

04 mars 2015

## Traitement du cancer primitif du foie

### Recrutement terminé pour l'étude SARAH et résultats attendus fin 2016

*Lancée par l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris en décembre 2011, l'étude collaborative française randomisée et contrôlée « SARAH », qui compare les microsphères en résine marquées à l'yttrium-90 avec le sorafénib dans le carcinome hépatocellulaire avancé, a recruté plus de 400 patients atteints d'un cancer du foie avancé ; les résultats sont attendus fin 2016.*

SARAH, vaste étude française chez des patients atteints d'un cancer primitif du foie avancé inopérable (carcinome hépatocellulaire) a terminé son recrutement en dépassant même son objectif de 400 patients, selon l'investigateur coordinateur de l'étude, le Professeur Valérie Vilgrain du service de Radiologie de l'Hôpital Beaujon, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris - AP-HP, et Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, France.

Promue par l'AP-HP, l'étude randomisée contrôlée SARAH compare directement l'efficacité de la radiothérapie interne sélective (SIRT, aussi appelée radioembolisation) par des microsphères de résine marquées à l'yttrium-90 [Y-90] (SIR-Spheres<sup>®</sup> microsphères en résine, Sirtex Medical Limited, Sydney, Australie) à celle du sorafénib (Nexavar<sup>®</sup>, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Berlin, Allemagne), traitement standard par chimiothérapie systémique des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé inopérable (CHC). « SARAH est la plus vaste étude randomisée jamais menée comparant la radiothérapie interne sélective – ou tout autre traitement direct du foie – au traitement standard par chimiothérapie systémique dans le traitement du cancer primitif du foie. L'équipe de l'étude SARAH est extrêmement satisfaite de voir le recrutement terminé et attend les résultats pour fin 2016, » a déclaré le Professeur Vilgrain.

SARAH (SorAfenib versus Radioembolization in Advanced Hepatocellular carcinoma) est un essai de phase III, prospectif, multicentrique, contrôlé, randomisé, ouvert, effectué en France chez des patients non éligibles à la résection chirurgicale, l'ablation ou la transplantation hépatique ayant un CHC avancé (critères de Barcelone, stade C) avec ou sans envahissement de

la veine porte et sans métastases extra hépatiques, ou en récurrence ou progression de CHC après multiples traitements.<sup>1,2</sup>

L'objectif principal de l'étude SARAH est d'évaluer si la radioembolisation avec des microsphères de résine marquées à l'yttrium-90 permet d'augmenter la survie globale, par rapport au sorafénib, chez des patients atteints d'un CHC avancé. L'étude compare également la qualité de vie des patients et effectue d'autres évaluations, telle que la tolérance aux traitements.

Coordonnés par le Professeur Valérie Vilgrain, plus de 25 centres de traitement du cancer du foie dans toute la France participent à cette étude. Les microsphères de résine, SIR-Spheres, marquées à l'yttrium-90, ont été sélectionnées pour cet essai collaboratif, national et indépendant. « L'objectif d'inclusion a été atteint en trois ans environ, ce qui est remarquable pour une étude de cette taille menée dans un seul pays, et dans un cancer difficile à traiter avec peu d'options thérapeutiques » a remarqué le Professeur Vilgrain.

Le sorafénib était considéré comme le traitement de référence des patients atteints d'un CHC avancé, selon les résultats décisifs de l'étude contrôlée et randomisée SHARP qui a démontré une augmentation de la médiane de la durée de survie globale de 8 à 11 mois par rapport à un placebo.<sup>3</sup> Cependant, 80 % des patients traités avec le sorafénib ont aussi présenté des effets indésirables liés au traitement.

La radiothérapie interne sélective, SIRT, avec les microsphères de résine, SIR-Spheres, marquées à l'yttrium-90, est autorisée dans le traitement des tumeurs du foie inopérables. Il s'agit d'un traitement peu invasif, permettant de délivrer de fortes doses de rayonnement bêta à haute énergie directement dans les tumeurs. La SIRT est administrée aux patients par des radiologues interventionnels qui injectent via un cathéter des millions de microsphères radioactives (diamètre compris entre 20–60 microns) dans les artères hépatiques qui irriguent les tumeurs. En utilisant l'alimentation sanguine de la tumeur, les microsphères ciblent directement les tumeurs du foie avec une dose d'irradiation interne jusqu'à 40 fois plus importante qu'avec une radiothérapie conventionnelle tout en épargnant les tissus sains.

L'intérêt d'une étude contrôlée et randomisée avec la radiothérapie interne sélective utilisant des microsphères de résine marquées à l'yttrium-90 dans cette population de patients était basé sur un nombre important d'études non comparatives et, sur une vaste étude multicentrique européenne de survie et de tolérance à long terme utilisant les microsphères en résine SIR-Spheres marquées à l'yttrium 90, chez des patients atteints de CHC inopérable.<sup>4</sup> Sur 13 études non comparatives ayant porté sur un total de près de 400 patients avec un CHC avancé, l'estimation combinée de la médiane du délai de survie après radioembolisation avec des microsphères en résine marquées à l'yttrium-90 était de 15 mois, ceci allant de 7–27 mois.

**Disponibilité actuelle des microsphères en résine, SIR-Spheres, marquées à l'yttrium-90**

Les microsphères en résine, SIR-Spheres, marquées à l'yttrium-90, sont autorisées pour le traitement des tumeurs du foie inopérables en Australie, dans l'Union européenne (marquage CE), en Argentine (ANMAT), au Brésil et dans quelques pays d'Asie, tels l'Inde et Singapour. Les microsphères en résine, SIR-Spheres, marquées à l'yttrium Y-90, ont également une autorisation préalable à la mise sur le marché (AMM) intégrale de la FDA et sont indiquées aux Etats-Unis pour le traitement des métastases hépatiques non résécables du cancer colorectal primitif en association avec une chimiothérapie intra-artérielle hépatique avec la floxuridine.

### **Le carcinome hépatocellulaire**

Le carcinome hépatocellulaire (HCC) est typiquement observé chez des personnes dont le foie est gravement atteint ou cirrhotique, à la suite d'affections telles que l'hépatite ou l'alcoolisme. C'est l'un des dix cancers les plus fréquents au monde, avec près de 750.000 cas diagnostiqués chaque année et la seconde cause de mortalité par cancer.<sup>5</sup> Il est plus fréquent dans les régions où la prévalence de l'hépatite virale B et C est la plus élevée, comme la région Asie pacifique et dans l'Europe du Sud.

Le cancer hépatocellulaire peut être guéri par la chirurgie soit en enlevant les parties malades du foie, soit par transplantation du foie d'un donneur sain. Cependant ces interventions chirurgicales ne sont pas applicables à la grande majorité des patients atteints d'un CHC dont la survie est alors comprise entre quelques mois et deux ans ou plus en fonction essentiellement de l'état du foie au moment du diagnostic et de l'étendue de l'envahissement tumoral.

### **Références:**

1. Sorafenib versus Radioembolisation in Advanced Hepatocellular carcinoma (SARAH):  
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01482442>.
2. Vilgrain V, Abdel-Rehim M, Sibert A *et al.* Radioembolisation with yttrium-90 microspheres versus sorafenib for treatment of advanced hepatocellular carcinoma (SARAH): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2014 ; **15**: 474.
3. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V *et al* for the SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2008 ; **359**: 378–390.
4. Sangro B, Carpanese L, Cianni R *et al* on behalf of European Network on Radioembolisation with yttrium-90 resin microspheres (ENRY). Survival after <sup>90</sup>Y resin microsphere radioembolisation of hepatocellular carcinoma across BCLC stages: A European evaluation. *Hepatology* 2011 ; **54**: 868–878.
5. GLOBOCAN. Liver cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2012.  
[http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx) accessed 10 February 2015.

**Contacts :**

Marie-Hélène Coste Tél. +33 (0) 1 44 61 13 46 ✉ : [costemh@gmail.com](mailto:costemh@gmail.com)

Service de presse de l'AP-HP : + 33 (0) 1 40 27 37 22 ✉ : [service.presse@sap.aphp.fr](mailto:service.presse@sap.aphp.fr)