

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2016

N° 058

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES d'Hépto-Gastroentérologie

par

LIM Annie

Née le 18 mai 1987 à Montreuil

Présentée et soutenue publiquement le 21 juin 2016

La chimiothérapie intra-artérielle hépatique chez des patients ayant un cancer colorectal avec métastases hépatiques non résécables:

une étude multicentrique rétrospective

Président : Madame le Pr Tamara MATYSIAK-BUDNIK

Directeur de thèse: Monsieur le Dr Yann TOUCHEFEU

REMERCIEMENTS

Je remercie le Professeur Tamara Matysiak-Budnik de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci pour votre aide dans la rédaction de mon article. Merci pour votre volonté à nous enseigner les mercredis matins en anglais.

Je remercie le Professeur Philippe Rougier d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour votre aide précieuse et votre expertise dans le domaine. Travailler avec vous a été un réel enrichissement et une belle expérience.

Je remercie le Professeur Jaafar Bennouna d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour votre aide dans la participation de l'ICO pour ce travail qui est le reflet d'un bel exemple de collaboration entre le CHU et l'ICO.

Je remercie le Dr Sylvie Métairie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Obtenir l'évaluation d'un chirurgien hépatique expérimenté sur ce sujet est un bel honneur.

Je remercie le Dr Frédéric Douane d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Obtenir l'évaluation d'un radiologue interventionnel expérimenté sur ce sujet est un bel honneur. Merci pour ton enseignement et ta disponibilité lors de mon semestre en radiologie.

Je remercie le Dr Yann Touchefeu d'avoir dirigé ce travail de thèse. Merci pour m'avoir confié ce sujet intéressant. Merci pour ta disponibilité (même avec la grippe !) et ton écoute pour ce travail et pendant mon internat. J'ai réellement apprécié apprendre à tes côtés et j'espère que nous pourrons continuer à collaborer ensemble à l'avenir.

Je remercie les Docteurs Le Rhun, Trang, Archambeaud, Cauchin, Coron, Flamant, Boueille et Gournay ainsi que mes chefs : Nicolas M., Carelle, Charlotte et Florence pour avoir contribué à ma formation au CHU de Nantes.

Merci à toute l'équipe de Cholet : Dr Kaassis, You-Heng, Fred, Derek, Julien et Dr Geagea pour m'avoir fait confiance et pour m'avoir formé en endoscopie dans une ambiance conviviale (parfois en musique !) et familiale. J'espère pouvoir continuer à travailler avec chacun d'entre vous à l'avenir.

Merci à l'équipe d'Hépatologie du CHU de Rennes : Ludivine (parfaite et pas agressive du tout !), Edouard, Pauline, Caroline J., Caroline L., Zeineb et Pr Moirand pour m'avoir fait aimer (passionnément !) l'hépatologie, pour m'avoir fait confiance et m'avoir fait tant progressé pendant mon internat. J'espère pouvoir continuer à travailler avec vous à l'avenir.

Merci à l'équipe actuelle de la Roche-sur-Yon : Matthieu, Roger, Morgane, Lulu, Cécile, Carelle et Vincent. Une belle équipe avec qui j'ai hâte de continuer à travailler.

Merci à mes co-internes qui ont été un grand soutien pendant l'internat, merci pour les bons moments passés ensemble et pour votre soutien dans les moments plus difficiles : Sarah, Mathieu, Greg, Caro, Sami, Lulu, Floraine, Ludo, Elodie, Mathilde, Nico et Raph.

Merci à mes amis parisiens avec qui j'ai découvert la médecine : Lydie (Power LIM !), Hélène (ma sous-colleuse préférée), Guillaume R (le stressé du groupe qui écrivait Hippocrate partout), Guillaume C (le pseudo bobo), Sara et PA (le couple globe-trotteur !).

Aux nantais que j'ai rencontrés ces 4 derniers années : Antoine et Sophie, Julie et Nico, Guillaume et Clothilde, Lulu et Thomas, Sonia et Thomas, l'équipe des radiologues : Jerem, Dean, Axel, Annael, P-Y et Isabelle.

Merci à mes sœurs : Anna (avec Emma), même avec la distance, tu as su me soutenir dans mes études et surtout pendant mon concours de D4 et Emmy (avec Clément et Camille) pour m'avoir soutenu pendant ces années.

Un grand merci à mon grand-père qui a été mon premier soutien lorsque j'ai décidé de faire médecine et qui m'a tout de suite encouragé dans cette voie. J'aurai tant aimé que tu sois là... Je remercie mes parents et ma grand-mère pour avoir cru en moi, pour leur soutien et leur fierté.

Merci à mes beaux-parents d'être présents, merci pour leur soutien et leurs conseils réguliers.

A mon mari, merci pour ton soutien et ta contribution dans ce travail. Merci pour nos magnifiques voyages, en espérant pouvoir continuer à parcourir le monde ensemble (toujours gastronomiquement !).

SOMMAIRE

PARTIE I : REVUE DE LA LITTERATURE	5
Généralités et épidémiologie	6
Les traitements intra-artériels hépatiques	6
1. Aspect anatomique.....	6
2. La chimiothérapie intra-artérielle hépatique	7
A. Aspect théorique et techniques.....	7
a. Pourquoi ?	7
b. Aspect technique	8
c. Inconvénients	9
B. Efficacité en pratique : revue de la littérature	10
a. CIAH avec la floxuridine	10
b. CIAH avec l'oxaliplatine.....	12
Après échec de chimiothérapie systémique	12
En 1^{ère} ligne	14
En adjuvant	14
3. La chimioembolisation par DEBIRI	15
4. La radioembolisation (RE).....	16
5. Synthèse : La CIAH : un traitement d'actualité	17
PARTIE II : ARTICLE ORIGINAL	19
Introduction	20
Matériel et méthodes.....	22
1. Patients.....	22
2. Méthodes	23
a. Recueils de données	23
b. Réponse tumorale.....	25
c. Analyses statistique.....	25
Résultats.....	27
1. Caractéristiques de la population	27
a. Population	27
b. Cathéter intra-hépatique	28
c. Prise en charge thérapeutique initiale.....	28
d. Modalités de la CIAH	29
e. Seconde ligne de CIAH.....	30
2. Efficacité.....	30
a. La survie globale.....	30
b. Survie sans progression.....	32
c. La réponse tumorale	33
3. Tolérance.....	37
a. Toxicité de la CIAH.....	37
b. Complications liées au cathéter.....	39
Discussion.....	40
BIBLIOGRAPHIE	43

PARTIE I : Revue de la littérature

Généralités et épidémiologie

Les différents traitements intra-artériels hépatiques

La chimiothérapie intra-artérielle hépatique

Généralités et épidémiologie

Le cancer colorectal (CCR) est un problème de santé publique, il s'agit du 3ème cancer le plus fréquent dans le monde chez l'homme et le deuxième chez la femme avec 1,4 millions de cas et environ 700 000 décès par an dans le monde (1). En France, il existe plus de 40 000 nouveaux cas par an, responsable de 20 000 décès (2). Au stade métastatique, les progrès médicaux ont permis en près de 20 ans d'améliorer la médiane de survie globale (SG) de 6 à plus de 30 mois (3), mais la survie à 5 ans reste très faible (moins de 10%).

La prise en charge des métastases hépatiques (MH) est un enjeu important car elle concerne environ 40% des patients et représente une cause principale de mortalité du CCR (4,5). Des progrès importants ont été réalisés dans cette prise en charge. La résecabilité complète des MH permet une survie de près de 50 % à 5 ans (6). Cependant seuls 10 à 15% des patients au moment du diagnostic sont éligibles à une chirurgie curative ou à une thermo-ablation. En cas de réponse aux chimiothérapies, 10 à 30% des MH initialement non résecables peuvent être secondairement réséquées R0 et l'obtention d'un taux de réponse élevé est corrélée à la résecabilité secondaire de ces métastases (7). Il y a donc une justification à intensifier les traitements locaux pour améliorer la résecabilité des MH et leur contrôle.

Le standard reste la chimiothérapie et les biothérapies systémiques mais depuis quelques années des traitements intra-artériels (IA) hépatiques ont été développés, principalement la chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH), la chimio-embolisation par des billes chargées à l'irinotécan (DEBIRI) et la radioembolisation.

Les traitements intra-artériels hépatiques

1. Aspect anatomique

L'anatomie du foie permet de comprendre l'intérêt de ces traitements. Le foie possède deux systèmes de vascularisation distincts : le système porte participant à 75% de la vascularisation du foie tandis que les 25% restants proviennent de l'artère hépatique.

La particularité des MH de CCR est que quand leur développement est initié, elles sont vascularisées quasi exclusivement par le réseau artériel, dès la taille de quelques millimètres (8-10) alors que les hépatocytes normaux sont vascularisés majoritairement par la circulation portale. C'est de cette particularité que tous les traitements intra-artériels hépatiques tirent leur légitimité (11).

Par ailleurs, les cellules tumorales de cancer colique et du haut rectum disséminent en premier par le système porte avant de se développer dans le foie puis dans les poumons puis à d'autres organes, données confirmées par des études autopsiques (12), expliquant ainsi que la résection complète de MH avant la dissémination à d'autres organes peut être curative.

Le traitement des MH en utilisant la voie IA hépatique permet donc d'administrer, dans des conditions de sécurité satisfaisantes, l'agent thérapeutique de façon sélective au sein de la tumeur en épargnant le tissu hépatique sain.

2. La chimiothérapie intra-artérielle hépatique

A. Aspect théorique et techniques

Elle consiste en l'administration de chimiothérapie à travers un cathéter directement placé et laissé en place dans l'artère hépatique.

a. Pourquoi ?

Premièrement, par sa vascularisation artérielle préférentielle, elle cherche à optimiser le traitement local hépatique en délivrant l'agent thérapeutique de façon beaucoup plus sélective au sein des MH, en épargnant le tissu hépatique sain.

Deuxièmement, la pharmacologie des antinéoplasiques à forte clairance hépatique est en faveur de cette thérapeutique. Les drogues injectées ne subissent pas l'effet de premier passage hépatique, rendant ainsi possible de délivrer à la tumeur des doses de chimiothérapie nettement plus élevées que celles délivrées par voie systémique (13,14). Par exemple, la floxuridine (FUDR), pro-drogue du fluorouracil (5-FU) permet d'obtenir un rapport de concentration locale après administration IA comparée à la voie IV allant de 100 à 400 (13). La concentration d'oxaliplatine au niveau hépatique lors de la CIAH est 5 fois plus importante que celle retrouvée lorsque le produit est administré par voie IV (14) (**Tableau 1**).

Molécules	Intra-artériel versus IV
Oxaliplatine	x 5
FUDR	x 100 à 400
5FU	x 10
Pirarubicin	x 20
Mitomycin C	x 6 à 8
Cisplatine	x 4 à 7

Tableau 1 : Ratio de l'augmentation de la concentration locale des antitumoraux en IA versus IV selon (13,14)

b. Aspect technique

La pose de cathéter intra-hépatique est dans la majorité des cas réalisée par les radiologues interventionnels lors d'une artériographie sous anesthésie locale. Un cathéter en silicone est directement implanté depuis l'artère fémorale commune jusque dans l'artère hépatique commune.

Son extrémité distale est placée en aval de l'artère gastroduodénale de façon à prévenir des reflux de chimiothérapie dans le tractus digestif. Il existe 3 emplacements possibles de l'extrémité distale :

- soit fixée dans l'artère gastroduodénale qui est ensuite occluse par des coils, appelé type 2 qui est le plus fréquent, l'orifice de diffusion du cathéter se situe au niveau de l'artère hépatique commune,
- soit placée dans l'artère hépatique propre, appelé type 3,
- soit laissée libre dans l'artère hépatique commune, appelé type 1 qui ne se pratique plus car la fréquence de migration de ce type de cathéter est significativement plus importante (50% de cas) (15).

Son extrémité proximale tunnélisée est connectée à une chambre implantable en sous cutanée en regard de la fosse iliaque droite de façon à être aisément raccordée à un système d'injection par une aiguille de Huber. La chimiothérapie est directement délivrée dans le réseau artériel hépatique par cures successives.

Dans un certain nombre de circonstances, l'hémodynamique intrahépatique ne permet pas la bonne distribution de la chimiothérapie. Pour ces raisons, le radiologue interventionnel plaçant le cathéter peut être amené à procéder à l'embolisation de pédicules artériels (artère gastroduodénale, artère gastrique droite) afin de produire une redistribution sélective du flux sanguin vers les territoires hépatiques cibles.

Un contrôle angiographique est réalisé avant chaque cure ou toutes les deux cures pour vérifier la perméabilité du réseau artériel hépatique et les territoires de distribution de la substance.

Le cathéter peut aussi être mis en place chirurgicalement, en per-opératoire lors de la résection du primitif ou des métastases. Mais cette pratique devient plus rare. L'artère peut cependant être préparée pendant l'intervention chirurgicale puis le cathéter placé dans un deuxième temps par voie radiologique (16). La durée de fonctionnement des cathéters posés par voie radiologique est plus importante que ceux posés par voie chirurgicale. En effet, sur les cathéters se compliquant (obstruction, perfusion extra-hépatique *etc.*), le taux de perméabilité secondaire après un geste interventionnel était plus important pour les cathéters posés par voie radiologique ; notamment parce qu'il est plus facile d'intervenir sur un cathéter posé par voie radiologique que chirurgicale (17).

c. Inconvénients

Cette technique nécessitant un plateau de radiologie interventionnelle, elle ne peut se faire que dans des centres d'expertise, donc le plus souvent à proximité ou dans des Centres Hospitalo-Universitaires (CHU) ou des Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC).

La faisabilité de la pose des cathéters intra-hépatiques par voie radiologique s'est considérablement améliorée au fil des années avec un taux de succès de 94 à 99% (15,16).

La complication la plus fréquente était l'ulcère gastrique secondaire à une perfusion extra-hépatique avec un taux de 36%, ce taux est actuellement de 3% depuis l'embolisation systémique de l'artère gastrique droite ; données confirmées par une étude monocentrique de l'Institut Gustave Roussy retrouvant respectivement 30% et 5% d'ulcères gastriques dans les groupes avec embolisation versus sans embolisation ($p=0.019$) (15). Ils ont par ailleurs montré que le taux de succès d'embolisation de cette artère s'améliorait avec le temps allant de 17% chez les 23 premiers patients versus 66% chez les 24 derniers ($p=0.0006$), démontrant qu'il existe une courbe d'apprentissage non négligeable des radiologues interventionnels réalisant ces gestes (17).

Les taux de migration et d'obstruction de cathéters sont d'environ de 3 à 10 % avec un taux de perfusion extra-hépatique de 30% (18). Des procédures de radiologie interventionnelle peuvent être réalisées afin d'emboliser des artères à visée extra-hépatique ou de désobstruer par fibrinolyse les cathéters bouchés. Le taux d'arrêt précoce de la CIAH lié au cathéter est d'environ 20% majoritairement lié à une perfusion extra-hépatique (17).

Le taux de perméabilité du cathéter diminue au cours du temps avec des taux de perméabilité à 6, 12 et 26 mois respectivement de 91%, 81% et 58% (19), données provenant d'une étude monocentrique d'un centre expert ayant inclus 426 patients.

B. Efficacité en pratique : revue de la littérature

Plusieurs molécules de chimiothérapies ont été utilisées par voie intra-artérielle.

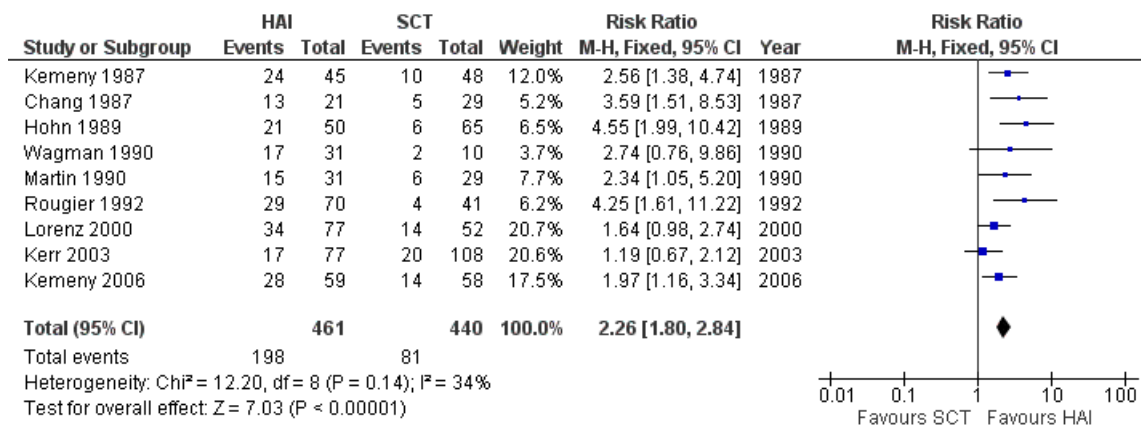
a. CIAH avec la floxuridine

Il s'agit de la première molécule utilisée en IA hépatique dans les années 1990, principalement aux États-Unis. La floxuridine (FUDR), une pro-drogue du fluorouracil (5FU) transformée dans le foie, a été la première molécule utilisée en intra-hépatique du fait de sa courte demi-vie et de sa forte extraction hépatique estimée à plus de 90 % (13). La FUDR permet d'obtenir un rapport de concentration locale après administration IA hépatique de 100 à 400 comparée à la voie IV mais elle comporte une importante toxicité hépatobiliaire (20).

Une méta-analyse réalisée en 2009 a regroupé les résultats de 10 études randomisées contrôlées entre 1987 et 2006 totalisant 1277 patients dont 52.7% ayant reçu de la CIAH par du FUDR et 47.3% ayant reçu une chimiothérapie systémique par LV5FU (7 études) ou FUDR (3 études) ; les patients étaient majoritairement naïfs de tout traitement (21).

Individuellement, 6 études randomisées ont trouvé une différence significative sur la réponse tumorale, 3 études sont négatives, possiblement en lien avec une faible puissance statistique.

La mise en commun des données de ces 9 études a permis de montrer une réponse tumorale significative de 42.9% versus 18.4% respectivement pour la CIAH (n=461) et la chimiothérapie systémique (n=440) (RR=2.26 IC95% [1.8-2.84] p<0.00001) (**Figure 1**).



HAI: hepatic arterial infusion; SCT: systemic chemotherapy.

Figure 1. Forest plot des risques relatifs sur la réponse tumorale selon (21)

Sur la SG, 3 études ont montré une différence significative en faveur de la CIAH tandis que les 7 autres sont négatives. La moyenne pondérée des SG médianes des 10 études est de 15.9 mois pour la CIAH versus 12.4 mois pour la chimiothérapie systémique. La méta-analyse de ces données a conclu que le risque relatif de décès n'était pas différent dans les 2 groupes (HR=0.90; 95% CI, 0.76 to 1.07; P=0.24) (**Figure 2**).

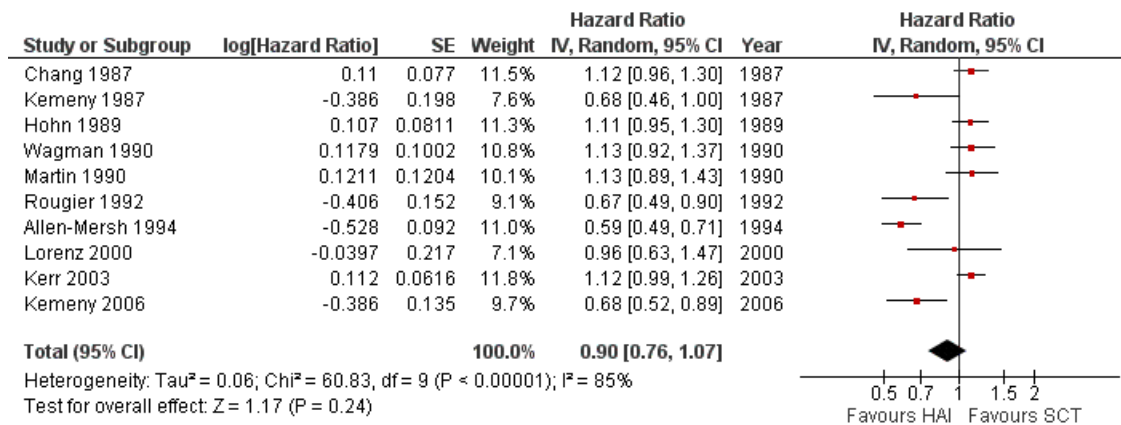


Figure 2. Forest plot des risques relatifs sur la survie médiane globale selon (21)

On peut conclure avec cette méta-analyse que la CIAH par FUDR permet une réponse tumorale significative sans bénéfice démontré sur la SG. Mais notons que ces analyses étaient réalisées sur des études avec des populations hétérogènes et un cross-over était autorisé dans 4 études sur 10.

Une étude multicentrique française randomisée a été publiée en 1992. Elle a comparé 81 patients recevant une CIAH à base de FUDR à 82 patients dans le bras contrôle dont la

chimiothérapie systémique dépendait du choix de l'investigateur, pouvant correspondre à des soins de supports exclusifs ou de la chimiothérapie contenant du 5FU. La survie à 1 an a été de 64% dans le groupe CIAH versus 44% dans le groupe contrôle ($p < 0.02$) avec une survie médiane respectivement de 15 mois versus 11 mois. Les toxicités de cette chimiothérapie ont été essentiellement les hépatites (34%) et les cholangites sclérosantes (23%) (20).

D'autres molécules de CIAH ont été utilisées tels que le 5FU, la mitomycin C (22) ou la pirarubicin (23), avec une meilleure tolérance que la FUDR administrée par pompe en continu. L'oxaliplatine en IA, après une étude expérimentale sur modèles animaux révélant un profil favorable et significativement supérieure au cisplatine (14), est devenue la molécule la plus utilisée en France par voie IA.

b. CIAH avec l'oxaliplatine

La CIAH à base d'oxaliplatine, en association avec d'autres traitements systémiques (chimiothérapie associée ou non à un anticorps monoclonal) a été étudiée dans plusieurs situations cliniques : après échecs de chimiothérapies IV, en 1^{ère} ligne et en situation adjuvante après résections de MH.

Après échec de chimiothérapie systémique

Une étude de phase II multicentrique réalisée en 2005 par la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNLCC) a inclus 28 patients ayant des MH de CCR uniquement intra-hépatiques non résécables envahissant en moyenne 30% du foie, n'ayant pas reçu de l'oxaliplatine par voie systémique. Les patients ont reçu de l'oxaliplatine en IA associée à du LV5FU par voie systémique en 1^{ère} ou 2^e ligne métastatique. Soixante-quinze % des patients avaient reçu une 1^{ère} ligne de chimiothérapie systémique sans oxaliplatine. Le taux de réponse tumorale a été de 64% (IC 95% [44% to 81%]) permettant une résection secondaire chez 5 patients soit 17.8%. La SG et la survie sans progression (SSP) ont été toutes deux de 27 mois. La SSP à 2 ans a été de 55% (24). Les principales toxicités relevées dans cette étude figurent dans le **Tableau 2**.

Concernant les toxicités liées au cathéter : une obstruction temporaire du cathéter est survenue chez 5 patients (19.2%), une sténose de l'artère hépatique chez 3 patients (11.5%), une infection de la chambre implantable chez 1 patient (3.8%), une extravasation chez 2 patients (7.7%) et des douleurs abdominales chez 6 patients (23%).

	Tous grades	Grade 3-4
Nausées et vomissements	73%	4%
Diarrhée	62%	8%
Neurotoxicité	69%	4%
Leucopénie	54%	15%
Neutropénie	69%	38%
Thrombopénie	46%	12%
Mucite	42%	4%
Infection	23%	-

Tableau 2: Toxicités de la CIAH chez 26 patients selon (24)

Une étude rétrospective monocentrique publiée en 2008 a évalué ce même schéma thérapeutique (oxaliplatine IA et LV5FU IV) chez des patients atteints de CCR avec MH non résécables, au-delà de la première ligne (nombre médian de lignes préalables = 2 [de 1 à 5]). Trois quarts des patients avaient déjà reçu de l'oxaliplatine par voie systémique. La SSP, la SSP hépatique et la SG ont respectivement été de 7.0, 11.5 et 16.0 mois. Le taux de réponse tumorale a été de 55% permettant une résection chirurgicale R0 ou R1 ou une thermo-ablation dans 18% des cas. Le taux de contrôle de la maladie a été de 87% (25).

Les données de 87 patients ayant reçu de l'oxaliplatine IA associée à du LV5FU IV ont été recueillies de façon rétrospective à partir de données collectées de façon prospective. La CIAH a été délivrée en 2^e ligne après échec d'une chimiothérapie IV dans 79 % des cas. Au total, 23 patients (26%) ont été opérés; une résection secondaire ou une thermoablation par radiofréquence a pu être réalisée chez 21 patients (24%). La SG à 5 ans dans le groupe opéré a été de 56% versus 0 % dans le groupe non opéré ($p < 0.0001$) (26). A partir de la date de la chirurgie hépatique, la survie sans récurrence à 2 ans a été de 10% et la SG médiane de 41.9 mois.

Ainsi, un taux de réponse tumorale élevé supérieur à 50% obtenue avec l'association oxaliplatine IA et du LV5FU IV permet d'amener certains patients à la chirurgie hépatique, même après plusieurs échecs de traitements systémiques.

Plus récemment, l'étude OPTILIV, une étude multicentrique européenne de phase II a inclus 64 patients ayant un CCR avec des MH non résécables et un statut tumoral k-ras sauvage. Les patients ont été traités par une trithérapie IA associant oxaliplatine, irinotecan et 5FU, combiné à du cetuximab IV. Les patients avaient déjà reçu 1 à 3 lignes de chimiothérapies

systemiques, majoritairement 2 à 3 lignes (56.3%). Le taux de réponse tumorale a été de 40.6% (IC 95% [28.6-52.3]) permettant une résection secondaire chez 19 patients (29.7%) avec une résection R0 chez 13 patients (20.3%). Le taux de contrôle de la maladie a été de 84.4% (IC 95% [75.5-93.3]). Les médianes de SG et SSP ont respectivement été de 25.5 et 9.3 mois. La SG à 4 ans des patients opérés a été de 37.4% (27). Les toxicités de grade 3-4 les plus fréquentes ont été les douleurs abdominales (26.2%), l'asthénie (18%), les diarrhées (16.4%) et les neutropénies (42.6%).

En 1^{ère} ligne

L'étude CHOICE, présentée au congrès de l'ESMO en 2012, est une étude multicentrique de phase II, ayant inclus 35 patients naïfs de toute chimiothérapie ayant des MH de CCR k-ras sauvage non résécables. Les patients ont été traités par oxaliplatine IA en association avec un traitement systémique LV5FU-cetuximab. L'objectif principal était le taux de réponse tumorale qui a été de 80% dans la population en intention de traiter avec un taux de contrôle de la maladie de 97%. Le taux de résection secondaire a été de 65.7% avec 48.6% patients R0 (28). Les médianes de SG et SSP ont respectivement été de 45 et 20 mois. Les principales toxicités de grade 3-4 ont été des douleurs abdominales chez 40 % des malades, une neuropathie périphérique chez 34 % et une toxicité cutanée chez 29 %. D'un point de vue hématologique, les neutropénies de grade 3-4 sont survenues chez 37 % des malades.

En adjuvant

Une étude prospective comparant la CIAH versus une chimiothérapie systémique en post-opératoire de résection de MH d'un CCR a été publiée en 2013. Elle a inclus 44 patients traités par oxaliplatine IA associée à du LV5FU en systémique et 55 patients traités par chimiothérapie systémique seule. La SG à 3 ans n'a pas été significativement différente entre les 2 groupes mais la SSP à 3 ans a été meilleure dans le groupe de patients traités par CIAH (33% vs 5%, $p < 0.0001$). En analyse multivariée, la CIAH en adjuvant (HR=0.37 IC95% [0.23–0.60] $p < 0.0001$) et le statut R0 (HR=0.47 IC95% [0.29–0.76] $p = 0.002$) ont été les deux facteurs indépendants prédictifs de la SSP (29).

3. La chimioembolisation par DEBIRI

Il s'agit de l'administration en IA après cathétérisme sélectif des lésions, de billes Drug Eluting Beads (DEB), chargées d'une molécule cytotoxique, ici l'irinotecan (IRI), protocole ainsi nommé DEBIRI™. Ces billes permettent de délivrer l'agent anticancéreux sur le site tumoral et d'obstruer grâce à leur diamètre calibré (entre 75 et 900 µm) les vaisseaux capillaires de la tumeur entraînant ainsi un phénomène ischémique supplémentaire. Elle impose une courte hospitalisation pour une hyperhydratation et une prophylaxie antalgique morphinique. Elle est réalisée dans certains centres sous anesthésie générale.

Le nombre d'injections dépend de l'envahissement hépatique, du nombre et de la taille des lésions hépatiques ainsi que des données de l'artériographie.

Les données sont limitées concernant l'efficacité du protocole DEBIRI™. Cinquante-cinq patients ayant progressé après chimiothérapies IV ont reçu une moyenne de 2 lignes (1 à 5) de DEBIRI, ce qui a permis d'obtenir un taux de réponse tumorale de 65% dont 12% de réponse complète, une SSP médiane de 11 mois, une SSP hépatique médiane de 15 mois et une SG de 19 mois (30).

Une 2^e étude de phase III a comparé un traitement par DEBIRI à une chimiothérapie par FOLFIRI IV chez 74 patients en progression après plusieurs lignes de chimiothérapie, comprenant l'irinotecan dans 30 % des cas. La SG a été plus importante dans le groupe DEBIRI : 22 mois versus 15 mois ($p=0.031$) ainsi que la SSP : 7 mois versus 4 mois ($p=0.006$). Les taux de réponse tumorale ont été de 68.6% dans le groupe DEBIRI versus 20% (31). Concernant la tolérance, l'effet secondaire le plus fréquent a été le syndrome post-embolique associant douleurs de l'hypochondre droit, fièvre, nausées et vomissements survenant chez 42% des patients, le plus souvent régressif (32). Les autres effets secondaires fréquents sont les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements et l'asthénie. Il n'y a eu qu'un seul cas de dysfonction hépatique sur toxicité biliaire.

Plus récemment, une étude de phase II randomisée a inclus 70 patients en 1^{ère} ligne traités par l'association FOLFOX et bévacizumab IV associé ou non au DEBIRI. Le taux de réponse tumorale à 4 mois, qui était l'objectif principal, a été significativement plus important dans le groupe FOLFOX-DEBIRI versus FOLFOX seul (95% versus 70%, $p=0.03$), permettant un taux de résection secondaire plus important (35% versus 16%, $p=0.05$) et une SSP plus longue (15.3 mois versus 7.3 mois) (33).

4. La radioembolisation (RE)

Elle consiste en l'administration intra-hépatique de microsphères contenant de l'Yttrium 90 (Y90) par voie IA. Au cours du cathétérisme sélectif de l'artère hépatique via l'artère fémorale, les microsphères, des microbilles de résine ou de verre mesurant de 20 à 60µm de diamètre, sont administrées à l'aide d'un micro-cathéter. Le rayonnement β - de l'Y90 contenu dans les microsphères est alors délivré au sein même de la tumeur. Sa demi-vie est de 64.2 heures et sa faible pénétration tissulaire de 2.5 mm permet de préserver les tissus sains adjacents à la tumeur.

Les recommandations de 2007 d'un groupe d'experts ont retenu comme principaux critères d'utilisation de la RE (34):

- un bon état général,
- l'absence d'irradiation hépatique antérieure,
- un envahissement tumoral touchant moins de 50-60% du parenchyme hépatique,
- une bonne fonction hépatique (bilirubine totale normale, albuminémie > 30g/dL et l'absence d'ascite).

Une phase préparatoire est indispensable avant le traitement par RE. Une artériographie hépatique est réalisée afin d'évaluer la vascularisation hépatique, de détecter les variations anatomiques, analyser les perturbations hémodynamiques liées à la tumeur et d'emboliser les collatérales de l'artère hépatique commune afin d'éviter des reflux de microsphères vers d'autres organes (35). Dans le même temps, une scintigraphie après injection de macro-aggrégats d'albumine (MAA) marqués au Technétium 99 étudie la biodistribution des MAA afin de rechercher des shunts hépato-pulmonaires ou d'autres shunts éventuels. Au terme de cette étape, l'étude dosimétrique est réalisée à partir d'une imagerie (TDM ou IRM). La RE est réalisée dans un deuxième temps, 2 semaines environ après la première étape. L'Y90 ayant une pénétration tissulaire faible (2,5 mm), les mesures de radioprotection post-thérapeutique sont mineures et simples à mettre en pratique.

Dans la littérature, la RE a été majoritairement évaluée chez des patients multi-traités. Une étude de phase III a comparé chez des patients en progression après chimiothérapie une RE associée à du 5FU versus une monochimiothérapie par 5FU. Le temps jusqu'à progression hépatique, qui était l'objectif principal de l'étude, a été plus important dans le groupe RE associé à du 5FU (5.5 mois versus 2.1 mois HR=0.38 [0.20-0.72] p=0.003) mais il n'a pas été retrouvé de différence significative sur la SG (10 mois versus 7.3 mois, p=0.80) ce qui

pourrait être expliqué par un cross-over chez près de la moitié des patients traités par 5FU seul (36). Un autre essai randomisé de phase III a comparé la RE associée à la CIAH par FUDR versus la CIAH seule chez 74 patients, majoritairement en première ligne. Les taux de réponse tumorale ont été plus importants dans le groupe bithérapie locale (44% versus 17.6% $p=0.01$), ainsi que le temps médian jusqu'à progression (15.9 mois versus 9.7 mois, $p=0.001$) et les taux de survie à 2 et 3 ans ont été respectivement de 39% et 17% versus 29% et 6.5% (37).

La RE a aussi été évaluée en première ligne. L'essai SIRFLOX, récemment publiée, est une étude de phase III randomisée multicentrique, évaluant en première ligne la RE associée aux chimiothérapies modernes versus les chimiothérapies modernes seules chez 530 patients, parmi lesquels 39.5% avait des métastases extra-hépatiques et 46% leur tumeur primitive en place. Il n'a pas été montré de différence statistique sur la SSP, qui était l'objectif principal (10.7 mois dans le groupe RE versus 10.2 mois dans le groupe contrôle $RR=0.93$ $IC_{95\%}$ [0.77-1.12] $p=0.43$) mais une différence a été montrée sur la SSP hépatique qui a été respectivement de 20.5 versus 12.6 mois ($RR=0.69$ $IC_{95\%}$ [0.55-0.90] $p=0.002$) et sur la réponse tumorale hépatique (78.7% versus 68.8% $p=0.042$) (38). Les données sur la SG qui seront réalisées à partir des survies combinées de l'essai SIRFLOX et de 2 autres études de 1^{ère} ligne sont en attente afin de déterminer s'il existe un impact de l'augmentation de la SSP hépatique sur la SG.

La tolérance de ce traitement est acceptable, notamment si on respecte les critères de sélection de la conférence d'experts de 2007 (34). Les toxicités les plus fréquentes sont les nausées et vomissements, les ulcères gastriques d'origine radique ou secondaires à des shunts non vus et les toxicités hématologiques.

5. Synthèse : La CIAH : un traitement d'actualité

Les données sur la CIAH sont encourageantes avec des taux de réponse tumorale élevés.

Le taux de réponse tumorale étant corrélé à la résécabilité secondaire (7), la CIAH peut réellement bénéficier à un certain nombre de patients qui ne sont pas résécables initialement du fait d'un envahissement hépatique important.

Pour préciser la place de la CIAH dans la stratégie thérapeutique des MH de CCR, des études randomisées contrôlées comparant la CIAH avec des traitements systémiques modernes sont nécessaires. En première ligne, l'essai OSCAR (FFCD et UNICANCER) va comparer l'oxaliplatine IV à l'oxaliplatine IA combinée au LV5FU2 et panitumumab chez des patients avec métastases limitées au foie. En situation adjuvante, après résection d'au moins 4 MH, l'étude PACHA est une étude randomisée contrôlée de phase II/III comparant une CIAH par oxaliplatine associée au LV5FU à un traitement systémique par FOLFOX seul.

Les données de la littérature sur la CIAH en France proviennent essentiellement de centres experts ayant développé la CIAH depuis une quinzaine d'années. L'état des lieux concernant l'efficacité et la tolérance de la CIAH en pratique clinique dans 4 centres oncologiques de l'Ouest de la France ayant développé cette technique depuis 5 ans, représente un réel intérêt afin d'évaluer sa faisabilité dans des centres non-experts et de pouvoir élargir son utilisation à tous les centres.

PARTIE II : Article original

**La chimiothérapie intra-artérielle hépatique chez des patients
ayant un cancer colorectal avec métastases hépatiques non
résécables: une étude multicentrique rétrospective**

Introduction

Le CCR est un problème de santé publique, il représente le 3ème cancer le plus fréquent dans le monde chez les hommes, et le deuxième chez les femmes avec 1,4 million de cas et 693.900 décès survenus en 2012 (1).

Le foie est l'organe le plus fréquemment touché par les métastases qui surviennent chez 35 à 40% des patients et représente une cause principale de mortalité du CCR (4,5). Vingt % des patients ont des métastases synchrones au moment du diagnostic (39). Les métastases restent intra-hépatiques dans environ 30 % des cas (4). Depuis l'introduction des biothérapies antiangiogéniques et les thérapies ciblées en association avec les chimiothérapies actuelles, la survie médiane globale au stade métastatique peut atteindre jusqu'à 30 mois dans les essais cliniques (3).

Pour les patients résécables R0 de leurs MH, la SG peut atteindre 50% à 5 ans (6,40) mais avec des taux importants de récives et une SSP hépatique médiane inférieure à 20% à 5 ans notamment quand 4 MH ou plus sont réséqués (41). Seuls 10-15% des patients au moment du diagnostic sont éligibles à une chirurgie curative ou à une thermo-ablation de type radiofréquence. En cas de réponse aux chimiothérapies, 10 à 30% des MH peuvent être secondairement réséquées R0 et l'obtention d'un taux de réponse élevé semble corrélé à la résécabilité de ces métastases (7). Il y a donc une justification à intensifier les traitements locaux pour améliorer la résécabilité des MH et leur contrôle.

La CIAH consiste en l'administration directe par voie IA de chimiothérapie, via un cathéter placé dans l'artère hépatique, utilisant l'anatomie particulière des MH qui sont vascularisées par l'artère hépatique (9,10). Les cathéters intra-hépatiques peuvent être posés par voie chirurgicale ou percutanée par l'artère fémorale commune. L'extrémité distale est le plus souvent placée dans l'artère gastroduodénale qui est ensuite embolisée. Afin de prévenir les perfusions extra-hépatiques, l'artère gastrique droite ainsi que d'autres collatérales sont embolisées. L'extrémité proximale du cathéter est ensuite connectée à une chambre implantable positionnée en sous-cutané en fosse iliaque droite afin de permettre une administration répétée.

En France, l'oxaliplatine est la molécule la plus fréquemment utilisée par CIAH, il a été montré sur modèle animal que cet agent a une concentration intra-hépatique 5 fois supérieure

qu'en administration IV (14). L'oxaliplatine IA a été précédemment étudiée : initialement en association avec du LV5FU chez des patients progressant sous chimiothérapie (24) ; après un échec en moyenne de 2 lignes de chimiothérapies systémiques dans une étude monocentrique rétrospective évaluant l'efficacité de l'oxaliplatine IA associée au LV5FU (25) et plus récemment dans une étude prospective de phase II conduite chez des patients ayant des MH non résécables, au-delà de la 2^e ligne utilisant une trithérapie par voie IA (oxaliplatine, irinotecan et LV5FU) en association avec du cetuximab IV (essai OPTILIV) (27). L'utilisation de l'oxaliplatine en 1^{ère} ligne a été étudiée dans une seule étude française de phase II en association à du LV5FU et du cetuximab IV chez des patients avec MH non résécables de CCR, ayant rapporté des résultats importants en terme de réponse tumorale, de contrôle de la maladie et de SG (essai CHOICE) (28). Cependant, ces résultats sur la CIAH utilisant l'oxaliplatine n'ont été décrits que par quelques centres experts.

Nous présentons les résultats d'une étude multicentrique rétrospective sur les CIAH dans les CCR avec MH non résécables réalisées dans 4 centres d'oncologie de l'Ouest : le CHU de Nantes, l'Institut de Cancérologie de l'Ouest de René Gauducheau à St-Herblain, l'Institut de Cancérologie Eugène Marquis à Rennes et le CHU d'Angers. L'objectif de notre étude a été d'évaluer la faisabilité, l'efficacité et la tolérance de la CIAH pour le traitement des MH de CCR en pratique clinique.

Matériel et méthodes

1. Patients

Ont été inclus tous les patients des 4 différents centres ayant été traités par CIAH pour le traitement de MH non résécables de CCR entre octobre 2011 et janvier 2016.

Chaque dossier a été discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) avec la participation d'oncologues digestifs, de chirurgiens hépatiques et de radiologues interventionnels.

L'oxaliplatine a été administrée en IA à une dose standard de 100 mg/m² à la seringue électrique pendant 2 heures. Les cures de CIAH d'oxaliplatine ont été administrées toutes les 2 semaines. Les doses et les durées de perfusion ont été ajustées en fonction de la tolérance. L'administration de l'oxaliplatine pouvait être associée à une seringue électrique de morphine comme prévention primaire de douleur abdominale.

Pour les patients du CHU de Nantes et de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest de René Gauducheau, tous les dossiers de patients ayant eu une pose de cathéter intra-artériel dans le service de radiologie du CHU de Nantes pendant la période d'inclusion ont été étudiés ; les poses de cathéters intra-artériels des patients de l'ICO se faisant au CHU de Nantes.

Pour les patients du Centre Eugène Marquis de Rennes, la liste des patients a été fournie par la pharmacie du Centre incluant tous les patients pendant la période d'inclusion ayant reçu de l'oxaliplatine en IA.

Les dossiers de 71 patients ont été étudiés. Après analyse des données, 10 patients ont été exclus : **(Figure 3)**

- 4 patients étaient atteints d'une autre tumeur primitive que colorectal (duodéal, pancréatique et des voies biliaires),
- 2 patients n'avaient pas de MH,
- 2 patients n'ont pas reçu de CIAH après changement de décision thérapeutique,
- 1 patient n'a pas pu avoir de CIAH par échec à 2 reprises de la pose du cathéter,
- 1 patient n'a pas débuté la CIAH devant l'infection puis l'ablation de son cathéter sans repose ultérieure.

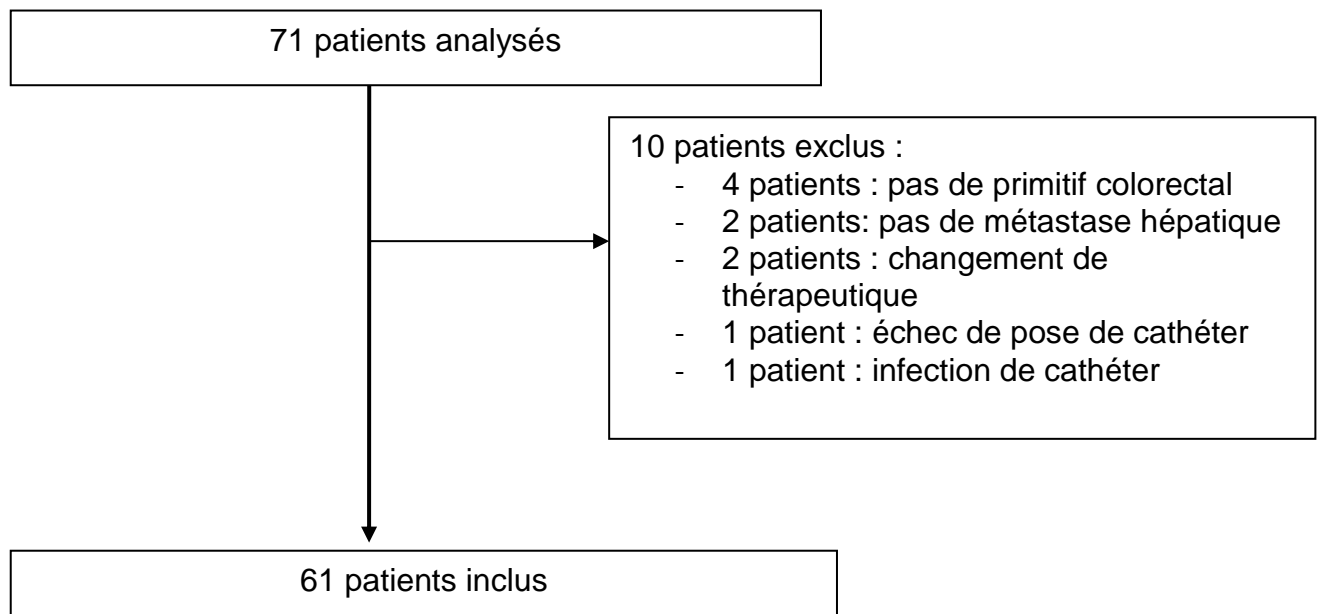


Figure 3 : Diagramme de flux

2. Méthodes

a. Recueils de données

Pour les patients du CHU de Nantes, les bases de données cliniques informatisées, les dossiers papiers et les données de leur logiciel de radiologie ont été consultés.

Pour les patients de l'ICO de René Gauducheau, les bases de données cliniques informatisées et les données de leur logiciel de radiologie ont été consultés.

Pour les patients du Centre Eugène Marquis, les bases de données cliniques des dossiers papiers et les données de leur logiciel de radiologie ont été consultées.

Lorsque le suivi évolutif a été effectué hors des centres ci-dessus, les médecins spécialistes, médecins généralistes et les centres de radiologie ont été contactés.

Les données ont été recueillies entre octobre 2014 à mars 2016.

Ont été collectées :

- Les données démographiques
- Le performans status avant la CIAH
- Les caractéristiques de la tumeur primitive :
 - o colique ou rectal

- la date de diagnostic
- la chirurgie de la résection du primitif ou non
- la réalisation de radiothérapie rectale
- Les caractéristiques des MH :
 - leur caractère synchrone ou non
 - la taille de la lésion hépatique maximale avant CIAH
 - l'atteinte bilobaire ou non
 - le nombre de lésions
- La chimiothérapie systémique précédente:
 - la réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante
 - nombre de lignes de chimiothérapie métastatique
 - type de chimiothérapie métastatique
 - un traitement par oxaliplatine IV antérieure
 - le délai depuis la dernière cure d'oxaliplatine
- L'existence d'autres sites métastatiques
- La présence de micronodules pulmonaires définis comme au moins 3 nodules pulmonaires non spécifiques de moins de 5 mm
- Le statut tumoral RAS
- Le cathéter intra-hépatique :
 - pose par voie radiologique ou chirurgicale
 - la date de la pose
 - le type de cathéter :
 - le type 2 défini comme l'extrémité distale en aval de l'artère gastro-duodénal
 - le type 3 défini comme l'extrémité distale dans l'artère hépatique commune
- La CIAH
 - la date du début de la CIAH
 - la molécule utilisée en IA
 - la molécule utilisée par voie systémique
 - le nombre de cures réalisés
- Les données de survie :
 - la date de décès
 - la SSP

- la SSP hépatique
- La réponse tumorale selon les critères RECIST
- La résécabilité chirurgicale secondaire
- La réalisation d'une chimiothérapie ultérieure
- La progression extra-hépatique
- La cause de décès
- La tolérance clinique et biologique
- L'arrêt précoce de la CIAH et les raisons
- Les complications liées au cathéter : obstruction, occlusion artère hépatique, reflux dans une autre artère, repose d'un second cathéter

b. Réponse tumorale

Elle a été définie selon les critères RECIST.

Le taux de réponse tumorale est défini comme la somme des réponses complètes et des réponses partielles.

Le taux de contrôle de la maladie est défini comme la somme des réponses partielles et des réponses stables.

c. Analyses statistique

La SG a été définie comme le 1^{er} jour de la CIAH jusqu'au décès. La SSP a été définie comme le 1^{er} jour de la CIAH jusqu'à la progression de la maladie ou le décès. La SSP hépatique a été définie comme le 1^{er} jour de la CIAH jusqu'à la progression hépatique de la maladie. Les patients non décédés à la dernière date de suivi ont été censurés à la dernière date de suivi disponible.

Les SG, SSP et SSP hépatique ont été estimées à partir de la méthode de Kaplan-Meier. Les comparaisons de survie ont été réalisées avec le test du Log-rank.

Le test exact de Fisher a été utilisé pour comparer les taux de réponse tumorale. Un $p < 0.05$ était considéré comme statistiquement significatif.

Le t test a été utilisé pour comparer les moyennes de nombre de cycles.

L'analyse univariée pour déterminer les variables associées à la réponse tumorale a été réalisée avec le test exact de Fisher avec un p significatif < 0.05 . Les variables statistiquement

significatives en analyse univariée ont été incluses dans l'analyse multivariée utilisant une régression logistique linéaire avec un p significatif < 0.05 .

Résultats

1. Caractéristiques de la population

a. Population

		Total N=61	
Age (années [mini-maxi])		58 [30-81]	
Sexe	Homme	36	59,0%
	Femme	25	41,0%
Performans status	0	41	67,2%
	1	20	32,8%
Tumeur primitive	Colon	41	67,2%
	-colon gauche	22	53,7%
	-colon droit	14	34,1%
	-indéterminé	5	12,2%
	Rectum	19	31,1%
	Double localisation	1	1,6%
RAS mutant		35	57,4%
RAS sauvage		26	42,6%
Métastases synchrones		51	83,6%
Métastases métachrones		10	16,4%
Nombre de métastases par patient	1 à 3	20	32,8%
	≥ 4	41	67,2%
Taille métastase la plus volumineuse (mm)	moyenne (mini-maxi)	51,8 (9-190)	
Atteinte bilobaire		48	78,7%
Métastases extra-hépatique		16	26,2%
Micronodules pulmonaires		15	24,6%

Tableau 3 : Caractéristiques des patients

Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le **tableau 3**.

La majorité des patients avaient des métastases synchrones (83.6%), multiples (67.2%) et bilobaires (78.7%).

Seize patients (26.2%) avaient une maladie extra-hépatique :

- 13 patients (81.2%) des métastases pulmonaires,
- 6 patients (37.5%) une atteinte ganglionnaire,
- 3 patients (18.8%) une carcinose péritonéale,
- 2 patients (12.5%) des métastases osseuses,
- 1 patient (6.3%) des métastases ovariennes.

b. Cathéter intra-hépatique

Cinquante-cinq patients (93.7%) ont eu un cathéter posé par voie radiologique contre 4 (6.3%) par voie chirurgicale pour les raisons suivantes : posé en per-opératoire dans le même temps que la résection du primitif (50%), ligament arqué (25%) entraînant une sténose au niveau du tronc coélique et empêchant ainsi le cathétérisme de l'artère hépatique ou absence de plateau interventionnel en 2011 (25%).

Parmi les cathéters posés par voie radiologique, 73.7% sont de type 2 versus 26.3% de type 3.

c. Prise en charge thérapeutique initiale

Cinquante-cinq patients (90.2%) ont été opérés de leur tumeur primitive avant le début de la CIAH. Cinquante-huit patients (95.1%) ont reçus au moins une ligne de chimiothérapie systémique et 48 patients (82.8%) ont précédemment reçus de l'oxaliplatine IV (**Tableau 4**).

Le délai moyen entre la dernière cure d'oxaliplatine IV et l'oxaliplatine en IA a été de 7 mois.

Chimiothérapie systémique		Total n=61	
Absence		3	4,9%
1 ^{ère} ligne		31	50,8%
Au-delà de la 2 ^e ligne		27	44,3%
	2 ^e ligne	12	19,7%
	3 ^e ligne	11	18%
	Au-delà de la 3 ^e ligne	4	6,6%
Molécules utilisées		n=58	
5FU		58	100%
Oxaliplatine		48	82,8%
Irinotecan		39	67,2%
Bevacizumab		35	60,3%
Anti-EGFR		18	31%
Regorafenib		1	1,7%
Afatinib		1	1,7%
Mitomycine C		1	1,7%

Tableau 4: Chimiothérapie systémique antérieure

d. Modalités de la CIAH

Les patients ont reçu une moyenne de 5.9 cycles de CIAH (de 1 à 18 cycles). Soixante patients (98.4%) ont reçu de l'oxaliplatine en IA en association avec de la chimiothérapie systémique (**Tableau 5**).

Les chimiothérapies systémiques en association à la CIAH ont été différentes en fonction du temps et des centres :

- 26 patients (43.3%) ont reçu du LV5FU
- 13 patients (21.6%) ont reçu du LV5FU avec du bevacizumab
- 14 patients (23.3%) ont reçus du LV5FU avec un anti-EGFR.

Une minorité de patients (8.3%) ont reçu une trithérapie par voie systémique toujours en association avec un anti-angiogénique. Seul un patient a reçu une trithérapie en IA incluant de l'oxaliplatine, de l'irinotecan et du LV5FU sans chimiothérapie systémique selon les doses de l'étude OPTILIV sans le cetuximab IV (27).

CIAH	n=61	
Oxaliplatine	60	98,40%
Oxaliplatine-Irinotecan-5FULV	1	1,60%
Chimiothérapie systémique	n=60	
5FULV	26	43,3%
5FULV - bevacizumab	13	21,6%
5FULV - panitumumab	4	6,6%
5FULV - cetuximab	10	16,7%
5FULV - Irinotecan	1	1,7%
5FULV – Irinotecan - bevacizumab	4	6.6%
5FULV – Irinotecan - cetuximab	1	1,7%
Tomudex	1	1,7%
Total	60	100%

Tableau 5: Protocole de CIAH

e. Seconde ligne de CIAH

Cinq patients (8.2%) ont reçu une 2^e ligne de CIAH :

- 1 patient par de l'irinotecan IA,
- 4 patients par un changement de la chimiothérapie IV, le plus souvent en ajoutant de l'irinotecan IV ou par un changement de l'anti-angiogénique.

2. Efficacité

Le suivi médian de nos patients a été de 12.8 mois (allant de 3 à 37.3 mois).

a. La survie globale

La SG médiane des 61 patients a été de 13.8 mois (**Figure 4**). La SG à 1 an a été de 56% et à 2 ans de 25.5%.

Dix patients (16.4%) ont été opérés de leur MH après CIAH et ont été R0.

Les caractéristiques des patients résequés étaient les suivants :

- MH synchrones dans 60% des cas,

- bilobaires dans 50% des cas,
- 6 patients (60%) avaient 1 ou 2 MH alors que 4 patients (40%) avait 4 lésions ou plus avant le début de la CIAH,
- la majorité (90%) des patients ont été réséqués de leur tumeur primitive,
- 1 patient (10%) a reçu la CIAH en 1^{ère} ligne, 7 patients (70%) en seconde ligne et 2 patients (20%) en 3^e ligne,
- 80% des patients ont précédemment reçu de l'oxaliplatine systémique.

La survie à 3 ans des patients ayant eu une résection secondaire des MH a été de 80% versus 0% pour les patients non-réséqués (HR=0.15 IC95% [0.14-0.64] p=0.0024) (**Figure 5**).

La survie à 5 ans depuis le diagnostic des MH des patients ayant eu une résection des MH après CIAH a été 80% versus 23.8% pour les patients non-opérés (HR=0.31 IC95% [0.18-1.09] p=0.0837).

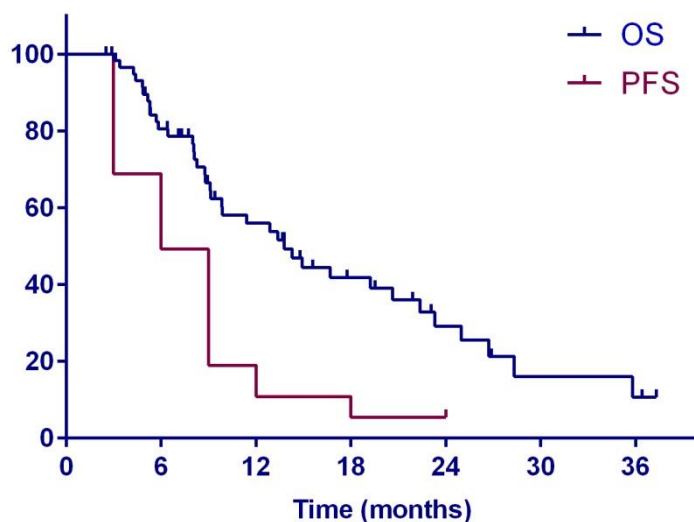


Figure 4: SG and SSP pour tous les patients (n=61)

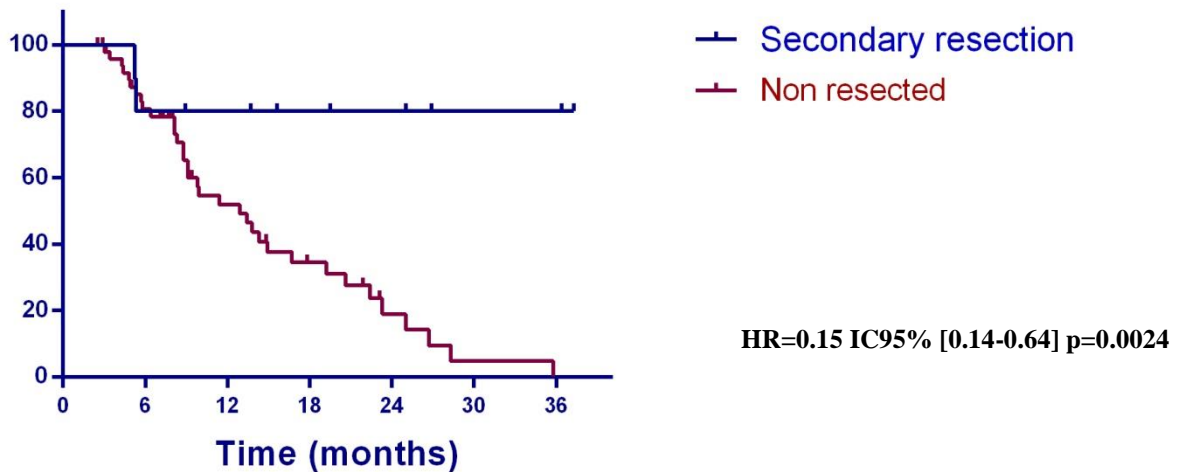


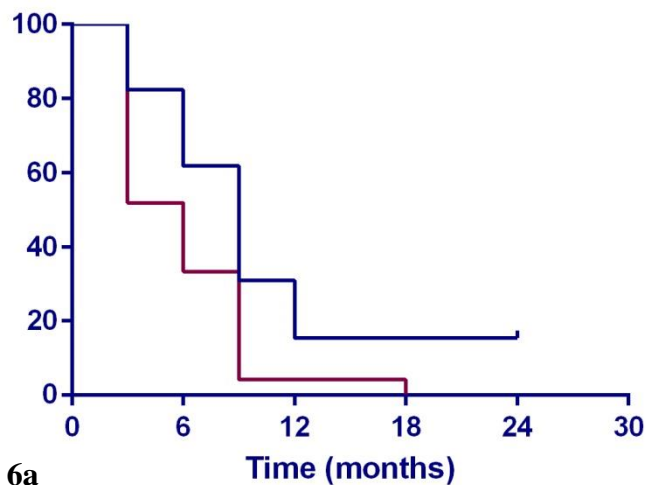
Figure 5: SG comparant les patients avec résection R0 après CIAH versus les patients non-réséqués

b. Survie sans progression

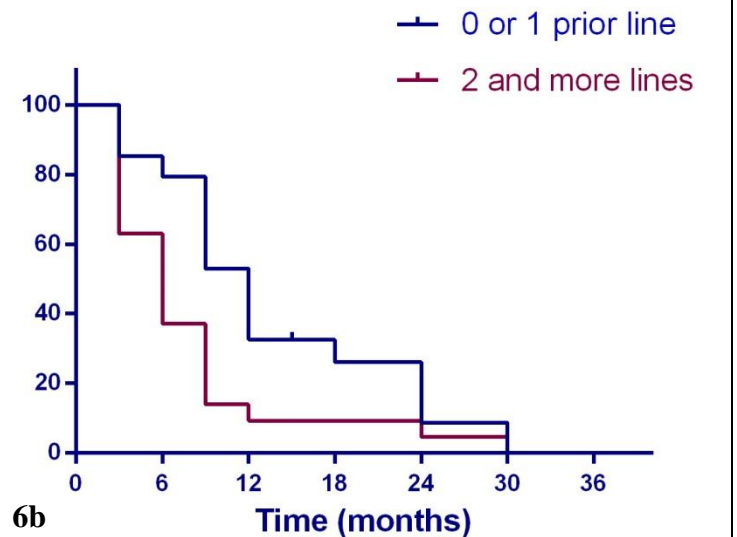
La SSP médiane a été de 6 mois (**Figure 6**) et la SSP hépatique médiane a été de 9 mois. La SSP à 1 an et à 2 ans ont respectivement été de 10.8% et 5.4%.

La SSP médiane pour les patient ayant reçu 0 ou 1 ligne de chimiothérapie antérieure a été de 9 mois versus 6 mois pour les patients ayant reçu plus de 2 lignes (HR=0.53 IC95% [0.18-0.659] p=0.0037) (**Figure 6a**). Les SSP hépatiques médianes ont respectivement été de 12 et 6 mois (HR=0.50 IC95% [0.17-0.58] p=0.0008) (**Figure 6b**).

La SSP médiane pour les patient ayant des métastases extra-hépatiques a été de 9 mois versus 6 mois pour les patients sans métastases extra-hépatiques (HR=0.70 IC95% [0.26-1.00] p=0.1322) (**Figure 7a**). La SSP hépatique médiane a été de 9 mois dans les 2 groupes (HR=0.82 IC95% [0.38-1.40] p=0.4516) (**Figure 7b**).

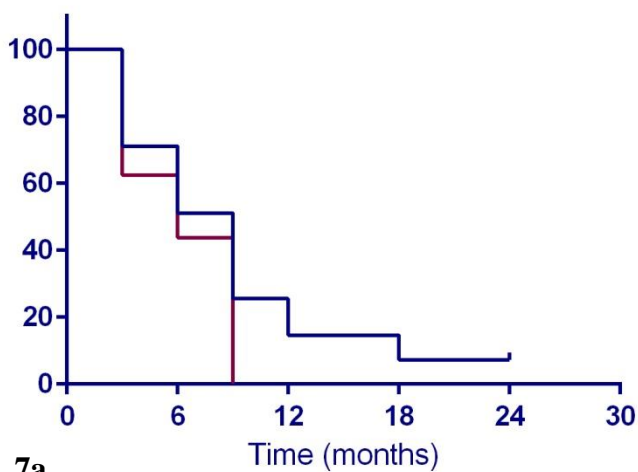


HR=0.53 IC95% [0.18-0.659] p=0.0037

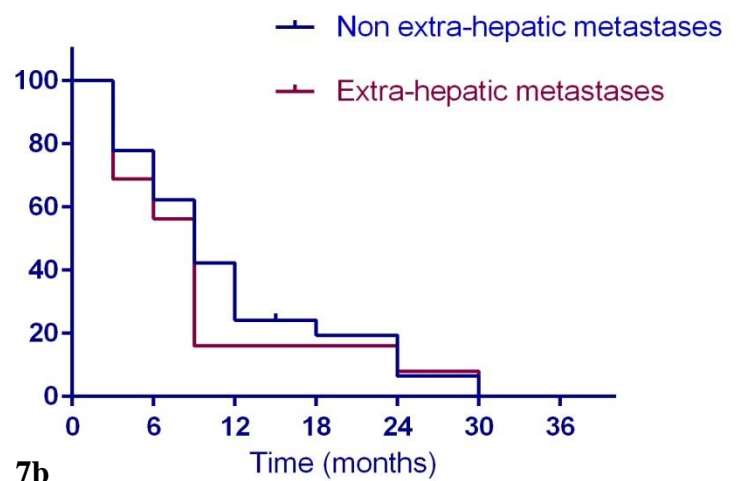


HR=0.50 IC95% [0.17-0.58] p=0.0008

Figure 6: SSP (figure 6a) et SSP hépatique (figure 6b) des patients ayant reçu 0 ou 1 ligne de chimiothérapie antérieure versus plus de 2 lignes



HR=0.70 IC95% [0.26-1.00] p=0.1322



HR=0.82 IC95% [0.38-1.40] p=0.4516

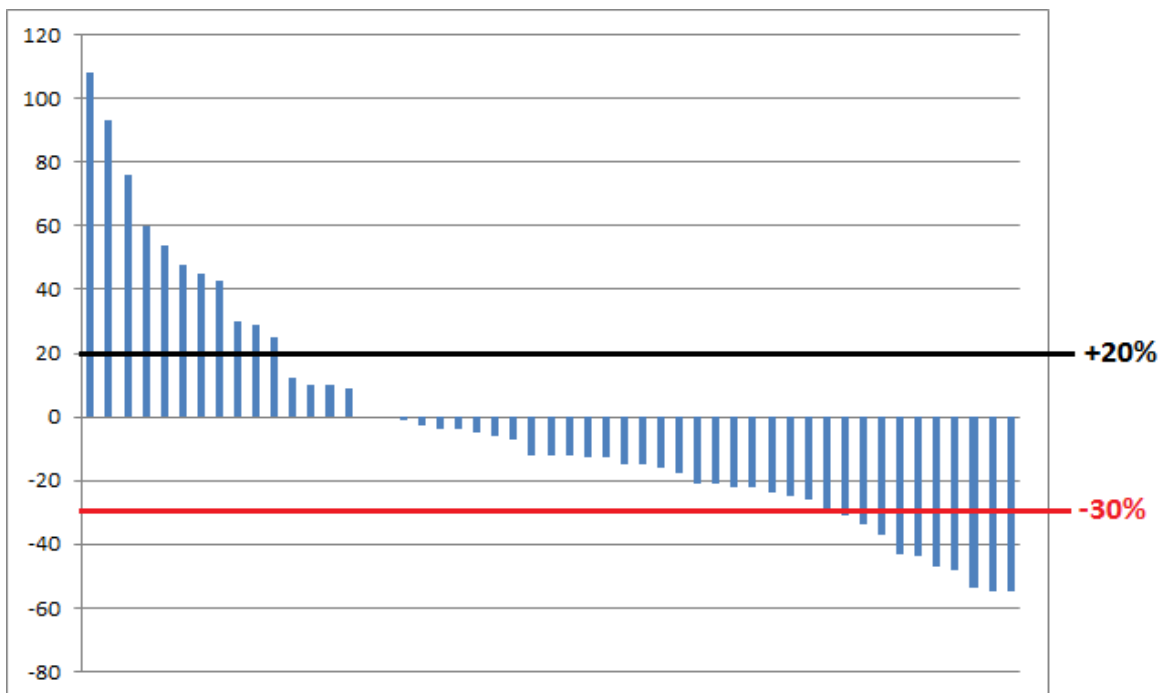
Figure 7: SSP (figure 7a) et SSP hépatique (figure 7b) des patients ayant ou pas des métastases extra-hépatiques

c. La réponse tumorale

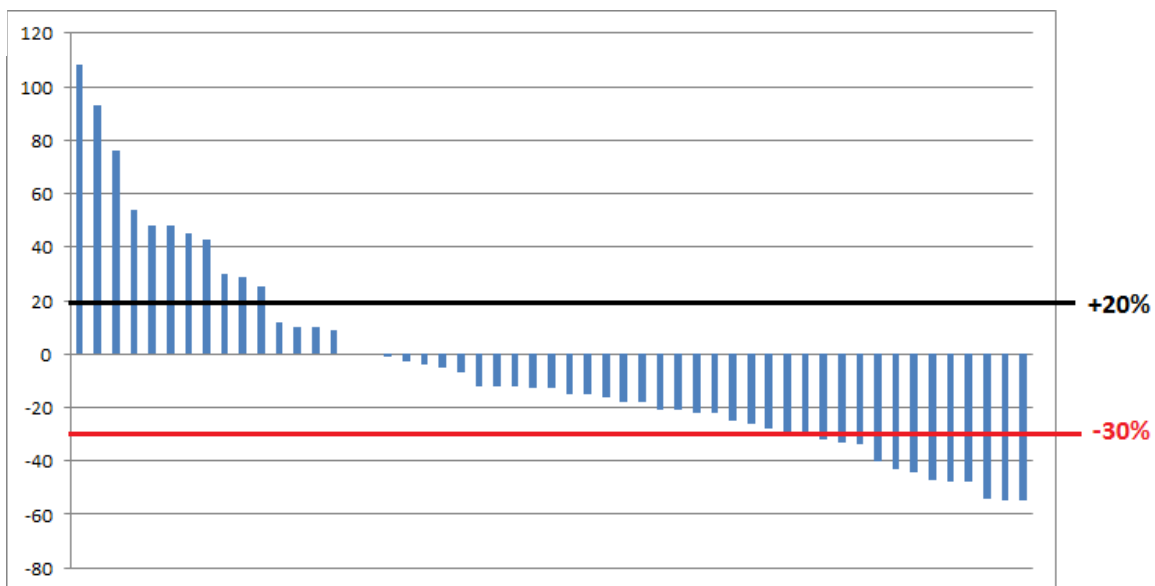
Selon les critères RECIST, 13 patients (21.3%) ont eu une réponse partielle, 30 (49.2%) une réponse stable et 18 (29.5%) ont progressé et il y a eu 16 (26.2%) réponses tumorales hépatiques (**Figure 8**). Parmi ces patients ayant eu une réponse tumorale hépatique, la majorité (93.8%) ont précédemment reçu de l'oxaliplatine IV ; ce résultat suggérant que les

mécanismes de résistance entre l'IA et la voie systémique diffèrent. Le taux de contrôle de la maladie a été de 70.5% et le taux de contrôle de la maladie hépatique a été de 73.7%.

Dix patients ont eu une résection R0 de leurs MH (16.4%), il y a eu un décès (10%) post-opératoire précoce lié à une ischémie hépatique massive, il n'y a pas eu d'autre cas de mortalité post-opératoire. Sur la pièce anatomopathologique des MH, il n'a pas été retrouvé de signes en faveur d'un syndrome d'obstruction sinusoidale, signifiant qu'il ne s'agit probablement pas d'une complication chirurgicale favorisée par la CIAH.



8a



8b

Figure 8: Waterfall plots pour les réponses tumorales globale (figure 8a) et hépatique (figure 8b) selon les critères RECIST

Dans le sous-groupe des patients ayant eu 0 ou 1 ligne de chimiothérapie antérieure, 9 patients (26.5%) versus 3 patients (11%) traités en 3^e ligne ou au-delà ont eu une réponse tumorale (RR=2.38 IC95% [0.71-7.95] p=0.1974) (**Figure 9**). Dans le même sous-groupe, respectivement 27 patients (79.4%) versus 15 patients (55.6%) ont eu un contrôle de leur maladie (RR=1.42 IC95% [0.97-2.08] p=0.0562).

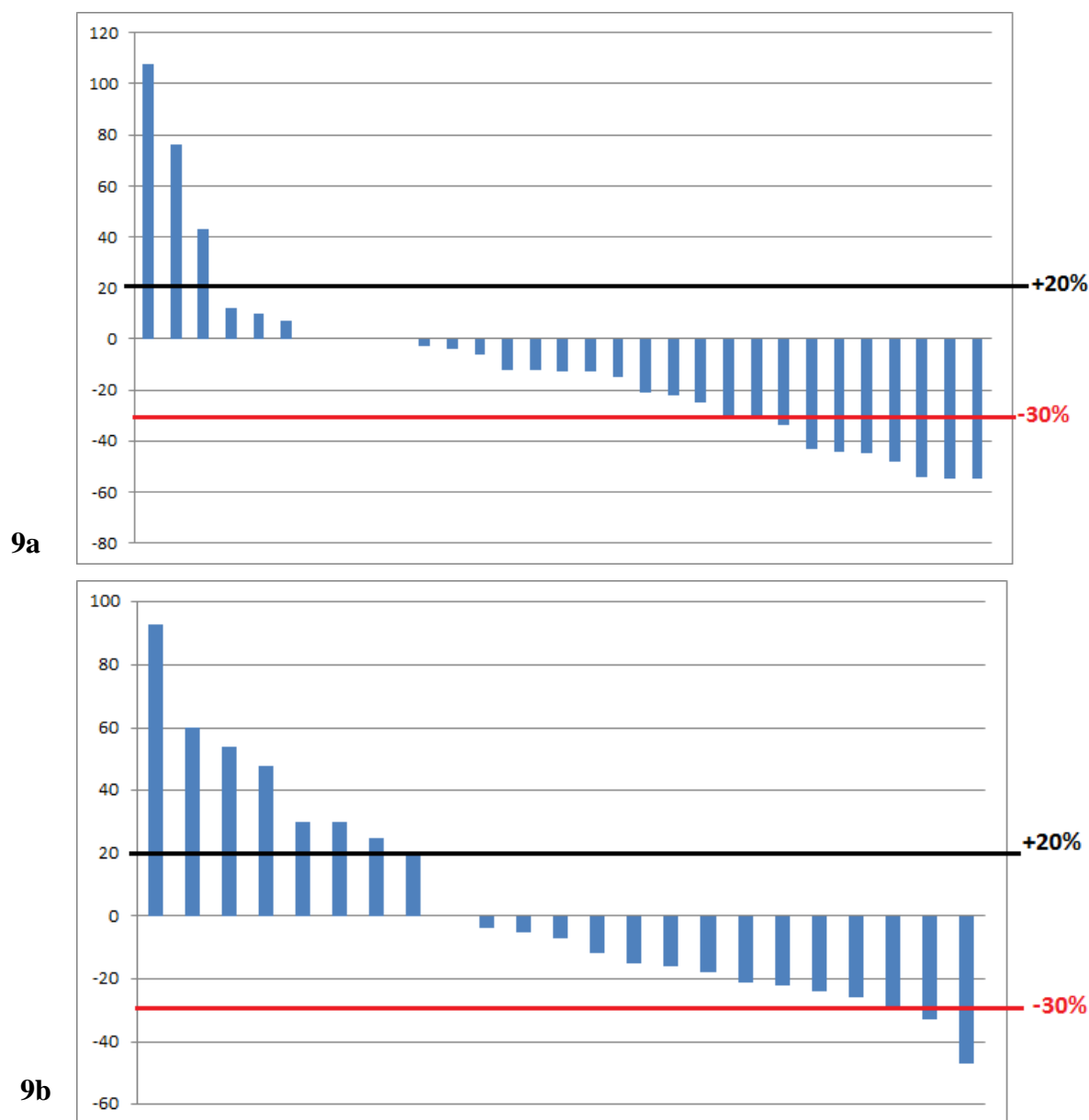


Figure 9: Waterfall plots pour les réponses tumorales globales selon les critères RECIST pour les patients en 1^{ère} ou 2^e ligne (figure 9a) et au-delà de la 2^e ligne (figure 9b)

Dans le sous-groupe des réponses tumorales partielles et stables, la SG médiane des patients ayant une progression extra-hépatique versus ceux n'ayant pas de progression n'a pas été

statistiquement différente dans les deux groupes : les SG médianes ont été respectivement de 16.7 mois versus 23.3 mois (HR=0.67 IC95% [0.26-1.82] p=0.67) (**Figure 10**).

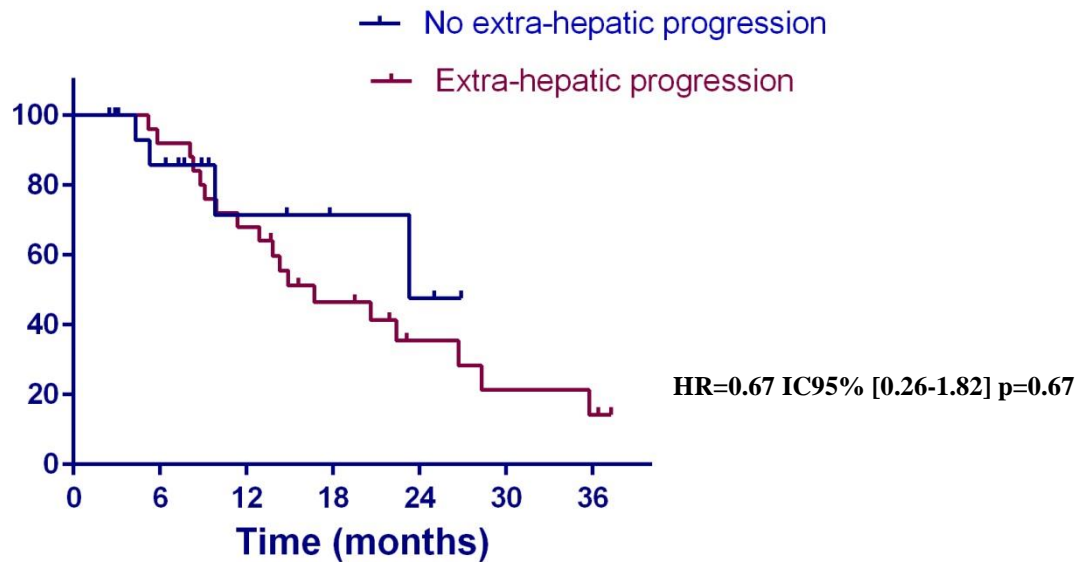


Figure 10: SG des patients ayant ou non une progression extra-hépatique dans le sous-groupe de patient ayant une réponse partielle ou stable

Dans l'analyse univariée, seul le fait d'avoir eu moins d'une ligne de chimiothérapie systémique antérieure a été significativement associé à la réponse tumorale (p=0.0385 OR=3.2 IC95% [1.11-9.94]) (**Tableau 6**). Après une analyse multivariée, ce critère a aussi été statistiquement significatif (p=0.0264 OR=0.30 IC95% [0.57-0.03]).

Variables	p	OR	IC 95%
Age <60	0,55	0,7	0,29-1,7
Performans status	0,54	1,48	0,53-4,1
Atteinte bilobaire	1	1,04	0,34-3,15
Nombre de lésions	0,529	1,43	0,59-3,48
Métastases synchrones	0,23	0,52	0,21-1,31
Diamètre maximale de la métastase	0,38	1,6	1,62-4,15
Métastases extra-hépatiques	1	1,11	0,46-2,65
RAS sauvage	1	1,09	0,45-2,65
Résection de la tumeur primitive	1	1,36	0,21-8,6
0 or 1 ligne antérieure vs 2 et au-delà	0,0385	3,2	1,11-9,94
Progression extra-hépatique	1	1,19	0,43-3,26

Tableau 6: Variables associées à une réponse tumorale selon l'analyse univariée réalisée par le test exact de Fisher

3. Tolérance

a. Toxicité de la CIAH

Le traitement a été interrompu chez 20 patients (32.8%) pour les raisons suivantes :

- 8 patients (40%) à cause du cathéter : 2 infections, 2 obstructions, 3 occlusions de l'artère hépatique et 1 reflux dans une autre artère,
- 2 patients (10%) à cause d'une progression clinique de la maladie avant la réévaluation scannographique prévue,
- 2 patients (10%) liée à une neurotoxicité,
- 3 patients (15%) à cause d'une hépatite cholestatique qui a été dans tous les cas réversibles après arrêt de la CIAH,
- les autres patients (25%) à cause de toxicités générales dues à la chimiothérapie telles que l'asthénie.

Le diagnostic d'hépatite cholestatique secondaire à la CIAH était difficile, elle a été suspectée devant une cytolyse et une cholestase importante pendant la CIAH, l'absence de progression tumorale et sa réversibilité après arrêt de la CIAH. Un patient a eu une CPRE normal en faveur d'une toxicité liée à l'oxaliplatine IA. Aucun patient n'a eu de biopsie hépatique.

Huit patients (13.1%) ont eu une hospitalisation en lien avec une toxicité liée à la CIAH pour les raisons suivantes : réaction anaphylactique, fièvre ou douleurs abdominales.

Les toxicités cliniques et biologiques sont décrites dans le **Tableau 7**.

	Tous grades	Grade 1-2	Grade 3-4
Douleurs abdominales	20 (32,8%)	15 (24,6%)	5 (8,2%)
Nausées, vomissements	22 (36,1%)	20 (32,8%)	2 (3,3%)
Diarrhée	16 (26,2%)	15 (24,6%)	1 (1,6%)
Neurotoxicité	45 (73,8%)	39 (63,9%)	6 (9,8%)
Syndrome main-pied	1 (1,6%)	1 (1,6%)	
Mucite	10 (16,4%)	9 (14,8%)	1 (1,6%)
Alopécie	1 (1,6%)	1 (1,6%)	
Asthénie	41 (65,1%)	36 (59%)	5 (8,2%)
Cutanée	8 (13,1%)	7 (11,5%)	1 (1,6%)
Allergie	6 (9,8%)	6 (9,8%)	0
Neutropénie	20 (32,8%)	6 (9,5%)	14 (22,2%)
Thrombopénie	24 (39,3%)	23 (36,5%)	1 (1,6%)
Anémie	3 (4,9%)	3 (4,8%)	0
Cholestase	42 (68,9%)	32 (52,5%)	10 (15,9%)
Cytolyse	29 (47,5%)	25 (39,7%)	4 (6,3%)
Hyperbilirubinémie	5 (8,2%)	2 (3,2%)	3 (4,8%)

Tableau 7: Toxicités cliniques et biologiques de la CIAH

Dix patients (16.4%) ont eu une toxicité clinique de grade 3-4 et 15 patients (24.6%) une toxicité biologique de grade 3-4. La plupart des toxicités cliniques ont été des douleurs abdominales (32.8%) ou une neurotoxicité (73.8%).

La majorité des toxicités biologiques ont été les neutropénies de grade 3-4 (22.2%) et les thrombopénies de grade 1-2 (36.5%).

b. Complications liées au cathéter

Les complications liées au cathéter ont concerné 19 patients (31.1%) :

- un reflux dans une autre artère chez 9 patients (14.8%) traité par la pose d'un second cathéter chez 2 patients et l'occlusion efficace de collatérales chez 7 patients,
- une occlusion de l'artère hépatique ou de ses branches chez 7 patients (11.5%), réversibles après fibrinolyse chez 4 patients (57%),
- une obstruction de cathéter chez 5 patients (8.2%),
- une infection de cathéter chez 2 patients (3.3%) soit par une infection cutanée locale soit par une infection du cathéter lui-même.

Les complications de cathéter ayant entraîné une interruption de traitement ont été l'occlusion de l'artère hépatique, l'obstruction du cathéter et le reflux dans une autre artère.

Six patients (9.8%) ont eu une 2^{ème} pose de cathéter secondaire à :

- 2 reflux dans une autre artère,
- 2 obstructions de cathéter,
- 1 infection de cathéter,
- 1 occlusion de l'artère fémorale droite dans un contexte d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

Il n'y a pas eu de mortalité directement liée au cathéter ou à la CIAH.

Nous avons comparé les complications liées au cathéter en fonction des centres et du temps. En comparant les 5 premiers cathéters de chaque centre versus les derniers posés, on ne retrouve pas de différence significative sur l'obstruction de cathéter, l'infection de cathéter, l'occlusion de l'artère hépatique ou la perfusion extra-hépatique. Le seul critère retrouvé statistiquement significatif est la pose d'un second cathéter dans le groupe des premiers cathéters posés (OR=3.52 IC95% [1.64-6.14] p=0.0069) témoignant d'une courbe d'apprentissage de la pose de cathéter intra-hépatique.

Discussion

Dans notre étude, la CIAH par oxaliplatine en association avec une chimiothérapie systémique pour les MH non résécables de CCR a permis d'obtenir une réponse tumorale globale de 21.3% et un contrôle de la maladie de 70.5%. La SG médiane de cette population ayant majoritairement reçu (95.1%) un traitement antérieur a été de 13.8 mois, la SSP médiane de 6 mois et la SSP hépatique médiane de 9 mois. Cependant le taux de résection secondaire R0 après CIAH a été de 16.4%.

Ces résultats sont comparables aux résultats de l'étude rétrospective monocentrique incluant 44 patients ayant reçu antérieurement une moyenne de 2 lignes de chimiothérapie (de 1 à 5 lignes maximum) qui ont été traités par de la CIAH par oxaliplatine avec du LV5FU en systémique (25). Leur SG médiane a été de 16 mois, le SSP et la SSP hépatique respectivement de 7 et 15 mois. Le taux de réponse partielle a été de 55%, le taux de contrôle de la maladie de 87% et 18% des patients ont pu être secondairement réséqués ou traités par thermo-ablation de leur MH. Notre réponse tumorale est moindre (21%) pouvant être expliquée par le fait que leurs patients avaient moins de 30% d'envahissement tumoral hépatique, taux qui n'a pas pu être déterminé pour nos patients mais 80% de nos patients avaient des métastases bilobaires, multiples (≥ 4) avec une taille moyenne maximale de 52 mm (9 à 190 mm). De plus, leurs patients n'avaient pas de métastases extra-hépatiques.

L'étude OPTILIV, une étude multicentrique de phase II, évaluant une trithérapie par voie IA incluant l'oxaliplatine, l'irinotécan et le LV5FU en association à du cetuximab IV a inclus 64 patients avec des MH non résécables ayant précédemment reçu 1 à 3 lignes de chimiothérapies systémiques antérieures. Le taux de résections secondaires R0-R1 a été de 29.7%, le taux de réponse tumorale de 40.6% et la SSP médiane de 9.3 mois (27).

En comparant les patients ayant été traités par 0 ou 1 ligne de chimiothérapie antérieure versus plus de 2, la SSP médiane et la SSP hépatique médiane ont été significativement différentes dans les 2 groupes. Les taux de réponse tumorale globale et hépatique n'ont pas été différents entre les 2 groupes. Après une analyse univariée, le seul facteur influençant une bonne réponse tumorale a été un traitement en première ou deuxième ligne ($p=0.0385$ OR=3.2 IC95% [0.99-10.25]), confirmé après l'analyse multivariée ($p=0.0264$ OR=0.30 IC95% [0.57-0.03]).

Le profil de toxicité observé dans notre étude a été comparable à celui des autres études. En comparant notre étude avec celle de Boige *et al.*, les complications principales ont été respectivement de 74% de neurotoxicité tous grades versus 93% avec 10% grade 3-4 versus 16% ; 39% de thrombopénie tous grades versus 35%; 33% de neutropénie tous grades versus 49 % (25). Toutes les complications liées au cathéter (31.1%) peuvent être expliquées en partie par la courbe d'apprentissage des 4 centres qui ont commencé la CIAH en 2011. Nous avons retrouvé un risque plus élevé de pose de second cathéter dans le groupe des premiers cathéters posés.

Les limites de notre étude sont qu'il s'agit d'une étude rétrospective mais elle était multicentrique et nous a permis d'inclure 61 patients. Il n'y a pas eu de relecture centralisée des scanners concernant la résecabilité des MH, cependant chaque cas a été discuté en RCP locale avec un chirurgien hépatique spécialisé et des radiologues.

Nos patients ont reçus des chimiothérapies IV multiples et différentes en association avec l'oxaliplatine IV mais la plupart avaient uniquement du LV5FU +/- bevacizumab. Le nombre de patients inclus dans notre étude et la diversité des régimes de chimiothérapie IV ne nous a pas permis de les comparer entre elles.

Notre étude montre que la CIAH, récemment développée dans des centres non-experts, est réalisable avec un profil de tolérance acceptable et des survies prolongées.

D'autres études sont nécessaires afin de confirmer la place de la CIAH dans une stratégie multiligne et afin de définir les chimiothérapies IV associées. Les données observées dans notre étude sur la réponse tumorale et la survie en première et seconde ligne suggèrent un traitement par CIAH précoce (en 1^{ère} ou 2^e ligne) dans la prise en charge thérapeutique de ces patients.

Par ailleurs, avec les chimiothérapies modernes actuelles incluant les bi et tri-chimiothérapies avec ou sans anticorps monoclonaux, des études randomisées contrôlées comparant la CIAH versus ces chimiothérapies sont nécessaires telles que l'étude OSCAR initiée par la FFCD (J. Taieb) et UNICANCER (V. Boige).

Il sera aussi nécessaire de définir la place de la CIAH parmi les autres thérapeutiques IA telles que la radio-embolisation (38) ou la chimio-embolisation par DEBIRI (31).

Nous pouvons conclure que la CIAH par l'oxaliplatine associée à une chimiothérapie systémique permet une réponse tumorale, un contrôle de la maladie et une résection secondaire de MH même après de multiples lignes de chimiothérapie antérieures contenant de l'oxaliplatine.

BIBLIOGRAPHIE

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* mars 2015;65(2):87- 108.
2. Les données - Institut National Du cancer. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/29-incidence-mortalite/36-cancers-systeme-digestif/37-epidemiologie-du-cancer-colorectal-en-france-metropolitaine-incidence-et-mortalite.html#ind2>
3. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon J-L, Hecht JR, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* juil 2014;32(21):2240- 7.
4. Welch JP, Donaldson GA. The clinical correlation of an autopsy study of recurrent colorectal cancer. *Ann Surg.* avr 1979;189(4):496- 502.
5. Hugen N, van de Velde CJH, de Wilt JHW, Nagtegaal ID. Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* mars 2014;25(3):651- 7.
6. Kemeny NE, Chou JF, Boucher TM, Capanu M, DeMatteo RP, Jarnagin WR, et al. Updated long-term survival for patients with metastatic colorectal cancer treated with liver resection followed by hepatic arterial infusion and systemic chemotherapy. *J Surg Oncol.* févr 2016.
7. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab H-R, Köhne C-H. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* août 2005;16(8):1311- 9.
8. Rougier P, Lasser P, Elias D. Rational bases and results of intra-arterial hepatic chemotherapy. *Ann Chir.* 1988;42(9):639- 46.
9. Ridge JA, Bading JR, Gelbard AS, Benua RS, Daly JM. Perfusion of colorectal hepatic metastases. Relative distribution of flow from the hepatic artery and portal vein. *Cancer.* mai 1987;59(9):1547- 53.
10. Ackerman NB. The blood supply of experimental liver metastases. IV. Changes in vascularity with increasing tumor growth. *Surgery.* avr 1974;75(4):589- 96.
11. Liapi E, Geschwind J-FH. Transcatheter and ablative therapeutic approaches for solid malignancies. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* mars 2007;25(8):978- 86.
12. Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, Hartveit F, Moberg I, Eder M, et al. Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol.* nov 1986;150(3):195- 203.

13. Ensminger WD, Rosowsky A, Raso V, Levin DC, Glode M, Come S, et al. A clinical-pharmacological evaluation of hepatic arterial infusions of 5-fluoro-2'-deoxyuridine and 5-fluorouracil. *Cancer Res.* nov 1978;38(11 Pt 1):3784- 92.
14. Dzodic R, Gomez-Abuin G, Rougier P, Bonnay M, Ardouin P, Gouyette A, et al. Pharmacokinetic advantage of intra-arterial hepatic oxaliplatin administration: comparative results with cisplatin using a rabbit VX2 tumor model. *Anticancer Drugs.* juill 2004;15(6):647- 50.
15. Deschamps F, Rao P, Teriitehau C, Hakime A, Malka D, Boige V, et al. Percutaneous femoral implantation of an arterial port catheter for intraarterial chemotherapy: feasibility and predictive factors of long-term functionality. *J Vasc Interv Radiol JVIR.* nov 2010;21(11):1681- 8.
16. De Baere T, Mariani P. Surgical or percutaneous hepatic artery cannulation for chemotherapy. *J Visc Surg.* avr 2014;151 Suppl 1:S17-20.
17. Deschamps F, Elias D, Goere D, Malka D, Ducreux M, Boige V, et al. Intra-arterial hepatic chemotherapy: a comparison of percutaneous versus surgical implantation of port-catheters. *Cardiovasc Intervent Radiol.* oct 2011;34(5):973- 9.
18. De Baere T, Tselikas L, Pearson E, Yevitch S, Boige V, Malka D, et al. Interventional oncology for liver and lung metastases from colorectal cancer: The current state of the art. *Diagn Interv Imaging.* juin 2015;96(6):647- 54.
19. Tanaka T, Arai Y, Inaba Y, Matsueda K, Aramaki T, Takeuchi Y, et al. Radiologic placement of side-hole catheter with tip fixation for hepatic arterial infusion chemotherapy. *J Vasc Interv Radiol JVIR.* janv 2003;14(1):63- 8.
20. Rougier P, Laplanche A, Huguier M, Hay JM, Ollivier JM, Escat J, et al. Hepatic arterial infusion of floxuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma: long-term results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* juill 1992;10(7):1112- 8.
21. Mocellin S, Pasquali S, Nitti D. Fluoropyrimidine-HAI (hepatic arterial infusion) versus systemic chemotherapy (SCT) for unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD007823.
22. Bagliani A, Baggiani A, Ierardi AM, Caspani B, Motta F, Toniolo D, et al. Hypoxic liver perfusion with mitomycin-C for treating multifocal metastases and unresectable primary tumours: a single-centre series of 42 patients. *Radiol Med (Torino).* déc 2011;116(8):1239- 49.
23. Fallik D, Ychou M, Jacob J, Colin P, Seitz JF, Baulieux J, et al. Hepatic arterial infusion using pirarubicin combined with systemic chemotherapy: a phase II study in patients with nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* juin 2003;14(6):856- 63.
24. Ducreux M, Ychou M, Laplanche A, Gamelin E, Lasser P, Husseini F, et al. Hepatic arterial oxaliplatin infusion plus intravenous chemotherapy in colorectal cancer with inoperable hepatic metastases: a trial of the gastrointestinal group of the Federation

Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. août 2005;23(22):4881-7.

25. Boige V, Malka D, Elias D, Castaing M, De Baere T, Goere D, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin and intravenous LV5FU2 in unresectable liver metastases from colorectal cancer after systemic chemotherapy failure. *Ann Surg Oncol*. janv 2008;15(1):219-26.
26. Goéré D, Deshaies I, de Baere T, Boige V, Malka D, Dumont F, et al. Prolonged survival of initially unresectable hepatic colorectal cancer patients treated with hepatic arterial infusion of oxaliplatin followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg*. avr 2010;251(4):686-91.
27. Lévi FA, Boige V, Hebbar M, Smith D, Lepère C, Focan C, et al. Conversion to resection of liver metastases from colorectal cancer with hepatic artery infusion of combined chemotherapy and systemic cetuximab in multicenter trial OPTILIV. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. févr 2016;27(2):267-74.
28. Malka D, Bourredjem A, Caramella C, Celbic A. Oxaliplatine intra-artériel hépatique, 5-fluorouracile, leucovorine et cétuximab intraveineux en 1re ligne des métastases hépatiques colorectales non résécables : résultats finaux de l'étude de phase II multicentrique CHOICE. 2012.
29. Goéré D, Benhaim L, Bonnet S, Malka D, Faron M, Elias D, et al. Adjuvant chemotherapy after resection of colorectal liver metastases in patients at high risk of hepatic recurrence: a comparative study between hepatic arterial infusion of oxaliplatin and modern systemic chemotherapy. *Ann Surg*. janv 2013;257(1):114-20.
30. Martin RCG, Joshi J, Robbins K, Tomalty D, Bosnjakovic P, Derner M, et al. Hepatic intra-arterial injection of drug-eluting bead, irinotecan (DEBIRI) in unresectable colorectal liver metastases refractory to systemic chemotherapy: results of multi-institutional study. *Ann Surg Oncol*. janv 2011;18(1):192-8.
31. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, Mulazzani L, Graziano F, Giordani P, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res*. avr 2012;32(4):1387-95.
32. Martin RCG, Howard J, Tomalty D, Robbins K, Padr R, Bosnjakovic PM, et al. Toxicity of irinotecan-eluting beads in the treatment of hepatic malignancies: results of a multi-institutional registry. *Cardiovasc Intervent Radiol*. oct 2010;33(5):960-6.
33. Martin RCG, Scoggins CR, Schreeder M, Rilling WS, Laing CJ, Tatum CM, et al. Randomized controlled trial of irinotecan drug-eluting beads with simultaneous FOLFOX and bevacizumab for patients with unresectable colorectal liver-limited metastasis. *Cancer*. oct 2015;121(20):3649-58.
34. Kennedy A, Nag S, Salem R, Murthy R, McEwan AJ, Nutting C, et al. Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization

- brachytherapy oncology consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* mai 2007;68(1):13- 23.
35. Kennedy AS, McNeillie P, Dezarn WA, Nutting C, Sangro B, Wertman D, et al. Treatment parameters and outcome in 680 treatments of internal radiation with resin 90Y-microspheres for unresectable hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* août 2009;74(5):1494- 500.
 36. Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, Maleux G, Lambert B, Vannoote J, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* août 2010;28(23):3687- 94.
 37. Gray B, Van Hazel G, Hope M, Burton M, Moroz P, Anderson J, et al. Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* déc 2001;12(12):1711- 20.
 38. Van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, Findlay MPN, Ricke J, Peeters M, et al. SIRFLOX: Randomized Phase III Trial Comparing First-Line mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Versus mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Plus Selective Internal Radiation Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* mai 2016;34(15):1723- 31.
 39. Mella J, Biffin A, Radcliffe AG, Stamatakis JD, Steele RJ. Population-based audit of colorectal cancer management in two UK health regions. Colorectal Cancer Working Group, Royal College of Surgeons of England Clinical Epidemiology and Audit Unit. *Br J Surg.* déc 1997;84(12):1731- 6.
 40. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* août 2009;27(22):3677- 83.
 41. Kornprat P, Jarnagin WR, Gonen M, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, et al. Outcome after hepatectomy for multiple (four or more) colorectal metastases in the era of effective chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* mars 2007;14(3):1151- 60.

Vu, le Président du Jury,

(Tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,

(Tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,

(Tampon et signature)

**La chimiothérapie intra-artérielle hépatique chez des patients ayant un cancer colorectal avec métastases hépatiques non résécables:
une étude multicentrique rétrospective**

RESUME

Introduction : La chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH) est un traitement pour les métastases hépatiques (MH) de cancer colorectal (CCR) utilisée en France dans quelques centres-experts. Notre objectif a été d'évaluer la faisabilité, l'efficacité et la tolérance dans une étude rétrospective multicentrique dans 4 centres ayant développé cette technique depuis 5 ans.

Matériel : Les données cliniques, biologiques et radiologiques des patients traités dans 4 centres oncologiques par CIAH pour des MH non résécables de CCR entre octobre 2011 et janvier 2016 ont été rétrospectivement recueillies. Les toxicités ont été évaluées selon la classification NCI-CTCAE V4.0. Les réponses tumorales ont été évaluées selon les critères RECIST. Les données de survie ont été estimées selon la méthode de Kaplan-Meier.

Résultats : 61 patients ayant des MH non résécables de CCR ont été inclus, la moyenne d'âge a été de 58 ans (de 30 à 81 ans). Ils ont été respectivement traités en 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} ligne et au-delà dans 4.9%, 50.8% et 44.3% des cas. L'oxaliplatine a été administrée par voie intra-artérielle avec une moyenne de 6 cycles (de 1 à 18), en association avec du LV5FU seul dans 43.3% des cas, associée à une autre chimiothérapie IV ou un anticorps monoclonal dans 56.7% des cas.

Les toxicités cliniques de grade 3-4 ont concerné 16% des patients avec 9.8% de neurotoxicité. Les toxicités biologiques de grade 3-4 ont concerné 24.6% des patients avec 22.2% de neutropénie. Les complications liées au cathéter ont été observées chez 31.1% des patients. Les taux de réponse tumorale et de contrôle de la maladie ont respectivement été de 21.3% et 70.5%. Les médianes de survie sans progression (SSP) hépatique, SSP et survie globale (SG) ont respectivement été de 9.0, 6.0 et 13.8 mois. La résection secondaire R0 a été possible chez 10 patients (16.4%) leur permettant ainsi une survie à 2 ans de 80%.

Conclusion : Ces résultats provenant de 4 centres ayant récemment développé la CIAH montrent qu'il s'agit d'un traitement réalisable avec une tolérance acceptable. Ils confirment l'intérêt de la CIAH chez des patients multi-traités.

MOTS-CLES

Chimiothérapie intra-artérielle hépatique – Oxaliplatine – Cancer colorectal – Métastases hépatiques