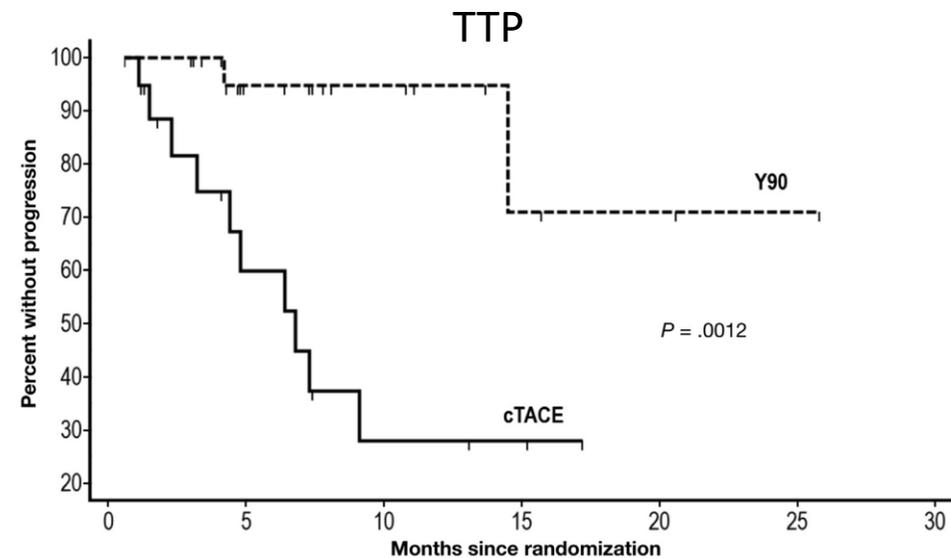
Reference	Child-Pugh	Intermediate Stage		Branch PVT		Main PVT		Branch or Main PVT	
		N	OS* (95% CI)	N	OS (95% CI)	N	OS (95% CI)	N	OS (95% CI)
Hilgard et al. ²⁷ (N = 108)	A/B	51	16.4 (12.1-NC)					33	10 (6-NC)
Salem et al. ³ (N = 291)	A	48	17.3 (13.7-32.5)	19	16.6 (8.8-24)	16	7.7 (3.3-13.2)	35	10.4 (7.2-16.6)
	B	35	13.5 (6.4-25.4)	27	6.5 (5-8.5)	30	4.5 (2.9-6.6)	57	5.6 (4.5-6.7)
Sangro et al. ⁷ (N = 325) [†]	A	82	18.4 (13.6-23.2)	44	10.7 (8.3-17.1)	32	9.7 (4.8-11.8)	76	10.2 (7.7-11.8)
	B	5	3.6 (2.4-10.8)						
Mazzaferro et al. ³³ (N = 51)	A	15	18 (13-38)	23	17 (13-21)	5	9 (4-NC)		
	B	2	–	6	8 (5-10)	1	5		

Résultats comparatifs CEL : OS et TTP

- Etude rétrospective 122 vs 123 patients



- Etude prospective randomisée 21 vs 24 patients



Mêmes conclusions : SG semblable ; TTP meilleur avec SIRT ;
bénéfice surtout sur les grosses lésions
Par ailleurs : meilleure qualité de vie pour SIRT

Salem, Gastroenterology 2011 et 2016

Salem, Clin Gastro & Hepatol 2013

Downstaging et volume contro-latéral

- Tumeurs >5cm

Median Index Tumor Size
(cm)
Pre- and Post-treatment

Downstaged
to
UNOS T2

Glass microspheres
T3 at baseline
n=43



$P < .0001$

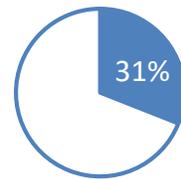


$P = .023$

cTACE
T3 at baseline
n=43

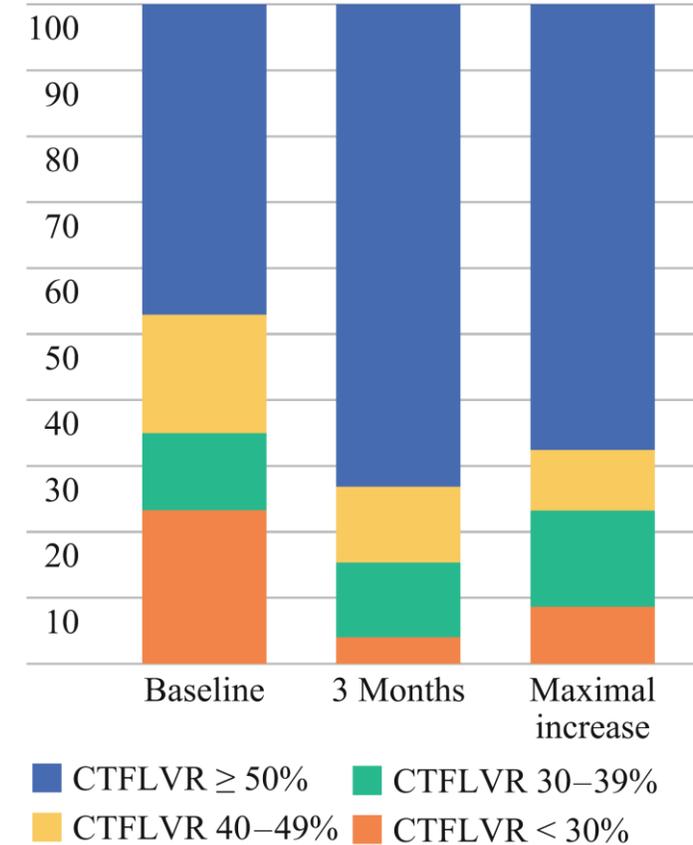


$P < .001$



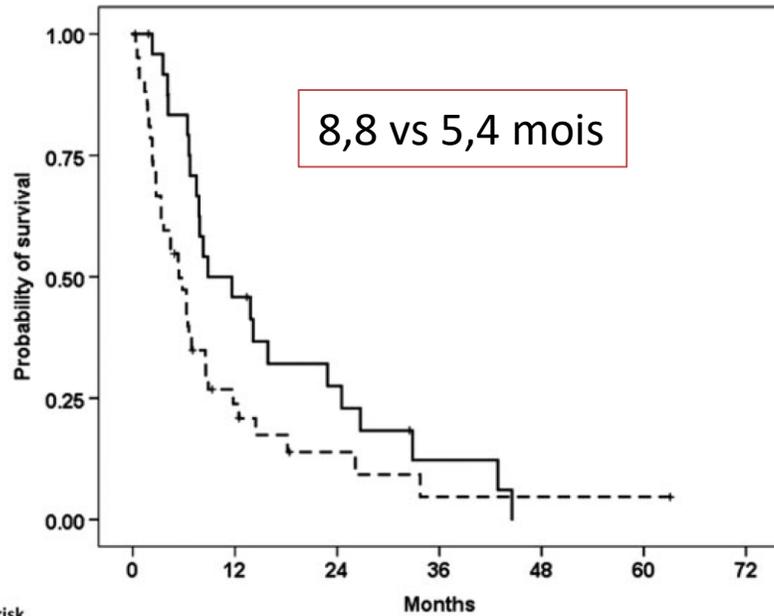
Lewandowski, *Am J Transplant* 2009

Contralateral to total
functional liver volume
ratio (CTFLVR, %)



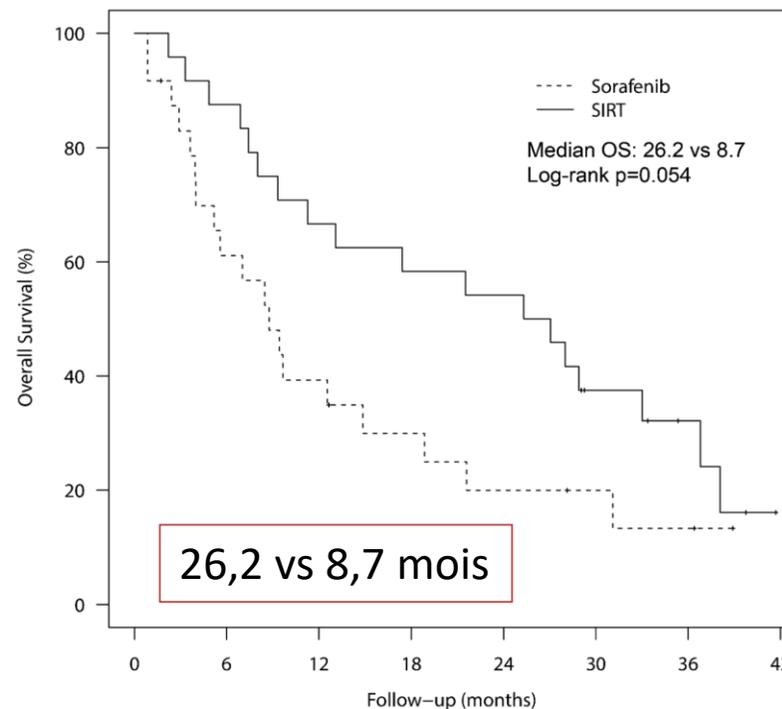
Edeline, *Ann Surg Oncol* 2013

Thrombose • Analyses rétrospectives appariées par score de propension vs sorafenib



Patients at risk	0	12	24	36	48	60	72
Radioembolization	26	11	5	2	0	0	0
Sorafenib	46	7	3	1	1	1	1

De la Torre, Liver Int 2016

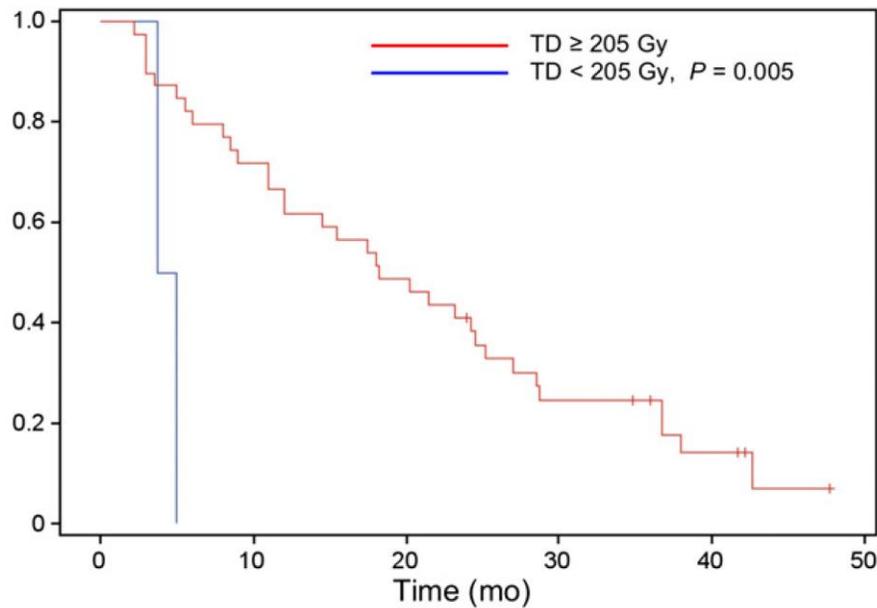


- Actualités 12/03/18
- Avis HAS
- ASMR IV pour les microsphères de verre
- Indication : dans les carcinomes hépatocellulaires de stade BCLC B/C, avec thrombose portale, chez des patients ayant un état général conservé, une fonction hépatique préservée et qui ne sont pas éligibles ou en échec au sorafénib

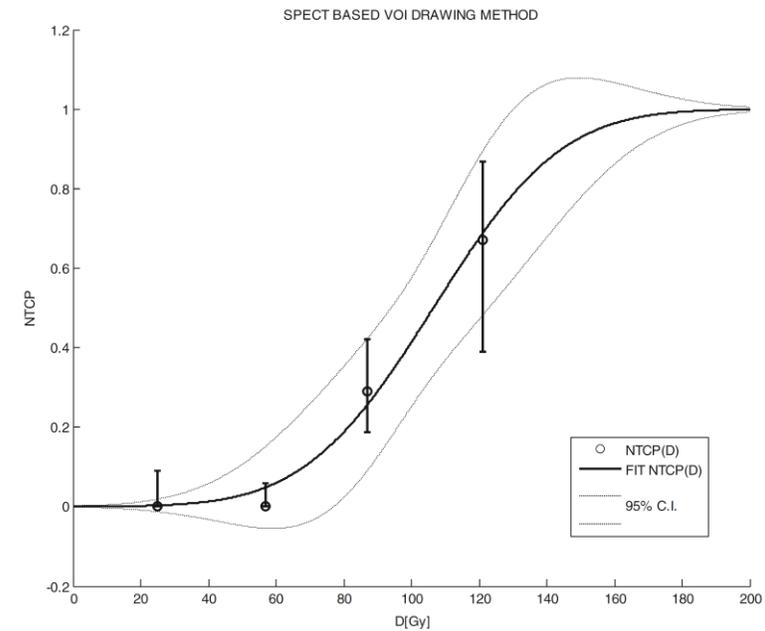
Edeline, Eur J Nucl Med Molec Imag 2015

Dosimétrie

- Efficacité dépendante de la dose reçue à la tumeur
- Toxicité dépendante de la dose reçue au foie sain



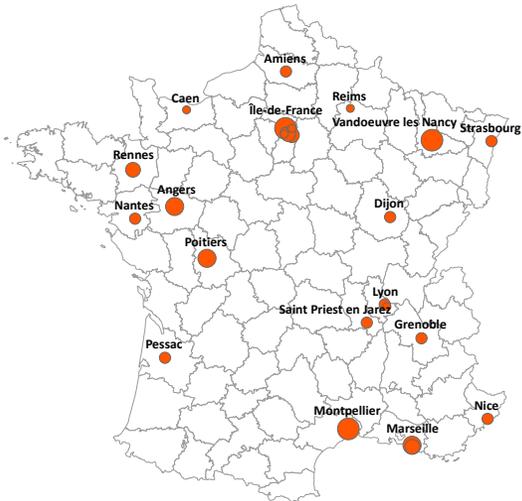
Garin, J Nucl Med 2015



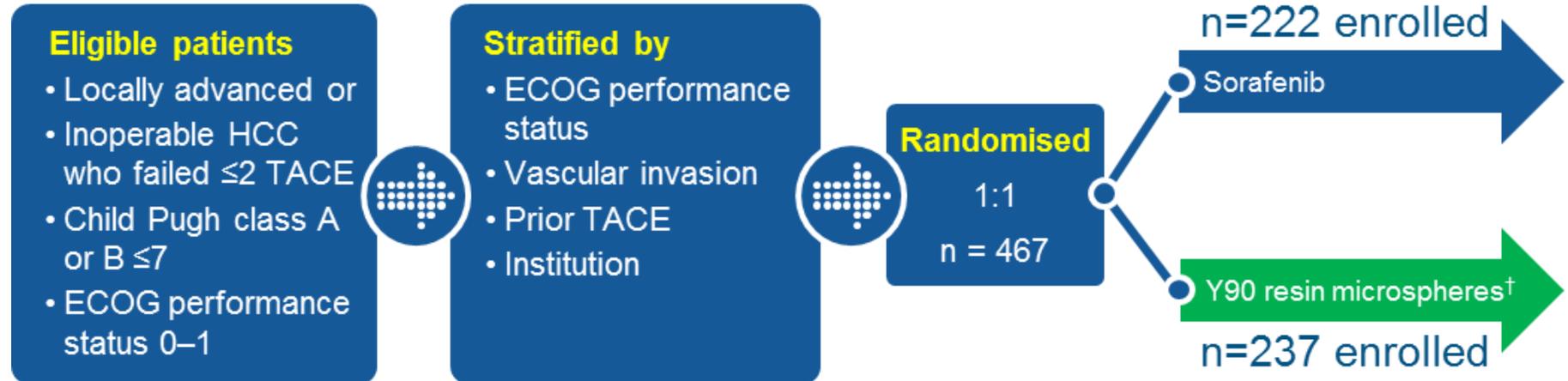
Chiesa, Eur J Nucl Med Molec Imag 2015

Essai SARAH

- Essai de phase 3
- Objectif principal : survie globale (supériorité)



25 centres en France

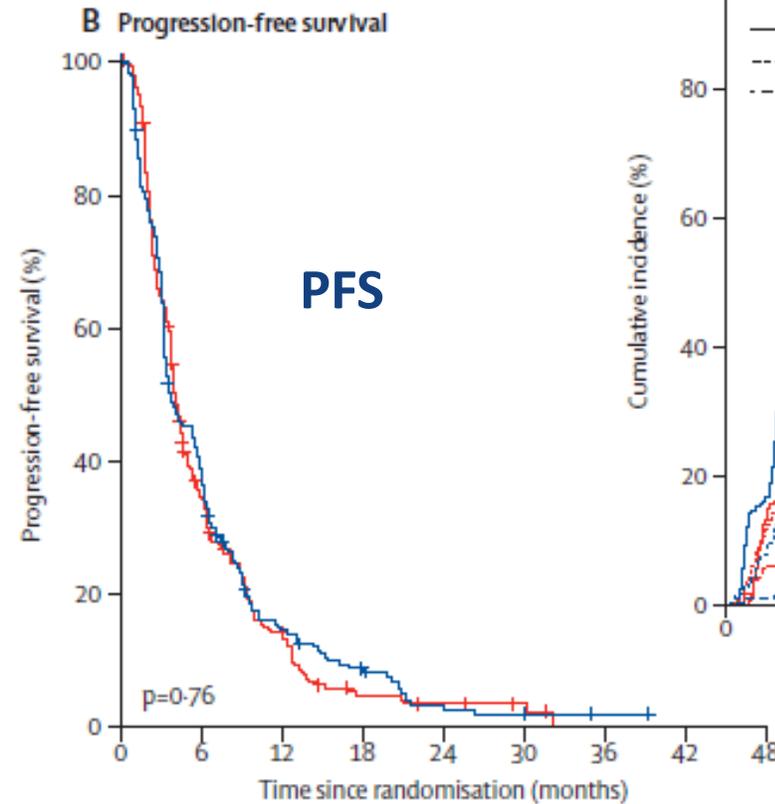
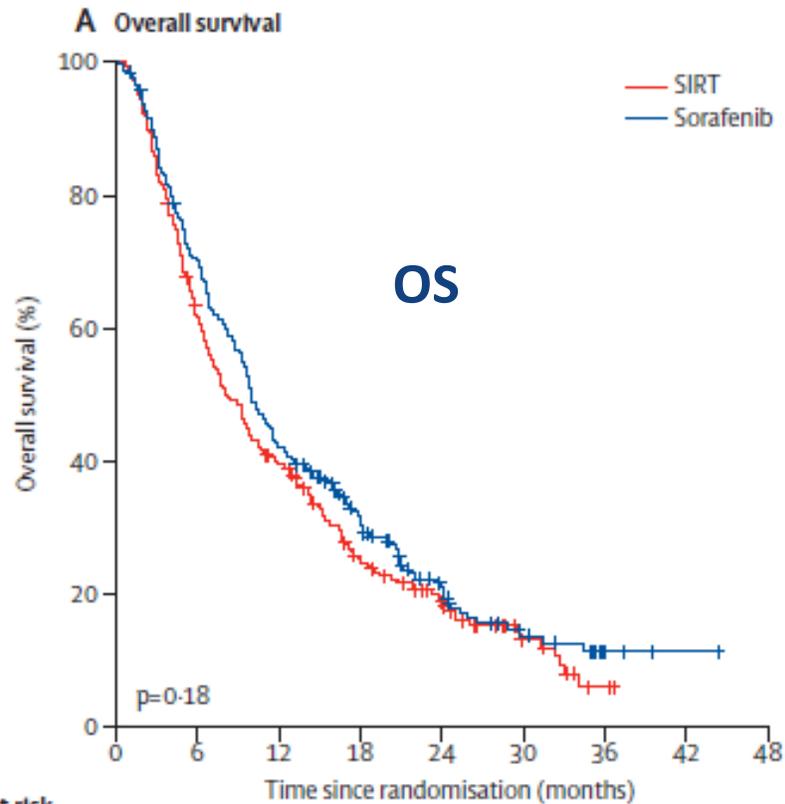


Vilgrain, Lancet Oncol 2017

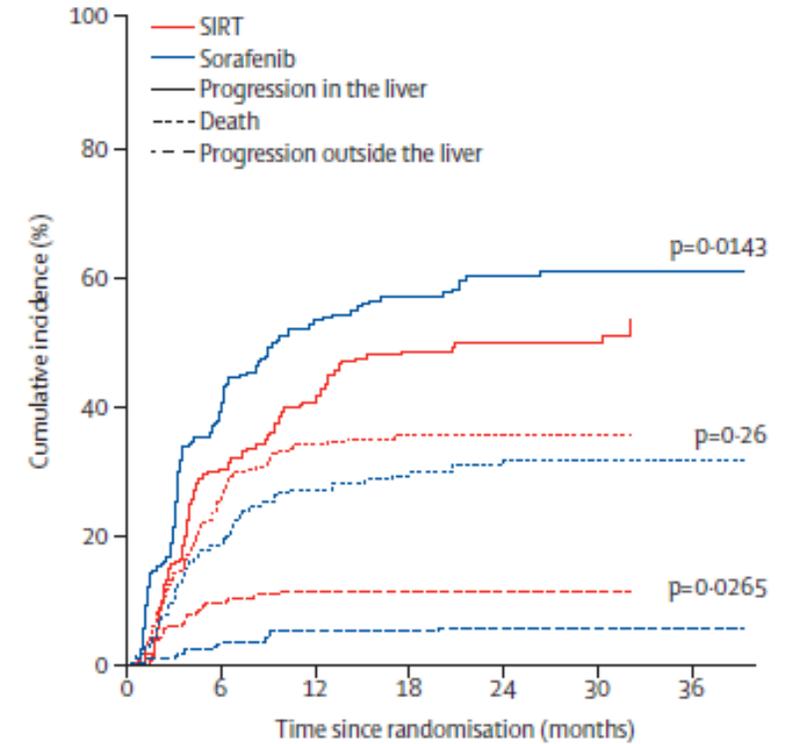
Résultats

HR=1,15 [95% CI 0,04–1,41]; p=0,18

HR=0,99

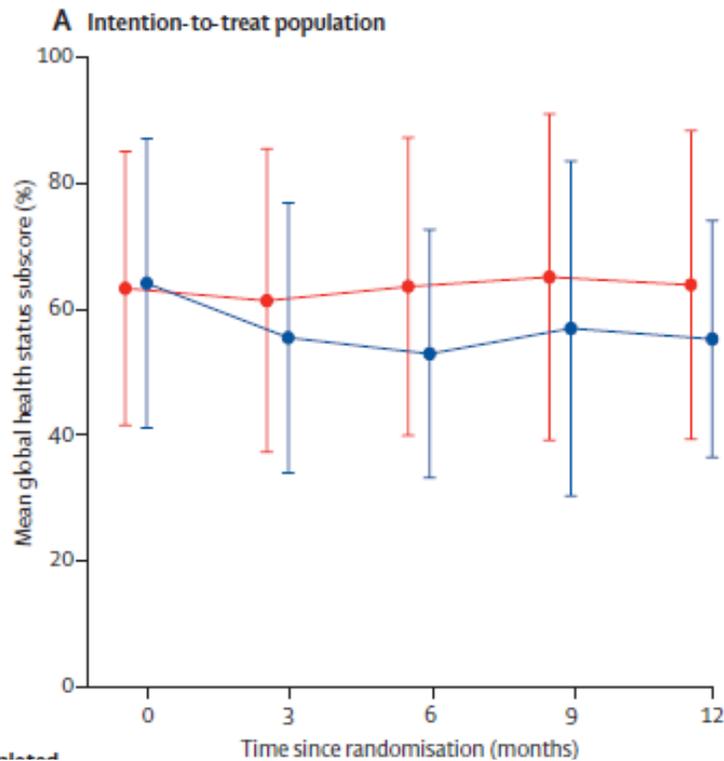


D Progression in the liver as first event



Vilgrain, Lancet Oncol 2017

QoL dans SARA

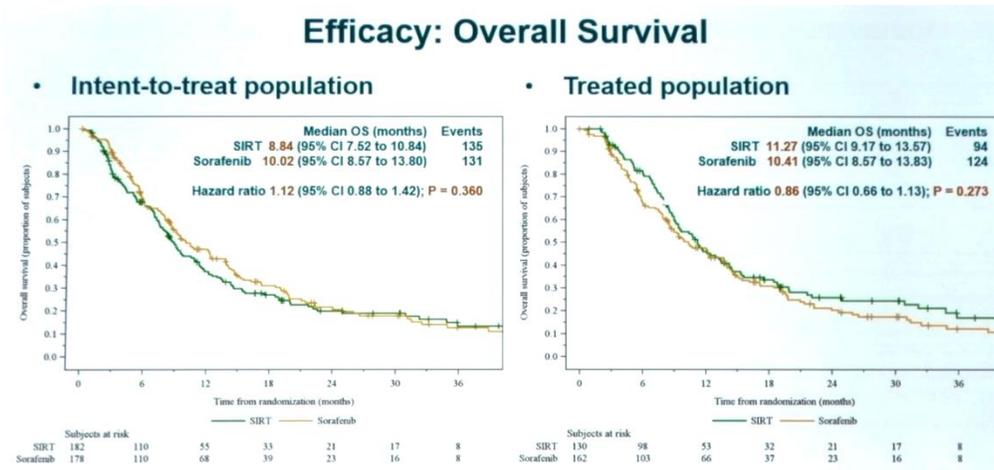


Number of completed

Vilgrain, Lancet Oncol 2017

De plus : SIRveNIB

- Design similaire à SARA
- En Asie
- Critère principal : OS
- Etude également négative



Chow et al, ASCO 2017, Abst 4002

Conclusions CHC

- Malgré des résultats rétrospectifs encourageants...
- ... actuellement les phases 3 sont négatives :
 - Problème de sélection de la population?
 - Expérience des équipes?
 - Non prise en compte de la dosimétrie +++
- Attente de nouvelles études en 2018 et 2019
- Pour l'instant pas de place dans les recommandations...
 - ... mais ASMR IV pour les thromboses, en 2^{ème} intention par rapport au sorafenib

Métastases de cancer colorectal : étude rétrospective sur 531 patients

Survie globale (mois)	≤ 2 médicaments	Tous les 3 médicaments	Valeur P
Du diagnostic de cancer primaire	49,4 (40,1-58,7) (n = 222)	47,5 (42,2-52,8) (n = 293)	P = 0,20
Du diagnostic de métastases hépatiques	37,2 (31,4-43,0) (n = 222)	39,8 (35,5-44,1) (n = 294)	P = 0,36
Du 1 ^{er} traitement à l'Y90	14,7 (12,9-16,5) (n = 231)	9,2 (7,8-10,6) (n = 295)	P < 0,001
Des métastases hépatiques à l'Y90	10,9 (9,9-11,9) (n = 222)	22,6 (20,5-24,7) (n = 294)	P < 0,001
De l'Y90 (aucune métastase extra-hépatique) (n = 329)	16,5 (11,92-21,1) (n = 160)	13,1 (10,0-16,2) (n = 164)	P = 0,007
De l'Y90 (avec des métastases extra-hépatiques) (n = 202)	9,6 (4,7-14,5) (n = 71)	5,4 (3,9-7,0) (n = 131)	P ≤ 0,003

Métastases de cancer colorectal : étude prospective chez 44 patients

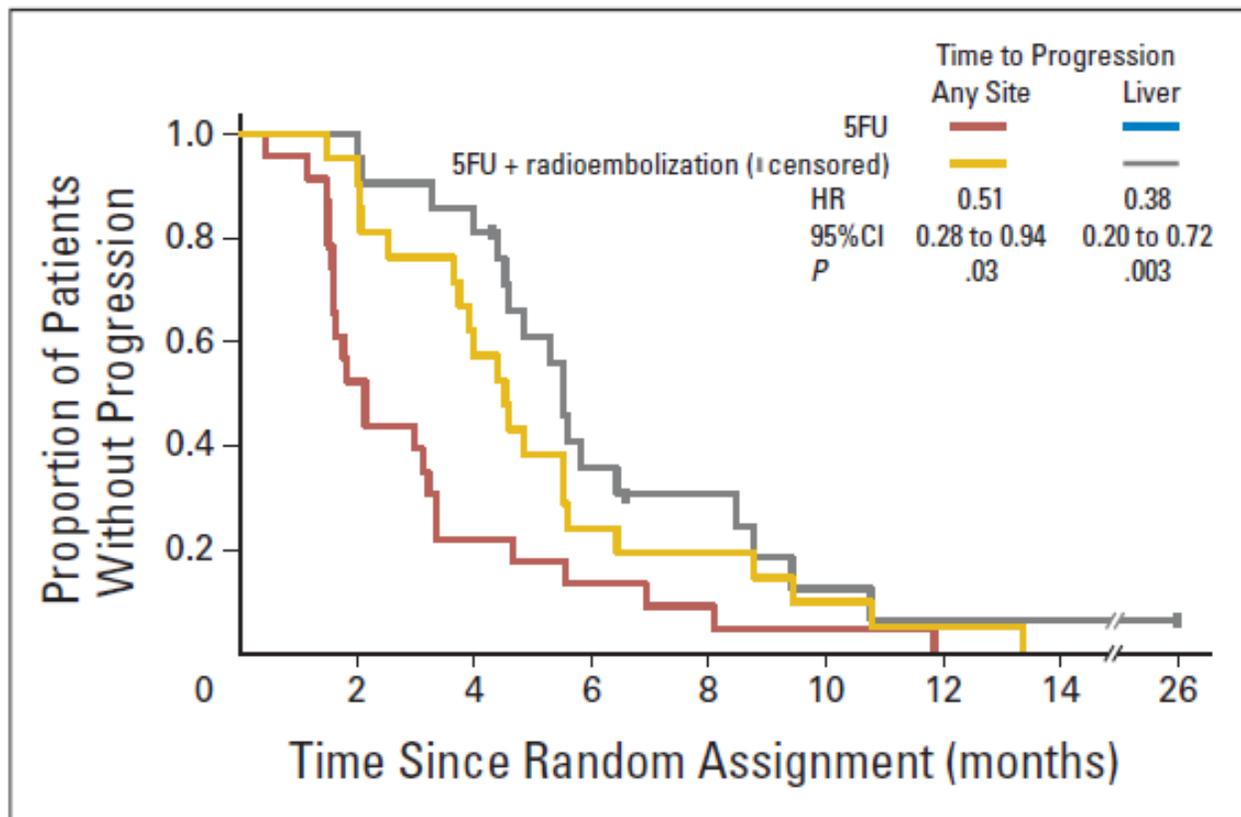


Fig 2. Time to progression in the liver (the primary end point) and at any site, taking all progressions into account. 5FU, fluorouracil; HR, hazard ratio.

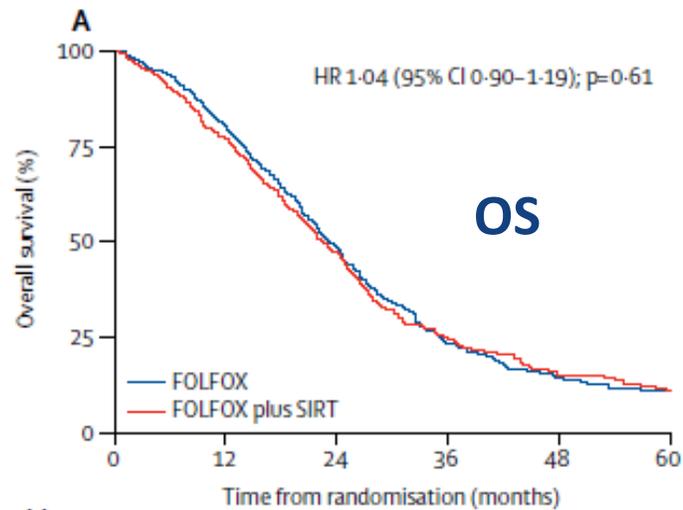
- Inclusion de patients en échec de chimiothérapie
- Randomisation 5-FU continu +/- SIRT
- Objectif principal de PFS
 - Etude positive, HR=0.51
- Pas de différence en OS
- A l'origine du remboursement actuel des microsphères de résine

Métastases de cancer colorectal : étude prospective chez 1 103 patients

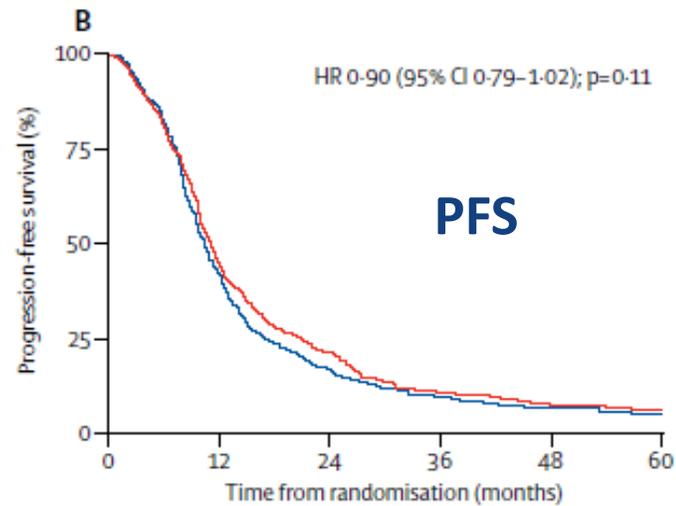
- 3 essais dont l'analyse groupée était prévue
 - SIRFLOX, FOXFIRE et FOXFIRE global
- Cancer colorectal métastatique hépatique (mais également faible charge extra-hépatique)
- Randomisation FOLFOX (+/- bev) vs FOLFOX (+/- bev) + SIRT
- Objectif principal de l'analyse poolée = survie globale

Métastases de cancer colorectal : étude prospective chez 1 103 patients

- Etude négative



Number at risk (number censored)	0	12	24	36	48	60
FOLFOX	549 (0)	419 (29)	242 (43)	88 (87)	33 (115)	12 (130)
FOLFOX plus SIRT	554 (0)	417 (13)	247 (23)	91 (74)	35 (101)	17 (112)



549 (0)	209 (40)	78 (47)	37 (56)	14 (70)	6 (76)
554 (0)	229 (29)	104 (36)	37 (55)	15 (69)	7 (75)

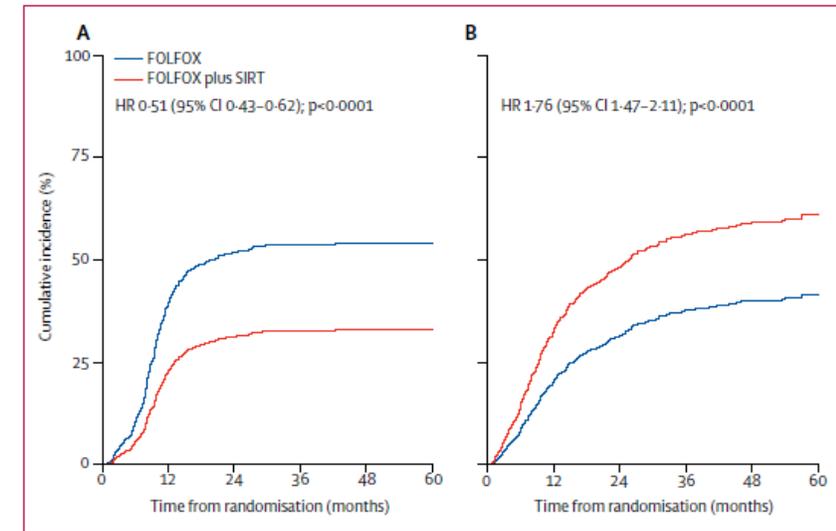


Figure 4: Cumulative incidence of radiological progression within the liver (A) and non-liver progression or death without radiological progression having been documented (B)
HR=hazard ratio. SIRT=selective internal radiotherapy.

Autres tumeurs

- Données préliminaires intéressantes dans les cholangiocarcinomes intra-hépatiques
 - Phase 3 en cours
- Données dans les métastases de tumeurs endocrines
 - Interprétation délicate
- Données dans les autres métastases (mélanome, sein...)
 - Interprétation délicate

POINTS FORTS

- La radioembolisation agit comme traitement de **radiothérapie**, et non par embolisation. La **dose délivrée** à la tumeur est à considérer.
- Les **contre-indications** sont représentées par des **fonctions hépatiques** insuffisantes (Child-Pugh >7, bilirubine >35mcmol/L, ascite clinique), des **contre-indications techniques** (shunt hépato-pulmonaires) et un **mauvais ciblage** des lésions à traiter.
- Dans le **carcinome hépatocellulaire**, les indications préférentielles semblent être les tumeurs avec **thrombose de branche portale** (remboursement attendu des microsphères de verre pour les patients inéligibles ou échappement au sorafenib, avec fonctions hépatiques et état général conservés), la **situation pré-chirurgicale** (downstaging ou attente de la transplantation).
- Dans les **métastases hépatiques de cancer colorectal**, les microsphères de résine sont remboursées pour les patients **en échappement à tous les traitements systémiques** validés, sans atteinte extra-hépatique, avec un envahissement hépatique <25%.
- Les **essais randomisés de phase 3** dans le CHC et en première ligne des métastases hépatiques de cancer colorectal sont pour l'instant **négatifs**. De nouvelles études sont en attente de résultats.