



HAL
open science

Les traitements intra-artériels hépatiques multi-lignes chez des patients ayant des métastases hépatiques non opérables de cancer colorectal : expérience d'un CHU

Guillaume Velut

► To cite this version:

Guillaume Velut. Les traitements intra-artériels hépatiques multi-lignes chez des patients ayant des métastases hépatiques non opérables de cancer colorectal : expérience d'un CHU. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01779079

HAL Id: dumas-01779079

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01779079>

Submitted on 26 Apr 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 155

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Les traitements intra-artériels hépatiques multi-lignes chez des
patients ayant des métastases hépatiques non opérables
de cancer colorectal : expérience d'un CHU

Présentée et soutenue publiquement
le 27 septembre 2017

Par

Guillaume VELUT

Né le 4 septembre 1988 à Meudon (92)

Dirigée par M. Le Docteur Simon Pernot, PH

Jury :

M. Le Professeur Julien Taieb, PU-PH Président

M. Le Professeur Thierry De Baere, PU-PH

M. Le Professeur Romain Coriat, PU-PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	2
LISTE DES ABREVIATIONS.....	3
RESUME.....	4
INTRODUCTION.....	5
I Généralités	5
I.1 Epidémiologie des métastases hépatiques de cancer colorectal.....	5
I.2 Traitements standards des CCR métastatiques.....	5
II Traitements intra-artériels hépatiques	6
II.1 Rationnel des traitements intra-artériels hépatiques	6
II.2 Chimiothérapie intra-artérielle hépatique	8
II.2.1 La Chimiothérapie intra-artérielle hépatique au temps du 5-FU.....	8
II.2.2 Le développement moderne de la Chimiothérapie intra-artérielle hépatique	10
II.2.3 Cathéter intra-artériel hépatique: des avancées techniques récentes.....	13
II.3 DEBIRI	14
II.3.1 Le développement de la Chimio-embolisation dans les cancer colorectaux métastatiques.....	14
II.3.2 DEBIRI en 1 ^{ère} /2 ^{ème} ligne	15
II.3.3 DEBIRI chez les patients chimio-réfractaires	16
III Problématique et objectifs de l'étude.....	17
MATERIELS ET METHODES.....	19
I Patients	19
II Procédures	20
II.1 Chimiothérapie intra-artérielle hépatique	20
II.2 DEBIRI	21
III Tolérance	22
IV Intervention/observation	23
V Méthodes statistiques et considérations éthiques	25
V.1 Type d'étude.....	25
V.2 Statistiques.....	26
RESULTATS.....	27

I Patients et caractéristiques du cancer	27
II Traitements reçus et traitements antérieurs	28
III Efficacité et tolérance	30
III.1 Efficacité.....	30
III.2 Tolérance	33
IV Etude de sous-groupe en fonction de la séquence thérapeutique	35
DISCUSSION.....	38
I Résultat principal et implication majeure	40
II Comparaison/Critique de la littérature.....	40
II.1 Population générale.....	40
II.2 Analyse de sous-groupe	43
III Forces et faiblesses de l'étude	45
CONCLUSION.....	44
REFERENCES.....	45
ANNEXE 1.....	49
ANNEXE 2.....	50

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse, Simon Pernot, qui m'a soutenu pendant cette année d'écriture, et sans qui, sans son aide indispensable et sa disponibilité, cette thèse ne serait pas ce qu'elle est aujourd'hui.

A Julien Taieb, qui m'a fait l'honneur d'être le président de mon jury de thèse et qui restera un modèle de médecin par sa disponibilité et son humanité.

A Messieurs Thierry De Baere et Romain Coriat, qui m'ont fait l'honneur d'accepter de juger mon travail et pour l'intérêt qu'ils y ont porté.

A tous les médecins des services dans lesquels j'ai travaillé, pour leur enseignement et leur exemple, du 9-3 à Pompidou en passant par gare du Nord, ils ont contribué à faire le médecin que je suis aujourd'hui.

A mes co-internes bien sûr,

A mes amis de fac, avec qui j'ai partagé ces longues années de médecine, entre la BU, les stages d'externat et bien sûr les bars et les soirées... Ces années resteront merveilleuses dans mon souvenir. A mes sous-colleurs de cette terrible année qu'est la D4...

A mes amis de toujours (ou presque), qui savaient même avant moi la spécialité que j'exercerai !

A mes parents pour leur soutien permanent, leurs encouragements, et la confiance qu'ils m'ont toujours prodiguée et qui me voyaient déjà avec un stéthoscope autour du coup dans le couffin !

A Jeanne, Aude et Bertrand, mes frère et sœurs, à Julien, merci pour votre soutien indéfectible.

A mes neveux, Louis et Raphaël.

A mes beaux-parents ainsi que mes beaux-frères, pour leur soutien du dimanche soir !

Enfin, à celle qui est dans ma vie depuis bientôt 6 ans, qui m'a toujours soutenu tout au long de cette thèse, dans mes études comme dans ma vie, avec qui je suis allé au bout du monde, qui me rend heureux tous les jours et qui me donne confiance en l'avenir.

LISTE DES ABREVIATIONS

CCR : Cancer Colo-Rectal

CIAH : Chimiothérapie Intra-Artérielle Hépatique

DEBIRI : chimio-embolisation hépatique par micro-billes chargées à l'irinotecan

FOLFIRI : Association de 5-FU et d'irinotecan

FOLFOX : Association de 5-FU et d'oxaliplatine

FUDR : 5-Fluoro-2'-Deoxyuridine

IAH : Intra-Artériel Hépatique

IV : Intraveineux

LV : Leucovorine

MH : Métastase Hépatique

MMC : Mitomycine C

Ox : Oxaliplatine

5-FU : 5-FluoroUracile

RESUME

Introduction : Les Cancers Colo-Rectaux (CCR) se compliquent de Métastases Hépatiques (MH) limitées ou prédominantes dans 50% des cas. L'efficacité de la Chimiothérapie Intra-Artérielle Hépatique (CIAH) et de la chimio-embolisation hépatique par micro-billes chargées à l'irinotecan (DEBIRI) a été montrée notamment en situation palliative. Aucune étude n'a évalué la faisabilité des différents traitements Intra-Artériels Hépatiques (IAH) de manière successive. L'objectif de l'étude est donc d'étudier la tolérance et l'efficacité de l'administration séquentielle de plusieurs traitements IAH.

Matériels et méthodes : Les données d'efficacité et de tolérance de tous les patients (pts) ayant des MH non résécables de CCR et ayant reçu au moins 2 lignes de traitements IAH entre mars 2010 et juin 2016 dans notre hôpital ont été recueillies et analysées rétrospectivement. L'objectif principal de l'étude était la survie sans progression hépatique médiane.

Résultats : Quarante et un patients étaient sélectionnés, ayant reçu en moyenne 3,9 lignes de chimio antérieurs (dont 68% >3). La moitié avait une atteinte extra-hépatique. Cinquante neuf pourcent avaient reçu de l'oxaliplatine, 37% du DEBIRI, 5% du 5-Fluoro-uracile (5-FU) et 5% de la mitomycine C (MMC) en première ligne de traitement IAH. La deuxième ligne de CIAH était de l'oxaliplatine chez 14 pts, du 5-FU chez 15 pts, de la MMC chez 6 pts. Sept pts avaient reçu du DEBIRI après un premier traitement IAH. Ces traitements IAH étaient associés à une chimiothérapie systémique concomitante dans 93% des cas. Les effets secondaires étaient pour la plupart limités. La survie sans progression hépatique était de 7,8 mois, la survie globale de 17,8 mois et le taux de réponse de 32% (IC95% [17-46]). Les patients traités par DEBIRI après CIAH ou par CIAH après DEBIRI avaient une survie sans progression hépatique médiane respectivement de 9 mois et 4,4 mois.

Conclusion : Les traitements IAH multi-lignes en utilisation séquentielle, après échec d'une chimiothérapie systémique première, sont faisables, efficaces et présentent une toxicité limitée.

INTRODUCTION

I Généralités

I.1 Epidémiologie des métastases hépatiques de cancer colorectal

En France, le Cancer Colo-Rectal (CCR) est le 3^{ème} cancer le plus fréquent (20% de tous les cancers) après celui de la prostate et du sein (1). Le nombre de nouveaux cas estimés en France en 2012 était de 42 000 avec 65% de localisation colique. Il représentait la 2^{ème} cause de mortalité par cancer avec 17 000 décès. Tous stades confondus, la survie à 5 ans du cancer du côlon est d'environ 60% (2). Les métastases hépatiques (MH) sont observées dans 40 à 60 % des cas (synchrones dans 25 % des cas), et seulement 15% d'entre elles environ sont résecables au diagnostic, avec une survie à 5 ans de 51,2% (IC95% [43,6-58,3]) (3). Dans les autres cas, les métastases ne sont pas résecables aboutissant à une prise en charge palliative à base de chimiothérapie avec une survie à 5 ans inférieure à 15%, bien que dans certains cas une chimiothérapie d'induction, en entraînant une réponse tumorale, permette de réaliser une résection secondaire (4,5). Les métastases hépatiques sont la cause la plus fréquente de décès dans le CCR.

I.2 Traitements standards des CCR métastatiques

Actuellement le seul traitement ayant montré un bénéfice en terme de survie et de qualité de vie est l'association d'une chimiothérapie (à base principalement de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan) avec des thérapies ciblées de type anti VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ou anti EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) (6). Avec l'utilisation des thérapies ciblées, la survie globale médiane est estimée à environ 2 ans, allant

jusqu'à près de 3 ans chez les patients présentant une tumeur RAS sauvage dans des études récentes (7). Depuis quelques années, d'autres traitements systémiques ont été développés pour les patients chimio-réfractaires, tels que le régorafenib (8) ou le TAS 102 (9), mais l'efficacité reste modeste, avec une survie globale médiane de 7 mois.

Chez les patients présentant des métastases hépatiques exclusives, la survie médiane avec les protocoles "standards" ou "intensifiés" de chimiothérapie varie entre 19,2 et 24,9 mois (10–15). Chez ces patients, il existe un espoir de résecabilité secondaire, en cas de réponse tumorale importante. Il a été montré que cette résecabilité secondaire augmentait la survie des patients, et devait être réévaluée à chaque ligne thérapeutique, y compris chez des patients prétraités par plusieurs lignes de chimiothérapie (16).

Les tri-chimiothérapies et les biothérapies ont permis ces dernières années une amélioration de la survie des patients, avec des taux de réponse importants chez les patients ayant des métastases hépatiques. Cependant, les taux de résecabilité secondaire restent modestes. Au delà de la première ligne de traitement, la résection secondaire est exceptionnelle. Pour tenter d'optimiser la prise en charge, et notamment chez des patients ayant des métastases hépatiques exclusives ou prédominantes, de nombreux traitements locaux ont été développés : la Chimiothérapie Intra-Artérielle Hépatique (CIAH), la chimio-embolisation artérielle hépatique et la radiothérapie interne sélective (radio-embolisation).

II Traitements intra-artériels hépatiques

II.1 Rationnel des traitements intra-artériels hépatiques

Le rationnel des traitements Intra-Artériels Hépatiques (IAH) repose sur l'anatomie vasculaire particulière du foie qui permet d'effectuer des traitements locaux via son artère principale ou via ses branches. L'artère hépatique assure 25 % du flux sanguin et 50 % de l'oxygénation du foie, la veine porte quand à elle assure 75 % du flux sanguin et 50 % également de l'oxygénation. Les tumeurs primitives ou secondaires étant principalement vascularisées par l'artère hépatique et le reste du parenchyme par la veine porte, le traitement des tumeurs, en

utilisant la voie artérielle, permet donc d'administrer, dans des conditions de sécurité satisfaisantes, l'agent

thérapeutique de façon beaucoup plus sélective et avec des concentrations plus importantes au sein de la tumeur (jusqu'à x 10 pour le 5-FluoroUracile (5FU), x 300 pour le 5-fluoro-2'-deoxyuridine (FUDR), x 5 pour l'oxaliplatine et x 6 à 8 pour la mitomycine C (MMC)) (17), en épargnant le tissu hépatique sain.

De plus, les drogues injectées ne subissent pas l'effet de premier passage hépatique, rendant ainsi possible l'administration de fortes concentrations de chimiothérapie avec un risque restreint de passage systémique.

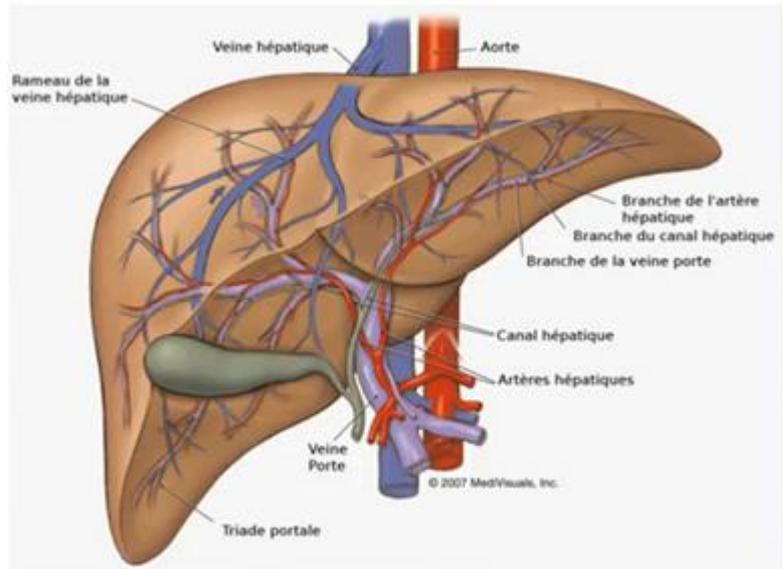


Figure 1 : vascularisation hépatique

Produit idéal :

Extraction hépatique élevée
+
Forte clairance hépatique



Augmentation de l'exposition
Diminution de la toxicité générale



Augmentation de l'Index thérapeutique

	Exposition IAH vs IV
Pyrimidines fluorées (5-FU, FUDR)	x 10 à 300
Mitomycine C	x 6 à 8
Cisplatine	x 4 à 7
Oxaliplatine	x 5

Figure 2 : rationnel des traitements IAH d'après Bouchahda et al. (17)

II.2 Chimiothérapie intra-artérielle hépatique

L'efficacité de la CIAH a été très largement étudiée chez des patients prétraités par chimiothérapie systémique dans de nombreuses séries, avec différentes chimiothérapies telles que les fluoropyrimidines (FUDR, 5-FU) (18), la mitomycine C (19–21), ou l'oxalipatine. Elle permettrait d'obtenir des taux de réponse, de survie sans progression et globale particulièrement intéressants. De plus, même dans la situation de patients lourdement prétraités, les traitements IAH ont montré qu'ils pouvaient parfois induire des réponses permettant une résection secondaire (16) ou une ablation percutanée.

II.2.1 La Chimiothérapie intra-artérielle hépatique au temps du 5-FU

Au début de la CIAH, Rougier et al. ont apporté la preuve de concept de l'utilisation de la CIAH pour le traitement des métastases hépatiques. Dans une étude ayant randomisé 163 patients randomisés entre du FUDR IAH (81 patients) et un groupe contrôle (dont le traitement dépendait du choix de l'investigateur), le taux de réponse était de 49 % dans le groupe IAH, contre 13 % dans le groupe contrôle. La survie médiane était de 15 mois dans le groupe IAH contre 11 mois dans le groupe contrôle ($p = 0,02$) avec 7 % de survie à 5 ans dans le groupe IAH. Cependant, le traitement IAH par FUDR était à l'origine d'une toxicité non négligeable, puisque dans cette étude, les effets hépatotoxiques étaient retrouvés chez 58 % des patients (34 % d'hépatite, 23 % de sclérose biliaire), et le taux de cholangite sclérosante à 1 an était de 25 % (22).

Plusieurs autres études randomisées ont ensuite testé les fluoropyrimidines par voie IAH et ont été regroupées dans une méta-analyse publiée en 2009. Dix études ont été retenues, comparant pour la plupart du FUDR IAH à du FUDR Intraveineux (IV) dans 3 essais, ou à du 5-FU IV dans 7 autres essais (18). Les taux de réponse tumorale étaient clairement en faveur du traitement IAH : 42,9 % versus 18,4 % dans le traitement IV (RR=2,26 [1,8- 2,84], $p < 0,0001$). Il n'y avait en revanche pas de différence significative de survie globale. Celle-ci atteignait 15,9 mois dans le groupe IAH, contre 12,4 mois dans le groupe IV ($p = 0,24$, HR = 0,9 [0,76-1,07]). Cependant, un cross-over était autorisé dans 4 études sur 10, ne permettant pas une analyse fiable de la survie globale dans cette méta-analyse.

Tableau 1 : Principales études utilisant un traitement par fluoropyrimidine en IAH d'après Mocellin et al. (18)

Auteur (année)	Traitement	Pts	Pts traités (%)	Cross-over	Nombre de pts avec une atteinte hépatique >25% (%)	Taux de réponse tumorale (%)	Survie globale médiane (mois)
Chang (1987)	IAH : FUDR	32	66	Non	81	62	17
	CT : FUDR	32	92		81	17	12
Kemeny (1987)	IAH : FUDR	48	94	Oui	50	53	17
	CT : FUDR	51	94		65	21	12
Hohn (1989)	IAH : FUDR	67	75	Oui	46	42	16.5
	CT : FUDR	76	86		41	9	15.8
Martin (1990)	IAH : FUDR	36	79	Non	72	48	12.6
	CT : 5-FU	33	83		79	21	10.5
Wagman (1990)	IAH : FUDR	31	100	Oui	100	55	13.8
	CT : 5-FU	10	100		100	20	11.6
Rougier (1992)	IAH : FUDR	81	87	Non	41	41	15
	CT : 5-FU	82	50		44	9	11
Allen-Mersh (1994)	IAH : FUDR	51	96	Non	27	Non reporté	13.5
	CT : 5-FU	49	20		22		7.5
Lorenz (2000)	IAH : FUDR	54	69	Oui	69	43	12.7
	HAI : 5-FU	57	70		65	45	18.7
	CT : 5-FU	57	91		67	27	17.6
Kerr (2003)	IAH : 5-FU	145	66	Non	50	22	14.7
	CT : 5-FU	145	87		50	19	14.8
Kemeny (2006)	IAH : FUDR	68	87	Non	71	47	24.4
	CT : 5-FU	67	87		70	24	20

Abréviations : IAH : Intra-artériel hépatique ; CT : Chimiothérapie systémique ; FUDR : 5-fluoro-2'-deoxyuridine ; 5-FU : 5-FluoroUracile ; Pts : patient ;

II.2.2 Le développement moderne de la Chimiothérapie intra-artérielle hépatique

Depuis une dizaine d'année, la CIAH connaît un regain d'intérêt grâce au développement de stratégies combinées avec de nouvelles chimiothérapies systémiques plus efficaces et/ou utilisés par voie IAH.

II.2.2.a. CIAH en 1^{ère} ligne

En 2009, une étude de phase I étudiait une chimiothérapie IAH type FUDR associée à une chimiothérapie systémique à base d'oxaliplatine et d'irinotécan en première ligne de traitement chez 49 patients initialement non résecables. Elle montrait un taux de réponse objective de 90% et un taux de résection hépatique secondaire de 47% (23), une survie globale médiane de 50,8 et 35 mois respectivement pour les patients naïfs de tout traitement et les patients déjà traités (39,8 mois en global). De même, l'étude de phase II CHOICE a étudié chez 35 patients avec des métastases hépatiques non résecables d'un CCR (Kras sauvage), naïfs de toute chimiothérapie, l'association d'oxaliplatine IAH (100 mg/m²) avec du LV5FU2 et du cetuximab IV (250 mg/m² hebdomadaire ou 500 mg/m² de façon bimensuelle). Le taux de réponse tumorale était de 87% dans la population en intention de traiter et la médiane de survie sans progression rapportée était de 29 mois (survie globale médiane non atteinte) dans la population avec une tumeur K-ras sauvage (24). Deux autres études chinoises prospectives étudiaient en première ligne la CIAH : la première testait une association d'oxaliplatine, d'irinotécan et de 5-FU en IAH associé à une chimiothérapie systémique par LV5FU2 chez 31 patients. Le taux de réponse était de 61,3%, les médianes de survie globale et sans progression étaient de 24,8 et 10,1 mois (25). La deuxième étude rapportait chez 27 patients traités par oxaliplatine et 5-FU IAH associé à une chimiothérapie systémique par LV5FU2 un taux de réponse de 63%, une médiane de survie globale et sans progression de 24 et 11 mois (26).

La CIAH a également été testée en deuxième ligne de traitement avec notamment une étude prospective incluant 28 patients présentant des métastases exclusivement hépatiques, n'ayant jamais reçu de l'oxaliplatine et traités par de l'oxaliplatine IAH et du LV5FU2 systémique. Le

taux de réponse était de 64%, les médianes de survie globale et sans progression étaient de 27 mois et 27 mois respectivement (27).

II.2.2.b. Développement de la CIAH chez les patients chimio-réfractaires

La CIAH a été testée dans 2 études chez des patients réfractaires à la chimiothérapie systémique :

- La première, publiée par Boige et al. en 2008 (28), est une étude rétrospective incluant 44 patients, et montrait chez une population de patients déjà prétraités pour un CCR avec métastases hépatiques exclusives une efficacité importante d'un traitement par oxaliplatine IAH associé à du LV5FU2 systémique (64% des patients avaient reçus de l'oxaliplatine et de l'irinotecan, aucun n'avait reçu de thérapie ciblée, médiane de 2 traitements antérieurs). Elle montrait un taux de réponse objectif à 62%, un taux de contrôle de la maladie à 87%, une survie globale médiane de 16 mois, une survie sans progression globale médiane de 7 mois et une survie sans progression hépatique médiane de 11,5 mois.

- La deuxième étude, OPTILIV-07 (16), étude de phase II prospective, chez des patients avec des métastases hépatiques d'un CCR K-ras sauvage déjà prétraités, associait une chimiothérapie IAH par oxaliplatine, irinotecan et 5-FU à du cetuximab IV. Soixante quatre patients étaient inclus. Le taux de réponse objective était de 45% (IC95% [31-59]) et le taux de contrôle de la maladie de 83%. Le taux de résection hépatique secondaire, chez des patients souvent lourdement prétraités, était de 33,3%. La survie sans progression médiane était de 9,1 mois, et la survie globale de 28,6 mois.

Tableau 2 : études principales pour la CIAH avec d'autres chimiothérapies (IAH et/ou IV) que le FUDR/5-FU

	Kemeny et al. (2009) (23)	Etude CHOICE (2012) (24)	Chen et al. (2012) (25)	Guan et al. (2012) (26)	Ducreux et al. (2005) (27)	Boige et al. (2008) (28)	Etude OPTILIV-07 (2016) (16)
Type d'étude	Phase I	Phase II	Prospective	Prospective	Prospective	Phase II	Phase II
Ligne de traitement	1	1	1	1	2	≥ 2	≥ 2
CIAH	FUDR	Ox	Ox + Irinotecan + 5FU	Ox + 5FU	Ox	Ox	Ox + irinotécan + 5-FU
Chimiothérapie IV associée	Ox + irinotecan	LV5FU2 + cetuximab	LV5FU2	LV5FU2	LV5FU2	LV5FU2	cetuximab
Nombre de patients	49	35	31	27	28	44	64
Taux de réponse (%)	90	87	61,3	63	64	62	45
SG (mois)	39,8	Non atteinte	24,8	24	27	16	28,6
SSP (mois)		29	10,1	11	27	7	9,1

Abréviations : IV : Intraveineux ; CIAH : Chimiothérapie Intra-Artérielle Hépatique ; 5-FU : 5-Fluoro-Uracile ; Ox : Oxaliplatine ; LV : Leucovorine ; SG : Survie globale médiane ; SSP : Survie sans progression globale médiane ;

Dans toutes ces situations, l'utilisation concomitante d'une chimiothérapie systémique associée ou non à un traitement ciblé a été suggérée par quelques études pour limiter l'apparition de métastases extra hépatiques pouvant grever la survie globale (29).

Actuellement, la CIAH, habituellement à base d'oxaliplatine en situation palliative, est proposée par le thésaurus de cancérologie digestive dans les situations suivantes :

- Métastases à la limite de la résecabilité : CIAH par oxaliplatine associée à du LV5FU2 par voie IV (*recommandation : grade C*) si métastases uniquement hépatiques et dans les centres expérimentés (27).
- Métastases hépatiques « jamais » résécables, si exclusives : CIAH par 5-FU (*recommandation : grade B*) ou par oxaliplatine (*recommandation : grade C*), dans un centre expert.
- En cas de progression sous chimiothérapie systémique : chimiothérapie intra-artérielle hépatique par oxaliplatine IAH et par LV5FU2 IV (*recommandation : grade C*) dans les centres expérimentés.

II.2.3 Cathéter intra-artériel hépatique: des avancées techniques récentes

Alors que jusqu'à très récemment, l'implantation du cathéter intra-artériel par voie chirurgicale (canulation de l'artère gastro-duodénale par laparotomie) était la règle, l'implantation par voie percutanée d'un cathéter sous contrôle radiologique est actuellement utilisée préférentiellement car elle fournit des résultats équivalents voire supérieurs à la technique chirurgicale.

En pratique, 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 les reflux de chimiothérapie dans le tractus digestif. Son extrémité proximale tunnélisée est connectée à une chambre implantable placée sur la crête iliaque 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 intra-hépatique ne permet pas une bonne distribution de la chimiothérapie. Pour ces raisons, le radiologue interventionnel, en plaçant le cathéter, peut être amené à procéder à l'embolisation de pédicules artériels (artère gastroduodénale, gastrique droite, falciforme...), afin de produire une redistribution sélective du flux sanguin vers les territoires hépatiques cibles.

L'implantation et la surveillance du cathéter IAH par voie endovasculaire permettent une utilisation prolongée de celui-ci avec une dose intensité satisfaisante.

En effet, le taux de succès technique de l'implantation du cathéter intra-artériel par voie endovasculaire est situé entre 92 et 100% (30), les taux de perméabilité à 6, 12 et 24 mois sont respectivement de 91%, 81%, et 58% (31). En comparaison avec l'implantation chirurgicale, l'implantation par voie endovasculaire apporte un temps d'utilisation du cathéter supérieur (19 vs 14 mois, $p=0,01$), avec un taux de cathéter fonctionnel à 1 an de 77% vs 50% ($p= 0,01$), un taux de fonctionnement initial identique (nombres de cures avant 1^{ère} dysfonction : 4,80 vs. 4,82 cures) mais un fonctionnement secondaire supérieur (9,18 vs 5,95 cures, $p = 0,004$) en rapport avec une possibilité de ré-intervention facile d'accès (30,32). Le taux d'arrêt de la CIAH en rapport avec une dysfonction du cathéter était de 21% pour l'implantation par voie percutanée contre 34% par voie chirurgicale (33).

Par ailleurs, l'expérience acquise avec l'utilisation des cathéters intra-artériels a permis de standardiser les pratiques. Ainsi, les dysfonctions de cathéter nécessitant une ré-intervention étaient dans 30% des cas une perfusion extra hépatique et dans 3 à 10% des cas une migration de cathéter ou une occlusion de l'artère hépatique (34).

II.3 DEBIRI

II.3.1 Le développement de la Chimio-embolisation dans les cancer colorectaux métastatiques

L'utilisation de la chimio-embolisation dans le cancer colorectal métastatique a été rapportée depuis plusieurs dizaines d'années sans réel succès, du fait d'une hétérogénéité majeure des

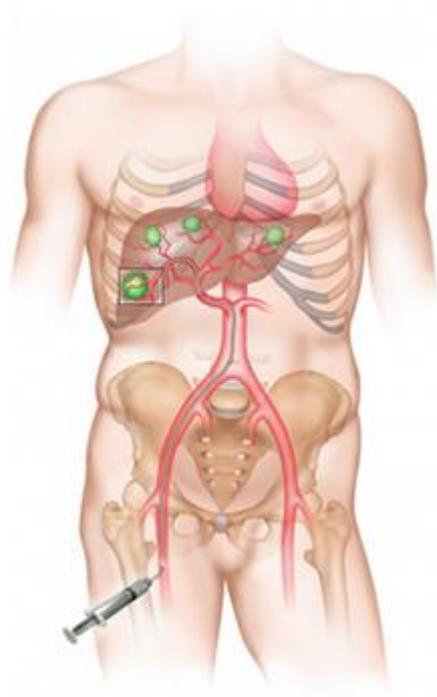


Figure 3 : technique d'abord vasculaire

études, des populations étudiées, et des techniques utilisés (agents de chimiothérapie et/ou d'embolisation). Elle a cependant connu un renouveau avec le développement de billes chargées à l'irinotecan (DEBIRI : chimio-embolisation hépatique par micro-billes chargées à l'irinotecan). Grâce à un calibre standardisé, et de pharmacodynamie et pharmacocinétique maîtrisées, elle permet une utilisation plus sûre de ce traitement, et surtout une meilleure reproductibilité des résultats (35,36). En utilisant des modèles animaux, l'utilisation du DEBIRI permettait l'augmentation de la concentration en irinotecan, et de son métabolite actif, le SN38, comparée à une chimiothérapie systémique ou IAH. En effet, on obtenait une concentration de 2,7, 18,3 et 174,4 ng d'irinotecan par 200 mg de tissu 24 heures après injection par voie intraveineuse, par voie IAH ou par DEBIRI respectivement (37). La stagnation des billes chargées avec l'irinotecan pourrait expliquer ces fortes concentrations obtenues avec le DEBIRI.

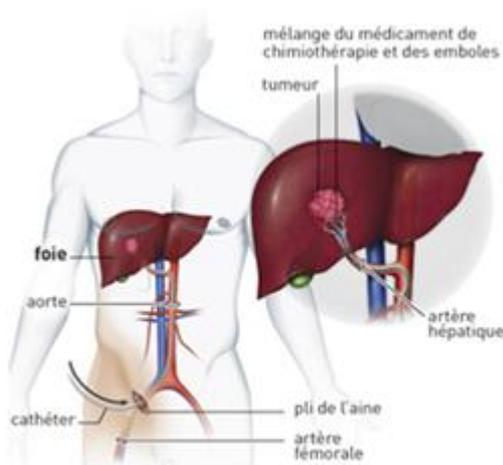


Figure 4 : vascularisation hépatique

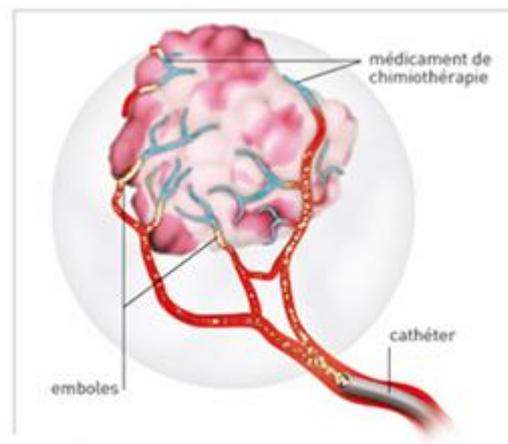


Figure 5 : vascularisation de la tumeur

Ce traitement a été testé en première ligne, 2^{ème} ligne ainsi qu'en ligne ultérieure de traitement.

II.3.2 DEBIRI en 1^{ère}/2^{ème} ligne

Une étude récente de phase II comparait de manière prospective un traitement par FOLFOX à un traitement par FOLFOX + DEBIRI (associé ou non à du bevacizumab au choix de

l'investigateur dans les deux bras) en première ligne de traitement chez des patients avec un CCR avec métastases hépatiques prédominantes et non résécables. Soixante-dix patients étaient inclus. Le meilleur taux de réponse objective était significativement plus élevé chez les patients traités par FOLFOX + DEBIRI avec les critères RECIST modifiés mais la méthodologie et la discordance des résultats rapportés ne permettent pas de conclure clairement pour l'efficacité de ce schéma (38).

Une étude prospective chez des patients en 2^{ème} ligne de traitement étudiait un traitement par DEBIRI associé à du 5-FU systémique ou oral. Cinquante cinq patients ont été inclus. Le taux de réponse à 3 mois était de 65%, avec 12% de réponse complète. La survie médiane sans progression était de 11 mois (15 mois de survie sans progression hépatique), et la survie médiane globale de 19 mois (39). De même Fiorentini et al. (40) étudiaient de manière prospective 40 patients en 2^{ème} ligne de traitement pour un CCR avec métastases hépatiques non résécables traités par 2 cycles de DEBIRI suivis par 12 cycles de cetuximab hebdomadaire (indépendamment du statut K-ras). Le taux de réponse objective était de 50%, la survie sans progression de 9,8 mois et la survie globale de 20,4 mois.

II.3.3 DEBIRI chez les patients chimio-réfractaires

Une étude de phase III (41) avait utilisé du DEBIRI en 3^{ème} ou 4^{ème} ligne de traitement (36% des patients avaient reçu du FOLFIRI et 58% du FOLFOX) chez 37 patients avec un CCR avec métastases hépatiques exclusives non résécables et montrait une amélioration significative du taux de réponse objective (68,6%), du taux de contrôle de la maladie (80%), de la survie globale (médiane : 22 mois) et des survies sans progression et sans progression hépatique (médiane : 7 mois) comparé à un traitement par FOLFIRI systémique. Cependant, la notion de chimio-réfractaire dans cette étude peut être discutée, puisque près de la moitié des patients n'avaient jamais reçu d'oxaliplatine IV, les deux tiers des patients n'avaient jamais été exposés à l'irinotecan IV, et une minorité avaient reçu une thérapie ciblée.

Actuellement le thésaurus national de cancérologie digestive retient le DEBIRI comme option thérapeutique chez des patients chimio-réfractaires systémiques en cas de métastases hépatiques exclusives.

Tableau 3 : synthèse des études prospectives sur le DEBIRI

	Martin et al. (2015) (38)	Martin et al. (2011) (39)	Fiorentini et al. (2015) (40)	Fiorentini et al. (2012) (41)
Type d'étude	Phase II	prospective	prospective	Phase III
Ligne de traitement	1	2	2	> 2
Produit IAH	DEBIRI 100 mg par mois	DEBIRI 100 mg par mois	DEBIRI 200 mg par mois	DEBIRI 200 mg par mois
Chimiothérapie IV associées	FOLFOX +/- bevacizumab	5-FU IV ou oral	cetuximab	0
Nombre de patients	30	55	40	37
Taux de réponse (%)	78	65	50	68,6
SG (mois)		19	20,4	22
SSP (mois)	15,3	11	9,8	7

Abréviations : IV : Intraveineux ; IAH : Intra-Artérielle Hépatique ; 5-FU : 5-Fluoro-Uracile ; SG : Survie globale médiane ; SSP : Survie sans progression globale médiane ;

III Problématique et objectifs de l'étude

Actuellement, avec le développement des chimiothérapies systémiques et des traitements ciblés, l'espérance de vie des patients atteints d'un CCR avec métastases hépatiques s'allonge. Les masses tumorales sont plus faibles, l'état général est meilleur, permettant l'utilisation d'un plus grand nombre de lignes thérapeutiques et de modalités de traitement. L'expérience vis à vis des traitements IAH s'accumule permettant une utilisation sécurisée et prolongée avec un profil de tolérance acceptable. En particulier, l'implantation d'un cathéter IAH par voie percutanée en radiologie interventionnelle permet une utilisation prolongée de celui-ci notamment grâce à des ré-interventions simples (32). Alors que la CIAH était auparavant le plus souvent arrêtée pour dysfonctionnement du cathéter, elle l'est désormais plus souvent en raison d'une toxicité limitante ou d'une progression de la maladie, avec un cathéter restant

fonctionnel et une vascularisation artérielle hépatique préservée (30–33). Ainsi, en pratique clinique, un nombre grandissant de patients restent en bon état général et avec une maladie hépatique prédominante après échec d'une première ligne de traitement IAH, en gardant une anatomie vasculaire et des dispositifs intra-artériels fonctionnels. Chez ces patients, se pose la question de l'administration d'un autre type de traitement IAH. En effet, l'échec d'un traitement IAH ne signifie pas forcément l'échec de la voie d'abord IAH, et, comme nous le faisons par voie systémique, l'administration successive de plusieurs lignes de traitements IAH pourrait être une option thérapeutique efficace.

A notre connaissance, aucune étude n'a évalué la faisabilité et l'efficacité des différents traitements IAH utilisés de manière successive. Nous allons étudier ici les données d'efficacité et de tolérance chez les patients avec des métastases hépatiques non résécables de CCR traités par plusieurs lignes successives de CIAH ou par CIAH et chimio-embolisation type DEBIRI. L'objectif de l'étude sera donc d'étudier la faisabilité de l'administration séquentielle de plusieurs traitements IAH, son efficacité et sa tolérance.

MATERIELS ET METHODES

I Patients

Dans le cadre d'une étude rétrospective monocentrique, nous avons sélectionné, par une revue systématique, les patients ayant reçu un traitement IAH sur les critères d'inclusion suivants :

- Age supérieur ou égal à 18 ans,
- Diagnostic de cancer colorectal avec métastases hépatiques non résécables (preuve histologique, métastases hépatiques considérées comme non résécables après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire avec un chirurgien expérimenté dans la chirurgie hépato-biliaire).
- Avoir reçu au moins 2 lignes de traitements IAH. Une ligne de traitement IAH étant définie par l'administration d'au moins un cycle de chimiothérapie administrée par voie IAH ou un cycle de DEBIRI.

Nous avons recueilli les données suivantes :

- Age du patient au diagnostic
- Etat général du patient (Performans Status)
- Chirurgie du primitif ou non
- Statut N-ras, K-ras et BRAF des tumeurs
- Présence de métastases hépatiques synchrones ou métachrones
- Caractéristiques des métastases hépatiques (nombre dans le foie droit et/ou gauche, métastases innombrables)
- Présence de métastases extra hépatiques avec leurs localisations.
- Statut évolutif lors du début du traitement intra artériel selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) version 1.1.
- Nombre de traitements antérieurs reçus avec toutes les molécules utilisées

- Traitements locaux antérieurs (chirurgie, radiofréquence, CIAH (si oui quelle molécule), DEBIRI, radio-embolisation)
- Nombre de lignes de traitement reçus

II Procédures

II.1 Chimiothérapie intra-artérielle hépatique

La CIAH était administrée et monitorée selon les procédures standards de notre centre : lors du traitement, le Port A Cath (PAC) IAH est ponctionné avec une aiguille de Huber de façon stérile après une désinfection en 3 temps. La bonne perméabilité du PAC IAH est évaluée à l'aide de l'injection de sérum physiologique et sans faire de reflux. Le traitement est administré de façon continue à l'aide d'un pousse- seringue. Les seringues de chimiothérapie sont changées de façon stérile en maintenant en permanence une pression positive pour éviter tout reflux. À la fin du traitement, l'ablation de l'aiguille est effectuée par un médecin toujours de façon stérile et en maintenant une pression positive dans le PAC IAH grâce à la perfusion de sérum physiologique jusqu'à l'ablation de l'aiguille de Huber. L'administration peut se faire lors d'une hospitalisation de jour. Par ailleurs, la perméabilité du cathéter et de l'artère hépatique, son positionnement et l'absence de perfusion extra-hépatique sont contrôlés par une opacification sous contrôle scopique en radiologie interventionnelle par le cathéter au minimum 2 fois par mois pour vérifier son bon positionnement et l'absence de collatéralité nécessitant une embolisation.

La chimiothérapie IAH était habituellement associée à une chimiothérapie systémique administrée tous les 14 jours selon la décision prise en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Les protocoles de chimiothérapie IAH qui ont été utilisés sont les suivants :

Tableau 4 : protocoles de CIAH

	Oxaliplatine IAH	5-FU IAH	Mitomycine IAH
Dose	85 mg/m ²	600 mg/m ² ou 1200 mg/m ² ou 2000 mg/m ²	7 mg/m ²
Durée	2h	3h ou 4h	1h
Prémédication	Emend, Ranitidine 50 mg, Polaramine 5 mg, Zophren 8 mg, Dexaméthasone 12 mg	Dexaméthasone 12 mg, Folate de calcium 40 mg/m ²	Dexaméthasone 12 mg
Durée du cycle	14 jours	14 jours	28 jours

Abréviations : IAH : Intra-Artérielle Hépatique ; 5-FU : 5-Fluoro-Uracile ;

II.2 DEBIRI

Le protocole Dc-Beads® + irinotecan, appelé DEBIRI, était administré et monitoré selon la procédure standard de notre centre : les sphères utilisées, calibrées de 100 à 300µm de diamètre et chargées avec de l'irinotécan (Irinotecan DC-Beads ((DC2V103) 100-300µm)) à la dose de 200 mg (ou jusqu'à atteinte du point de stase) sont administrées à chaque injection. Avant la procédure, une hydratation par voie parentérale est réalisée (2000 ml de bionolyte par 24h). De plus, une procédure antalgique prophylactique est mise en place dès la réalisation de la chimio-embolisation, notamment par l'utilisation systématique d'antalgiques de palier 3 administrés par une pompe d'analgésie contrôlée par le patient (antalgiques utilisés : nefopam 120 mg/24h IVSE (IntraVeineux avec une Seringue Electrique), kétamine IVSE, PCA (Patient Controlled Analgesia) de morphine). Lors d'une artériographie sous anesthésie générale via l'artère fémorale (ou radiale) réalisée par un radiologue interventionnel, le cathéter est positionné le plus sélectivement possible afin de traiter la lésion le plus précisément possible, en épargnant le tissu sain adjacent. D'éventuels shunts sont recherchés avant l'injection du DEBIRI (durée d'injection : 20 minutes) lors de l'artériographie pour éviter toute injection extra-hépatique. Le cathéter est retiré après l'administration de la chimio-embolisation et un pansement compressif est mis en place au niveau du point de ponction pour éviter la formation d'un hématome. Après la procédure, l'hydratation parentérale est poursuivie pour une durée totale de 48h, associée à une

antibioprofylaxie active sur les germes digestifs d'une durée de 5 jours, un traitement par inhibiteur de la pompe à proton et un traitement anti-émétique (initialement intraveineuse puis par voie orale). La PCA est poursuivie jusqu'à l'arrêt des douleurs éventuellement induites par le traitement. La fonction rénale et le bilan hépatique sont surveillés de façon quotidienne au cours de l'hospitalisation puis de façon hebdomadaire pendant une durée totale d'un mois. La durée totale du cycle est de 2 traitements de la totalité du foie, espacés de 14 jours. L'administration se fait en 2 séances, ou 4 séances en cas de perfusion en 2 fois (foie droit puis gauche).

L'utilisation d'une chimiothérapie systémique concomitante avec traitement ciblé ou non était également recueillie.

III Tolérance

Les effets secondaires étaient recherchés avant chaque cycle à l'interrogatoire et par la réalisation d'une prise de sang comportant une numération de formule sanguine, un ionogramme sanguin avec créatininémie ainsi qu'un bilan hépatique complet avec la bilirubine.

Les effets secondaires généraux selon le National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 4 étaient recherchés :

- Les effets secondaires après chaque cycle reçu étaient recueillis de manière prospective à chaque séance de chimiothérapie, en cours d'hospitalisation, ou lors des consultations de surveillance. Le grade maximal de toxicité pendant toute la durée du traitement a été relevé rétrospectivement : neutropénie, anémie, thrombopénie, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs, alopecie, neurotoxicité (avant et en cours d'utilisation d'oxaliplatine IAH), décès.
- En plus des effets secondaires généraux, les effets secondaires spécifiques des traitements IAH ont particulièrement été recherchés : toxicité biliaire, insuffisance hépato-cellulaire, sténose de la voie biliaire principale, pose d'une prothèse biliaire, cholécystite, complications locales, complications vasculaires, pancréatite aigue,

ulcère gastro-duodéal, syndrome post-embolisation (association de fièvre, douleurs, nausées et vomissements).

IV Intervention/observation

Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie sans progression hépatique médiane (définie comme le délai entre la date de début de la 2^{ème} ligne de traitement IAH et la date de la première progression hépatique clinique ou radiologique, ou du décès quelle que soit la cause) ; les patients vivants et sans progression étaient censurés à la date de point ou de dernière évaluation si elle était antérieure.

Les objectifs secondaires de l'étude étaient :

- La meilleure réponse sous traitement au cours de la 2^{ème} ligne de traitement IAH, évaluée sur la base de la réponse RECIST v 1.1 selon l'investigateur aux différentes imageries était décrite selon les différentes catégories : réponse complète, partielle, stabilité, progression ou non évaluable (cf annexes). Le taux de réponse objectif était défini par le pourcentage de patient en réponse complète ou partielle. Elle prenait en compte la réponse hépatique et extra-hépatique. Le taux de contrôle de la maladie était défini par le pourcentage de patients non progressifs. Cette évaluation a été faite sur la base d'une TomoDensitoMétrie (TDM) réalisée dans les 3 semaines avant la première cure de traitement puis comparée à une TDM thoraco-abdomino-pelvienne (et Imagerie par Résonnance Magnétique hépatique quand nécessaire notamment avec le DEBIRI) d'évaluation, réalisée théoriquement tous les 2 mois.
- La survie globale médiane, définie comme le délai entre la date de début de la 2^{ème} ligne de traitement IAH et la date de décès quelle que soit la cause ; les patients vivants étaient censurés à la date de point ou de dernières nouvelles si elle était antérieure.
- La survie sans progression médiane (clinique et radiologique), définie par le délai entre la date de début de la 2^{ème} ligne de traitement IAH et la date de la première progression ou du décès quelle que soit la cause ; les patients vivants et sans

progression étaient censurés à la date de point ou de dernière évaluation si elle était antérieure.

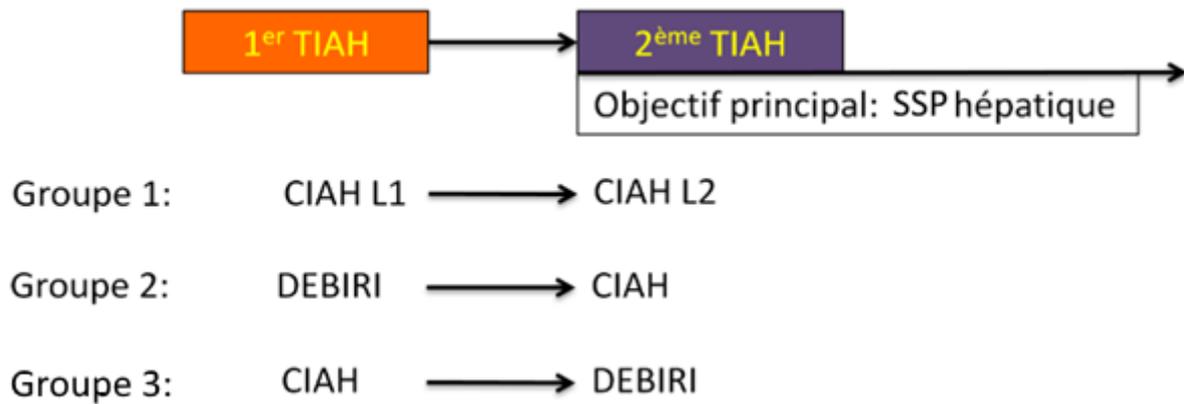
- La possibilité de traitement local secondaire : évaluation du nombre de patients ayant pu bénéficier d'une résection/thermo-ablation de leurs tumeurs (primitive et/ou secondaire) après traitement (en mentionnant le caractère R0, R1 ou R2)
- La tolérance du traitement
- La faisabilité du traitement

La cause de l'arrêt du traitement IAHD était recueillie.

Les analyses ont été effectuées dans la population globale, puis dans différents sous-groupes définis tels que:

- DEBIRI - CIAH : patient ayant déjà eu au minimum un cycle de DEBIRI suivi d'au moins un cycle de CIAH.
- CIAH - DEBIRI : patient ayant déjà eu au minimum un cycle de CIAH suivi d'au moins un cycle de DEBIRI.
- CIAH-Ox – CIAH : patient ayant déjà eu au minimum un cycle de CIAH-Ox suivi d'au moins un cycle de CIAH à base de 5-FU ou de MMC.

Figure 6 : schéma de l'étude



Abréviations : TIAH : traitement intra-artériel hépatique ; SSP : survie sans progression ; CIAH : chimiothérapie intra-artérielle hépatique ; L1 : ligne N°1 ; L2 : ligne N°2 ;

V Méthodes statistiques et considérations éthiques

V.1 Type d'étude

Les caractéristiques statistiques de l'étude étaient :

- Etude monocentrique (Hôpital-Européen Georges Pompidou)
- Analyse rétrospective, observationnelle de mars 2010 à juin 2016 en utilisant les données extraites des logiciels Dx care et Chimio prod.
- Autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) pour le recueil et l'analyse des données (n° d'autorisation : 1922081) datée du 02/02/2016.

V.2 Statistiques

Les variables continues sont décrites à l'aide de la moyenne, l'écart-type, la médiane, l'intervalle interquartile, le minimum et le maximum. Les variables qualitatives sont décrites à l'aide de fréquences et pourcentages.

Les survies sont estimées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Une estimation de la survie sans progression globale médiane en analyse de sous-groupes des 2 lignes de traitements IAH reçus (SSP 1+2) était calculée en additionnant la durée avant progression à partir du premier traitement IAH et lors du 2^{ème} traitement IAH. En cas d'absence de progression entre ces périodes, une seule période était prise en compte en commençant au premier cycle du premier traitement IAH jusqu'à la progression. Avec ces périodes était calculée une survie sans progression médiane en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Les intervalles de confiance et le suivi médian sont estimés en utilisant la méthode de Kaplan-Meier inversée.

L'ensemble des analyses sera réalisé à l'aide du logiciel Prism 7.

RESULTATS

I Patients et caractéristiques du cancer

Quarante et un patients ont été sélectionnés pour l'étude : 22 avaient reçu **la séquence DEBIRI - CIAH ou CIAH - DEBIRI** et 25 avaient reçu plusieurs lignes de CIAH (certains patients avaient reçu plusieurs séquences de traitement IAH). L'âge moyen des patients inclus était de 60,8 ans (45-88), l'âge médian était de 63 ans. Cinquante et un pourcent des patients avaient une atteinte hépatique isolée et 49% avaient au moins une atteinte extra hépatique. Le tableau 5 résume les caractéristiques des patients et du cancer.

Tableau 5 : caractéristiques des patients et du cancer

N = 41 patients	N (%)
Age (extrême)	Médiane : 63 ans, Moyenne : 60,8ans (45-88)
Sexe	Femme 16 (39), Homme 25 (61)
Résection primitif : oui	35 (85)
PS (critères OMS) :	
- 0	5 (12)
- 1	31 (76)
- 2	3 (7)
- 3	2 (5)
Statut RAS non muté/muté/ND (K-ras)	20 (49)/15 (36)/6 (15)
Métastases hépatiques < 5	5 (12)
Métastases hépatiques entre 5 et 10	3 (7)
Métastases hépatiques > 10	33 (81)
Localisations extra-hépatiques :	20 (49)
- Poumon	14 (34)
- Péritoine	4 (10)
- Adénopathie	2 (5)
- Autre	1 (2)

Abréviations : PS : Performans Statut ; OMS : Organisation Mondiale de la Santé ; ND : Non Déterminé ;

II Traitements reçus et traitements antérieurs

Parmi ces 41 patients, 24 patients (59%) avaient reçu de l'oxaliplatine IAH (nombre médian de cycle : 6), 2 patients (5%) du 5-FU IAH (nombre médian de cycle : 6), 2 patients (5%) de la MMC IAH (nombre médian de cycle : 3) et 15 patients (37%) du DEBIRI en première ligne de traitement IAH.

Tous les patients avaient reçu au moins deux lignes de traitements antérieurs.

Le traitement reçu en 2^{ème} ligne était de l'oxaliplatine dans 34% (nombre médian de cycle : 7,5), du 5-FU dans 37% (nombre médian de cycle : 6), de la MMC dans 15% (nombre médian de cycle : 2), du DEBIRI dans 10% et une poly-chimiothérapie IAH dans 5% des cas (à base d'oxaliplatine, de 5-FU et d'irinotecan IAH). Les doses moyennes par traitement étaient : oxaliplatine : 83,6 mg/m², 5-FU : 946,7 mg/m², MMC : 7 mg/m² et DEBIRI : 200 mg. Les tableaux 6, 7 et 8 résument les caractéristiques des traitements reçus et des traitements antérieurs dans la population étudiée.

Tableau 6. Caractéristiques des traitements antérieurs

N = 41 patients	N (%)
Traitement local antérieur :	11 (27)
- Radiofréquence	7 (17)
- Chirurgie	10 (24)
Chimiothérapie antérieure (IV et IAH) :	
- 2 lignes	13 (32)
- ≥ 3 lignes	28 (68)
Produits utilisés :	
- Oxaliplatine IV	35 (85)
- 5-FU IV	41 (100)
- Irinotecan IV	38 (93)
- Anti VEGF	26 (63)
- Anti EGFR	15 (37)

Abbreviations : IV : IntraVeineux ; IAH : Intra-Artériel Hépatique ; 5FU : 5-Fluoro-Uracile ; VEGF : Vascular endothelial growth factor ; EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor ;

Tableau 7. Caractéristiques des traitements IAH antérieurs (1^{ère} ligne de traitement IAH)

N = 41 patients	N (%)
Chimiothérapie antérieure (IV et IAH) :	
- 2 lignes	13 (32)
- ≥ 3 lignes	28 (68)
Traitement IAH en 1 ^{ère} ligne :	
- Oxaliplatine IAH	24 (59)
- 5-FU IAH	2 (5)
- Mitomycine C IAH	2 (5)
- DEBIRI	15 (37)
Statut au 1 ^{er} cycle de la 1 ^{ère} ligne de traitement IAH :	
Réponse partielle	4 (10)
Stabilité	13 (32)
Progression	24 (58)
Taux de réponse en 1 ^{ère} ligne de traitements IAH:	
- Réponse objective	17 (44) (IC95 [27-57])
- Stabilité	14 (34) (IC95 [20-49])
- Taux de contrôle de la maladie	31 (78) (IC95 [62-89])
- Progression	9 (22) (IC95 [9-35])

Abréviations : IV : IntraVeineux ; IAH : Intra-Artériel Hépatique ; 5FU : 5-Fluoro-Uracile ;

Tableau 8. Caractéristiques des traitements reçus (2ème ligne de traitement IAH)

N = 41 patients	N (%)
Traitement IAH en 2 ^{ème} ligne :	
- Oxaliplatine IAH	14 (34)
- 5-FU IAH	15 (37)
- Mitomycine C IAH	6 (15)
- DEBIRI	4 (10)
- Polychimiothérapie	2 (5)
Chimiothérapie IV concomitante : oui	38 (93)
- Oxaliplatine	1 (2)
- 5-FU	36 (88)
- Irinotecan	20 (49)
Thérapie ciblée concomitante: oui	12 (29)
- Anti VEGF	6 (15)
- Anti EGFR	6 (15)
Statut au 1 ^{er} cycle de la 2 ^{ème} ligne de traitement IAH :	
- Réponse partielle	2 (5)
- Stabilité	14 (34)
- Progression	25 (61)

Abréviations : IV : IntraVeineux ; IAH : Intra-Artériel Hépatique ; 5FU : 5-Fluoro-Uracile ; VEGF : Vascular endothelial growth factor ; EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor ;

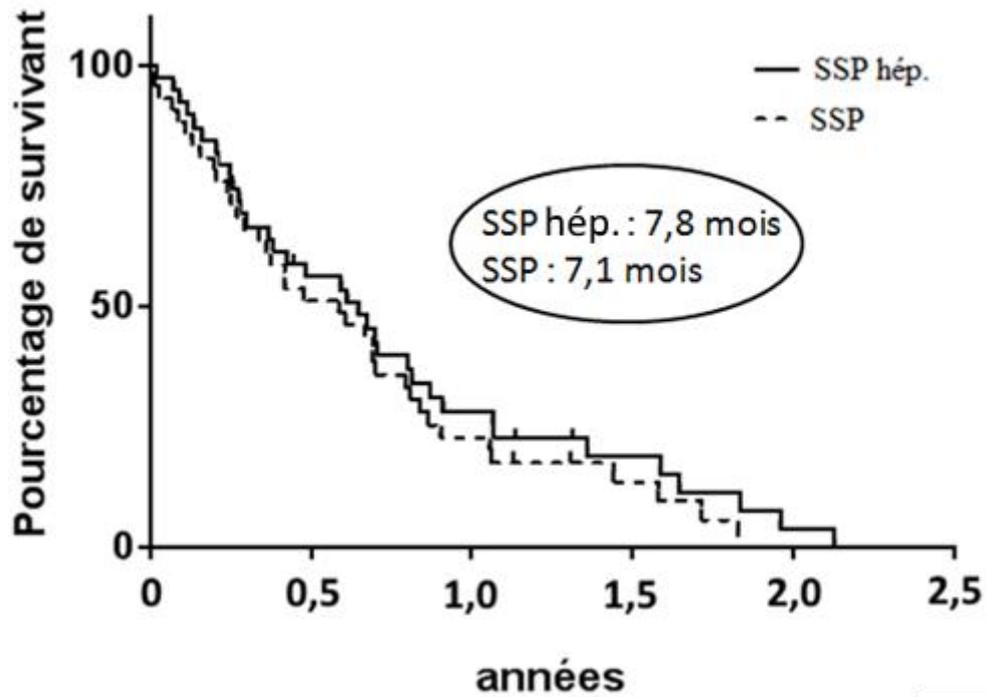
III Efficacité et tolérance

III.1 Efficacité

La durée de suivi médian était de 26,2 mois. La survie sans progression hépatique médiane était de 7,8 mois (figure 7). La survie globale médiane était de 17,8 mois (figure 8) et la survie sans progression médiane était de 7,1 mois (figure 7). Le taux de réponse objective et le taux de contrôle de la maladie étaient respectivement de 32% (IC95 [17-46]) et 80% (IC95 [68-93]). Sept patients avaient une progression de leur maladie au premier scanner d'évaluation. Les réponses aux traitements sont résumées dans le tableau 9. Une chirurgie carcinologique

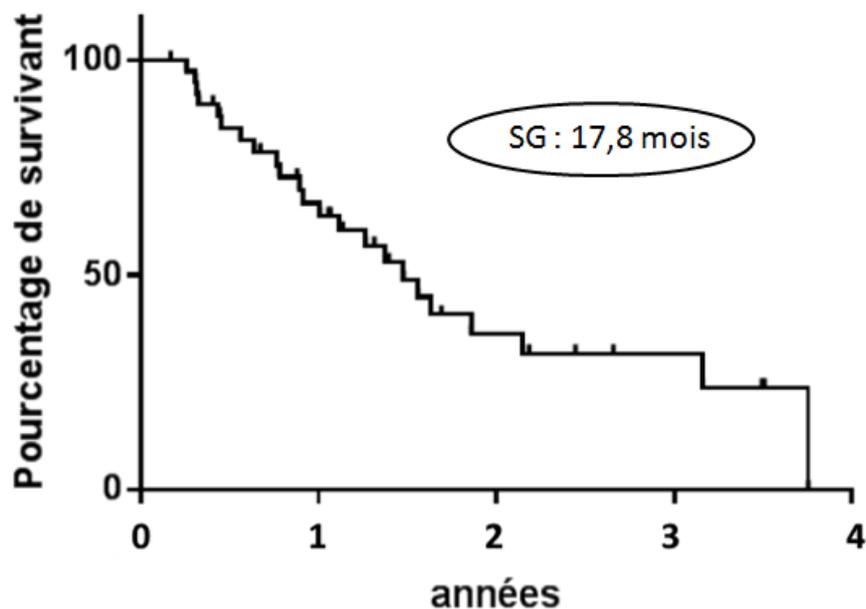
hépatique ou une destruction des métastases hépatiques par radiofréquence avait été faite chez 2 patients après une deuxième ligne de traitement IAH (5%).

Figure 7 : Survies médianes sans progression et sans progression hépatique



Abréviations : SSP hép. : Survie sans progression hépatique médiane ; SSP : Survie sans progression médiane globale ;

Figure 8 : Survie globale médiane



Abréviations : SG : Survie globale médiane ;

Tableau 9 : Réponse objective (critères RECIST v 1.1)

	N= 41	%	IC 95%
Réponse objective (Complète)	13 (2)	32 (5)	17-46
Stabilité	20	49	33-64
Taux de contrôle de la maladie	33	80	68-93
Progression	7	17	6-29
ND	1	2	0-7

Abréviations : ND : Non disponible ; IC : Intervalle de Confiance ;

Par la suite, à la fin du traitement IAH étudié, 46% des patients ont reçu une chimiothérapie systémique, 29% une nouvelle CIAH, 7% du DEBIRI, 20% ne recevaient plus de traitement par chimiothérapie mais seulement des soins de support. Deux patients ont bénéficié d'un traitement local secondaire, tous deux dans le sous-groupe DEBIRI-CIAH.

Parmi les 12 patients (29%) ayant reçu une nouvelle ligne de CIAH après le traitement IAH de 2^{ème} ligne :

- Six patients avaient reçu du 5-FU (50%). Le nombre de cycle médian était 1,5 cycle. 1 patient avait une maladie stable à la première évaluation, les autres avaient une maladie progressive.
- Cinq patients avaient reçu de la MMC (42%). Le nombre de cycle médian était de 3 cycles. 1 patient avait une maladie progressive à la première évaluation, les autres avaient une maladie stable.
- Un patient avait reçu de l'oxaliplatine (10 cycles) avec une réponse partielle lors de la première évaluation.

III.2 Tolérance

Aucun décès toxique n'a été rapporté. Les causes d'arrêt du traitement étaient la survenue d'une toxicité chez 7 patients (17%), l'impossibilité technique d'administrer le traitement IAH chez 7 patients (17%), une progression chez 17 patients (42%), un arrêt du traitement pour traitement chirurgical/thermo-ablation ou un autre traitement de clôture chez 7 patients (17%) et l'altération de l'état général chez 3 patients (7%).

Le Port-à-Cath (PAC) IAH était toujours fonctionnel en fin de traitement chez 30 patients sur 37 (81%). Il est à noter que 4 patients avaient reçu du DEBIRI et n'avaient donc pas de PAC.

Les tableaux 10 et 11 résument les différents effets secondaires observés.

Tableau 10 : Principales toxicités : N (%) (NCI-CTCAE v 4.0)

	Tout grade	Grade 3/4
Décès	0	0
Neuropathie	26 (63) (stable chez 18 patients)	4 (10)
Douleurs	8 (20)	2 (5)
Allergie	1 (2)	0
Neutropénie	13 (32)	2 (5)
Anémie	18 (44)	0
Thrombopénie	11 (27)	0
Diarrhées	23 (56)	4 (10)
Nausées	26 (63)	0
Vomissements	10 (24)	0

Abréviations : NCI-CTCAE : National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events ;

Tableau 11 : Toxicités spécifiques : N (%) (NCI-CTCAE v 4.0)

	Tout grade	Grade 3/4
Toxicité biliaire	1 (2)	0
Insuffisance hépato-cellulaire	1 (2)	1 (2)
Ulcère gastro-duodéal	2 (5)	2 (5)
Complications locales :	9 (22)	9 (22)
- Infection PAC	3 (7)	3 (7)
- Hématome	2 (5)	2 (5)
- Migration PAC	2 (5)	2 (5)
Complications vasculaires	2 (5)	2 (5)
Toxicité spécifiques en rapport avec le DEBIRI :		
- Syndrome post-embolisation	2 (5)	1 (2)
- Douleur	3 (7)	1 (2)
- Diarrhée	1 (2)	1 (2)

Abréviations : PAC : Port A Cath ; NCI-CTCAE : National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events ;

IV Etude de sous-groupe en fonction de la séquence thérapeutique

Il y avait 16 patients dans le sous-groupe DEBIRI – CIAH, 7 patients dans le sous-groupe CIAH – DEBIRI et 25 patients dans le sous-groupe CIAH-Ox – CIAH. Le taux de réponse objective et le taux de contrôle de la maladie en première ligne de traitement IAH étaient respectivement de 38% (IC95 [14-61]) et 56% (IC95 [32-81]) pour le groupe DEBIRI – CIAH, 43% (IC95 [6-80]) et 86% (IC95 [60-100]) pour le groupe CIAH – DEBIRI et de 48% (IC95 [28-68]) et 84% (IC95 [70-98]) pour le groupe CIAH-Ox – CIAH. Le nombre de cycle médian de CIAH en 1^{ère} ligne de traitement était de 8 pour le groupe CIAH – DEBIRI et 4,5 pour le groupe CIAH-Ox – CIAH. Les caractéristiques des patients et des traitements sont résumées dans les tableaux 12 et 13.

Tableau 12 : Etude de sous-groupes : caractéristiques des patients

	DEBIRI – CIAH (16 pts): N (%)	CIAH – DEBIRI (7 pts): N (%)	CIAH-Ox – CIAH (25 pts): N (%)
Age moyen (extrême)	Médiane : 60 ans, moyenne : 60 ans (38-70)	Médiane : 59 ans, moyenne : 59 ans (46-74)	Médiane : 62 ans, moyenne : 60 ans (42-88)
Sexe	Femme 5 (31), Homme 11 (69)	Femme 4 (57), Homme 3 (43)	Femme 12 (48), Homme 13 (52)
Résection primitif : oui	15 (94)	6 (86)	20 (80)
PS (critères OMS) :			
- 0	0 (0)	1 (14)	5 (20)
- 1	15 (94)	4 (57)	16 (64)
- 2	1 (6)	2 (29)	2 (8)
- 3	0 (0)	0 (0)	2 (8)
Statut RAS non muté/muté/ND (K-ras)	11 (69)/ 3 (19)/ 2 (12)	5 (72)/ 1 (14)/ 1 (14)	8 (32)/ 12 (48)/ 5(20)
Métastases hépatiques < 5	0 (0)	1 (14)	3 (12)
Métastases hépatiques entre 5 et 10	1 (6)	2 (29)	1 (4)
Métastases hépatiques > 10	15 (94)	4 (57)	21 (84)
Localisations extra-hépatiques	7 (44)	2 (29)	13 (52)

Abréviations : CIAH : Chimiothérapie Intra-Artérielle Hépatique ; Ox : Oxaliplatine ; PS : Performans Statut ; OMS : Organisation Mondiale de la Santé ; ND : Non Déterminé ;

Tableau 13 : Etude de sous-groupes : caractéristiques des traitements reçus et des traitements antérieurs

	DEBIRI – CIAH (16 pts): N (%)	CIAH – DEBIRI (7 pts): N (%)	CIAH-Ox – CIAH (25 pts): N (%)
Chimio IV concomitante : oui	16 (100)	0	24 (96)
Chimiothérapie antérieure :			
- - 1 ligne	0	0	0
- - 2 lignes	5 (31)	3 (43)	5 (20)
- - ≥ 3 lignes	11 (69)	4 (57)	20 (80)
Statut au premier cycle de la deuxième ligne de traitement IAH :			
- Réponse partielle	0	1 (14)	2 (8)
- Stabilité	4 (25)	2 (29)	11 (44)
- Progression	12 (75)	4 (57)	12 (48)
Traitement IAH reçu en L2 :			
- Oxaliplatine	13 (81)	0	0
- 5-FU	1 (6)	0	16 (64)
- MMC	2 (13)	0	8 (32)
- DEBIRI	0	7 (100)	
- Polychimiothérapie	0	0	1 (4)
Nombre de cycles médian	6,5 (extrême : 1 – 23)	1 (extrême : 1 – 4)	4,5 (extrême : 1- 37)

Abréviations : IV : Intraveineux ; IAH : Intra-artériel Hépatique ; CIAH : Chimiothérapie Intra-Artérielle Hépatique ; Ox : Oxaliplatine ; 5-FU : 5-Fluoro-Uracile ; MMC : Mitomycine C ;

La survie sans progression hépatique médiane était de 9 mois, 4,4 mois et 7,36 mois respectivement pour le sous-groupe DEBIRI – CIAH, le sous-groupe CIAH – DEBIRI et le sous-groupe CIAH-Ox – CIAH. La survie globale médiane était de 15,1 mois, 10 mois et 19,6 mois respectivement pour le sous-groupe DEBIRI – CIAH, le sous-groupe CIAH – DEBIRI et le sous-groupe CIAH-Ox – CIAH. Les survies en étude de sous-groupe sont résumées dans le tableau 14.

Tableau 14 : Survie : étude de sous-groupe

	DEBIRI – CIAH	CIAH – DEBIRI	CIAH-Ox – CIAH
SG (mois)	15,12	9,96	19,56
SSP (mois)	8,4	4,4	4,14
SSP hép. (mois)	9	4,4	7,36
SSP 1+2	15,8 mois	10,7 mois	7,23 mois

Abréviations : CIAH : Chimiothérapie Intra-Artérielle Hépatique ; Ox : Oxaliplatine ; SG : Survie globale médiane ; SSP : Survie sans progression globale médiane ; SSP hép : Survie sans progression hépatique médiane ; SSP 1+2 : addition de la SSP lors du 1^{er} traitement IAH et de la SSP lors du 2^{ème} traitement IAH ;

Le taux de réponse objective était de 38%, 0% et 28% respectivement pour le sous-groupe DEBIRI – CIAH, le sous-groupe CIAH – DEBIRI et le sous-groupe CIAH-Ox – CIAH. Le taux de contrôle de la maladie était de 94%, 71% et 68% respectivement pour le sous-groupe DEBIRI – CIAH, le sous-groupe CIAH – DEBIRI et le sous-groupe CIAH-Ox – CIAH. Les taux de réponse en étude de sous-groupe sont résumés dans le tableau 15.

Tableau 15 : Taux de réponse : étude de sous-groupe (critères RECIST v 1.1)

	DEBIRI – CIAH (N (%), IC 95) – 16 pts	CIAH – DEBIRI (N (%), IC 95) – 7 pts	CIAH-Ox – CIAH (N (%), IC 95) – 25 pts
Réponse partielle	6 (38) [14-61]	0	5 (20) [4-36]
Réponse complète	0	0	2 (8) [0-19]
Stabilité	9 (56) [32-81]	5 (71) [38-100]	10 (40) [21-59]
Taux de contrôle de la maladie	15 (94) [82-100]	5 (71) [38-100]	17 (68) [50-86]
Progression	1 (6) [0-18]	1 (14) [0-40]	8 (32) [18-50]
ND	0	1 (14) [0-40]	0
Taux de résection secondaire	2 (13%) [0-29]	0	0

Abréviations : CIAH : Chimiothérapie Intra-Artérielle Hépatique ; Ox : Oxaliplatine ; IC : Intervalle de Confiance ; ND : Non Déterminé ;

Il n'y avait pas de décès dans les différents sous-groupes. Les principales toxicités de grade 3-4 en étude de sous-groupe sont résumées dans le tableau 16.

Tableau 16 : Principales toxicités de grade 3-4: étude de sous-groupe: N (%) (NCI-CTCAE v 4.0)

	DEBIRI – CIAH (16 pts)	CIAH – DEBIRI (7 pts)	CIAH-Ox – CIAH (25 pts)
Décès	0	0	0
Neutropénie	2	0	0
Thrombopénie	0	0	1
Diarrhée	3	1	1
Douleur	2	1	0
Neurotoxicité	1	0	3
Complications locales	6	0	5
Complications vasculaires	0	0	2
Insuffisance hépato- cellulaire	1	0	0
Ulcère gastro- duodéal	1	0	1
Syndrome post- embolisation	0	1	0

Abréviations : CIAH : Chimiothérapie Intra-Artérielle Hépatique ; Ox : Oxaliplatine ; NCI-CTCAE : National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events ;

DISCUSSION

I Résultat principal et implication majeure

Cette étude est la première à rapporter les résultats d'efficacité et de tolérance d'une stratégie thérapeutique associant plusieurs lignes de traitement IAH chez des patients atteints de CCR avec des métastases hépatiques exclusives ou prédominantes, et notamment l'utilisation consécutive de DEBIRI et CIAH. Notre étude retrouve une survie sans progression hépatique médiane de 7,8 mois, une survie globale médiane de 17,8 mois, une survie sans progression médiane de 7,1 mois, un taux de réponse objective de 32% (IC95% [17-46]) et un taux de contrôle de la maladie de 80% (IC95% [68-93]) avec une tolérance acceptable puisqu'il n'y avait aucun décès toxique, et que la majorité des effets secondaires étaient limités et gérables avec un traitement médical.

II Comparaison/Critique de la littérature

II.1 Population générale

La CIAH a été testée dans de nombreuses situations, allant de la première ligne métastatique jusqu'aux patients chimio-résistants. Quelle que soit la ligne utilisée, les taux de réponse et survie semblent prolongés. Deux études principales ont étudié la CIAH chez des patients chimio-réfractaires.

La première de Boige et al. en 2008 (28), une étude rétrospective incluant 44 patients, montrait chez une population de patients déjà prétraités pour un CCR avec métastases hépatiques exclusives (64% des patients avaient reçu de l'oxaliplatine et de l'irinotecan, aucun n'avait reçu de thérapie ciblée, médiane de 2 traitements antérieurs) une efficacité

importante d'un traitement par de l'oxaliplatine IAH associé à du LV5FU2 systémique. Elle montrait un taux de réponse objectif à 62%, un taux de contrôle de la maladie à 87%, une survie globale médiane de 16 mois, une survie sans progression globale médiane de 7 mois et une survie sans progression hépatique médiane de 11,5 mois.

La deuxième étude, OPTILIV-07 (16), étude de phase II prospective, associait chez des patients avec des métastases hépatiques d'un CCR K-ras sauvage déjà prétraité, une chimiothérapie IAH par oxaliplatine, irinotécan et 5-FU à du cetuximab IV. Soixante quatre patients étaient inclus. Le taux de réponse objective était de 45% (IC95% [31-59]) et le taux de contrôle de la maladie de 83%. Le taux de résection hépatique secondaire, chez des patients déjà prétraités, était de 33,3%. La survie sans progression médiane était de 9,1 mois, et la survie globale de 28,6 mois.

A la différence de la CIAH, la chimio-embolisation apporte une grande efficacité mais principalement dans des situations précoces, et, malgré une littérature limitée, les taux de réponse semblent diminuer avec les lignes de traitement. Une étude de phase III (41) avait utilisé du DEBIRI en 3^{ème} ou 4^{ème} ligne de traitement (36% des patients avaient reçu du FOLFIRI et 58% du FOLFOX) comparé à un traitement par FOLFIRI systémique chez 37 patients avec un CCR avec métastases hépatiques exclusives non résécables et montrait un taux de réponse objective à 68,6%, un taux de contrôle de la maladie de 80%, une survie globale de 22 mois et des survies sans progression et sans progression hépatique de 7 mois. Cependant, la notion de chimio-réfractaire dans cette étude peut être discutée, puisque près de la moitié des patients n'avait jamais reçu d'oxaliplatine IV, les deux tiers des patients n'avaient jamais été exposés à l'irinotecan IV, et une minorité avait reçu une thérapie ciblée.

Enfin, une étude récente de phase II (38) comparait de manière prospective un traitement par FOLFOX à un traitement par FOLFOX + DEBIRI (+/- bevacizumab au choix de l'investigateur dans les deux bras) en première ligne de traitement chez des patients avec un CCR avec métastases hépatiques prédominantes et non résécables. Soixante-dix patients étaient inclus. Le taux de réponse objective était significativement meilleur chez les patients traités par FOLFOX + DEBIRI avec les critères RECIST modifiés mais la méthodologie et la discordance des résultats rapportés ne permettent pas de conclure clairement à l'efficacité de ce schéma.

Sous réserve d'une comparaison indirecte, les taux de réponse et les survies retrouvés dans notre étude semblent donc inférieurs à ceux retrouvés avec les 1^{ères} lignes de traitements IAH

chez les patients chimio-réfractaires. Cependant, par définition, nous sommes dans une situation de malades plus avancés que dans les études précédentes, puisque dans celles ci les patients n'avaient en particulier jamais reçu de traitements IAH. Dans notre étude, les patients traités sont non seulement chimio-réfractaires mais ont de plus échappé à au moins un traitement IAH. En outre, en terme de chimiothérapie systémique, la majorité avait reçu l'ensemble des chimiothérapies systémiques disponibles puisque plus de 85% des patients avaient reçu de l'oxaliplatine et 93% de l'irinotecan IV, 63% des patients avaient déjà reçu un anti VEGF et 37% un traitement par anti EGFR (75% des patients Kras non muté). Enfin, la moitié des patients avait une maladie extra hépatique associée, jugée non prédominante.

Les résultats obtenus avec les traitements IAH chez les patients de notre étude restent particulièrement encourageants dans une situation où les alternatives restent limitées. En effet les taux de réponse, les survies sans progression et globale et les taux de résection secondaires sont très largement supérieurs à ceux retrouvés avec les standards disponibles dans cette situation.

Les alternatives aux traitements IAH lorsque les chimiothérapies « classiques » ont échoué sont le regorafenib et le TAS 102. L'étude de Grothey et al.(8) montrait avec le regorafenib un taux de réponse de 1%, un taux de contrôle de la maladie de 41%, une survie globale médiane de 6,4 mois et une survie sans progression médiane de 1,9 mois. L'étude de Mayer et al. (9) sur le TAS 102 montrait un taux de réponse de 1,6%, un taux de contrôle de la maladie de 44%, une survie globale médiane 7,1 mois et une survie sans progression médiane de 2 mois.

Plus récemment une étude de phase II étudiait le Fruquitinib, un inhibiteur du récepteur VEGF, qui après au moins 2 lignes de chimiothérapies trouvait un taux de réponse de 2,1%, un taux de contrôle de la maladie de 68,1%, une survie sans progression médiane de 4,73 et une survie globale médiane de 7,72 mois (42). Les principales études citées sont récapitulées dans le tableau 17.

Une autre alternative chez ces patients est la radio-embolisation. L'étude de Hendlisz et al. (43), effectuée sur des patients en 2^{ème} ligne de traitement, trouvait un taux de contrôle de la maladie de 86%, une survie globale médiane 10 mois et une survie sans progression médiane de 4,5 mois. Il n'existe aucune donnée à l'heure actuelle rapportant la radio-embolisation dans le cadre de traitements IAH successifs.

Tableau 17 : Alternatives aux traitements IAH chez les patients chimio-réfractaires

	Regorafenib (2013) (8)	TAS 102 (2015) (9)	Fruquitinib (2017) (42)
Taux de réponse (%)	1	1,6	2,1
Taux de contrôle de la maladie (%)	41	44	68,1
SSP (mois)	1,9	2	4,73
SG (mois)	6,4	7,1	7,72

Abréviations : SG : Survie globale médiane ; SSP : Survie sans progression globale médiane ;

II.2 Analyse de sous-groupe

Dans notre étude, en analyse de sous-groupe, la séquence CIAH après une première ligne de traitement par DEBIRI semble donner de meilleurs résultats que la séquence CIAH puis DEBIRI avec un taux de contrôle de la maladie au cours du deuxième traitement IAH de 94%, un taux de réponse objectif de 38% et une survie sans progression hépatique de 9 mois contre 71%, 0% et 4,4 mois respectivement.

Pour tenter de caractériser au mieux l'efficacité de chacune de ces associations de traitements IAH, nous avons calculé une estimation de la survie sans progression globale médiane obtenue avec la séquence des 2 lignes de traitements IAH reçus (SSP 1+2). Ainsi, la séquence CIAH après une première ligne de traitement par DEBIRI (séquence DEBIRI - CIAH) donnait une SSP 1+2 médiane à 15,8 mois contre 10,7 mois pour la séquence CIAH puis DEBIRI. A l'inclusion, les patients ayant reçu la séquence DEBIRI - CIAH avaient une maladie plus avancée, avec plus de métastases hépatiques et extra-hépatiques, et étaient plus souvent progressifs. La comparaison de ces 2 sous-groupes est difficile du fait d'une étude rétrospective, d'effectifs différents, de populations a priori statistiquement non comparables mais nous montrons dans cette étude que l'obtention d'une réponse objective et d'une survie prolongée avec la CIAH chez des patients qui ont été traités par DEBIRI est possible, malgré une maladie plus avancée, ce qui n'est pas retrouvé avec la séquence inverse. Ces résultats plaident plutôt en faveur de l'utilisation plus précoce du DEBIRI sur un foie naïf de traitement intensif, et notamment avant l'utilisation de la CIAH, qui semble garder son efficacité malgré

l'accumulation de traitements IAH. Les résultats de notre étude semblent être corroborés par la littérature. En effet, malgré des études hétérogènes sur la population étudiée et les traitements reçus (chimiothérapie IAH et systémique), le taux de réponse, entre 61 et 62%, et la survie globale médiane, entre 16 et 28 mois, restent constants selon le nombre de lignes utilisées antérieurement (16,23,25–28), exception faite de l'étude CHOICE en première ligne de traitement montrant des résultats bien supérieurs, possiblement en rapport avec l'utilisation d'un anti-EGFR (chez les patients K-ras sauvage) et la précocité du traitement, avec un taux de réponse à 87%, et une survie sans progression de 27 mois (24). Les différentes données des études citées sont récapitulées dans le tableau 2.

Par contre, il semble y avoir une perte d'efficacité du DEBIRI lors d'une utilisation plus tardive de celui-ci dans l'arsenal thérapeutique. Même si encore une fois les données sont hétérogènes, avec des études de faible effectif, les résultats en première ligne de traitement sont particulièrement intéressants, malgré une méthodologie en certains points contestable, avec une survie sans progression de 15,3 mois et un taux de résection 35% (38). Avec l'augmentation du nombre de lignes de traitement déjà reçu, le taux de réponse et la survie sans progression médiane diminuent ; ceci est probablement en rapport avec une moins bonne tolérance de ce traitement ou à une dégradation de l'état général des patients ne permettant pas de supporter ces traitements. En effet, dans l'étude de Fiorentini et al. (40) en 2^{ème} ligne, seulement 40% des patients avaient reçu les 2 DEBIRI prévus, avec une diminution des doses chez 20% des patients. Par ailleurs, l'étude PARAGON, prospective, étudiant le taux de réponse histologique après résection hépatique et DEBIRI néo-adjuvant montrait un taux de réponse histologique complet de 77,3% (44). Ce résultat, même s'il ne s'agissait pas d'une situation palliative, montre une excellente efficacité d'un traitement précoce. Les différentes données des études citées sont récapitulées dans le tableau 3.

Par ailleurs, notre étude est la première à montrer la faisabilité et l'efficacité, après traitement par CIAH-Ox, de l'utilisation d'une autre CIAH, quelle que soit la cause de l'arrêt de la CIAH-Ox. En effet, avant le développement de l'oxaliplatine, les fluoropyrimidines étaient les plus utilisées comme traitement IAH. Rougier et al. (22) trouvaient une survie globale médiane de 15 mois et un taux de réponse de 43% avec un traitement IAH à base de FUDR chez des patients atteints de CCR avec des métastases hépatiques exclusives. D'autres travaux ont étudié la MMC en IAH associée ou non à une autre chimiothérapie IAH. En 1989, 64 patients en échec de traitement par FUDR IAH étaient traités par MMC IAH : le taux de

réponse était de 17% et la survie globale médiane de 9 mois (21). Une étude de 2008 testait l'association MMC et gemcitabine en IAH chez des patients avec une atteinte tumorale primitive ou secondaire hépatique. Le taux de réponse était de 42% et la survie globale médiane de 9,7 mois chez les patients avec des métastases hépatiques de CCR (45). Enfin, une étude de phase II chez des patients ayant un CCR avec des métastases hépatiques exclusives naïfs de traitement ou ayant déjà reçu une chimiothérapie systémique étaient traités par une association de MMC et FUDR en IAH (46). Le taux de réponse était de 70% et la survie globale médiane de 20 mois.

Notre étude semble montrer qu'une 2^{ème} ligne de chimiothérapie IAH par 5-FU ou MMC est une option dans l'arsenal thérapeutique. Avec un taux de contrôle de la maladie de 68%, des médianes de survie globale et sans progression de 19,6 et 4,1 mois, cette alternative semble comparable à un traitement par fluoropyrimidine IAH voire supérieure à un traitement par MMC IAH seul en première ligne de traitement IAH. Ces résultats sont d'autant plus encourageants que dans cette étude de sous-groupe, les patients avaient reçu tous les traitements standards et a fortiori une première ligne de CIAH-Ox. L'utilisation de 5-FU ou de MMC en IAH après échec d'un CIAH-Ox pourrait être recommandée.

III Forces et faiblesses de l'étude

La faiblesse principale de notre travail est qu'il étudie des patients très sélectionnés pouvant supporter de nombreuses lignes de traitements et notamment plusieurs lignes de traitements IAH. Cette étude mono-centrique et rétrospective présente également un effectif réduit d'une population hétérogène tant par le stade de leur maladie que les différents traitements reçus et qui à cause d'une puissance statistique insuffisante ne permet pas de généraliser les résultats.

Malgré ces faiblesses, cette étude est la première à étudier l'utilisation des traitements IAH de façon séquentielle avec des résultats encourageants. Elle démontre que l'utilisation des traitements IAH de façon séquentielle est faisable techniquement grâce au progrès récents dans la pose de cathéter IAH, et qu'elle est aussi bien tolérée.

CONCLUSION

Les traitements IAH multi-lignes, et notamment leur utilisation séquentielle, permettant une amélioration de la survie avec une tolérance acceptable, semblent donc intéressants dans la prise en charge des CCR avec métastases hépatiques prédominantes, et peuvent être utilisés dans cette indication. On peut citer en particulier l'utilisation de plusieurs lignes de CIAH avec différents produits de chimiothérapie, ou encore la séquence DEBIRI - CIAH. Bien que ces résultats ne soient pas généralisables du fait d'une étude rétrospective avec un faible effectif, cette étude apporte néanmoins une preuve de concept intéressante et d'autres études prospectives pourront être proposées pour valider l'utilisation des traitements IAH de manière séquentielle.

Ces résultats sont d'autant plus intéressants que les patients étudiés étaient déjà lourdement prétraités et avaient reçu quasiment tous les traitements standards utilisés dans le CCR avec métastases hépatiques au stade palliatif.

Il semble donc que ces traitements puissent être utilisés dans le CCR avec métastases hépatiques de façon séquentielle.

REFERENCES

1. Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1980 et 2012 - Tumeurs solides / Estimations de l'incidence, de la mortalité et de la survie / Surveillance épidémiologique des cancers / Cancers / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Estimations-de-l-incidence-de-la-mortalite-et-de-la-survie/Estimation-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1980-et-2012-Tumeurs-solides>
2. Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2007 / 2013 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-1989-2007>
3. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* nov 2013;14(12):1208-15.
4. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg.* déc 2004;240(6):1052-1061; discussion 1061-1064.
5. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Ciaccio O, Lévi F, Paule B, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 avr 2009;27(11):1829-35.
6. Lehmann K, Rickenbacher A, Weber A, Pestalozzi BC, Clavien P-A. Chemotherapy before liver resection of colorectal metastases: friend or foe? *Ann Surg.* févr 2012;255(2):237-47.
7. Gallagher DJ, Kemeny N. Metastatic Colorectal Cancer: From Improved Survival to Potential Cure. *Oncology.* juin 2010;78(3-4):237-48.
8. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 26 janv 2013;381(9863):303-12.

9. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 14 mai 2015;372(20):1909-19.
10. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2 avr 2009;360(14):1408-17.
11. Van Cutsem E, Köhne C-H, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mai 2011;29(15):2011-9.
12. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2007;25(13):1670-6.
13. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer*. 27 mars 2006;94(6):798-805.
14. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 nov 2010;28(31):4697-705.
15. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 3 juin 2004;350(23):2335-42.
16. 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*. févr 2016;27(2):267-74.
17. Bouchahda M, Lévi F, Adam R, Rougier P. Modern insights into hepatic arterial infusion for liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. déc 2011;47(18):2681-90.
18. 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*. 8 juill 2009;(3):CD007823.
19. 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.

20. Tseng MH, Luch J, Mittelman A. Regional intra-arterial mitomycin C infusion in previously treated patients with metastatic colorectal cancer and concomitant measurement of serum drug level. *Cancer Treat Rep.* nov 1984;68(11):1319-24.
21. Schneider A, Kemeny N, Chapman D, Niedzwiecki D, Oderman P. Intrahepatic mitomycin C as a salvage treatment for patients with hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Cancer.* 1 déc 1989;64(11):2203-6.
22. 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.
23. Kemeny NE, Melendez FDH, Capanu M, Paty PB, Fong Y, Schwartz LH, et al. Conversion to resectability using hepatic artery infusion plus systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 juill 2009;27(21):3465-71.
24. Gastrointestinal tumors, colorectal. *Ann Oncol.* 1 sept 2012;23(suppl_9):ix178-ix223.
25. Chen Y, Wang X, Yan Z, Wang J, Luo J, Liu Q. Hepatic arterial infusion with irinotecan, oxaliplatin, and floxuridine plus systemic chemotherapy as first-line treatment of unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Onkologie.* 2012;35(9):480-4.
26. Guan M, Chen S-C, Ying H-Y, Zhao L, Li X-Y, Zhou J-F, et al. Folfox4 regimen administered through combined hepatic arterial and systemic infusion for treatment of colorectal cancer with unresectable liver metastases. *Chin Med J (Engl).* oct 2012;125(20):3640-5.
27. Ducreux M, Ychou M, Laplanche A, Gamelin E, Lasser P, Hussein 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.* 1 août 2005;23(22):4881-7.
28. 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.
29. Meta-Analysis Group in Cancer, Piedbois P, Buyse M, Kemeny N, Rougier P, Carlson R, et al. Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 6 mars 1996;88(5):252-8.
30. 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.

31. 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.
32. Hildebrandt B, Pech M, Nicolaou A, Langrehr JM, Kurcz J, Bartels B, et al. Interventionally implanted port catheter systems for hepatic arterial infusion of chemotherapy in patients with colorectal liver metastases: a Phase II-study and historical comparison with the surgical approach. *BMC Cancer*. 24 avr 2007;7:69.
33. Benhaim L, Goéré D, Deschamps F, Dumont F, Bonnet S, Honoré C, et al. Placement of an arterial hepatic catheter after a major hepatectomy for colorectal liver metastases: is this safe? *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. juin 2013;39(6):640-7.
34. Farouil G, Deschamps F, Barah A, Auperin A, Goere D, Elias D, et al. Interventional revisions of malfunctions affecting surgically implanted port-catheters for hepatic artery infusion. *Surg Oncol*. mars 2013;22(1):48-54.
35. Lewis AL, Gonzalez MV, Lloyd AW, Hall B, Tang Y, Willis SL, et al. DC bead: in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. févr 2006;17(2 Pt 1):335-42.
36. Namur J, Citron SJ, Sellers MT, Dupuis MH, Wassef M, Manfait M, et al. Embolization of hepatocellular carcinoma with drug-eluting beads: doxorubicin tissue concentration and distribution in patient liver explants. *J Hepatol*. déc 2011;55(6):1332-8.
37. Rao PP, Pascale F, Seck A, Auperin A, Drouard-Troalen L, Deschamps F, et al. Irinotecan loaded in eluting beads: preclinical assessment in a rabbit VX2 liver tumor model. *Cardiovasc Intervent Radiol*. déc 2012;35(6):1448-59.
38. 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*. 15 oct 2015;121(20):3649-58.
39. 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.
40. Fiorentini G, Aliberti C, Sarti D, Coschiera P, Tilli M, Mulazzani L, et al. Locoregional therapy and systemic cetuximab to treat colorectal liver metastases. *World J Gastrointest Oncol*. 15 juin 2015;7(6):47-54.
41. 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.
42. Xu R-H, Li J, Bai Y, Xu J, Liu T, Shen L, et al. Safety and efficacy of fruquintinib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: a phase Ib study and a

randomized double-blind phase II study. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol*. 19 janv 2017;10(1):22.

43. 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*. 10 août 2010;28(23):3687-94.

44. Jones RP, Malik HZ, Fenwick SW, Terlizzo M, O'Grady E, Stremitzer S, et al. PARAGON II - A single arm multicentre phase II study of neoadjuvant therapy using irinotecan bead in patients with resectable liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. déc 2016;42(12):1866-72.

45. Vogl TJ, Zangos S, Eichler K, Selby JB, Bauer RW. Palliative hepatic intraarterial chemotherapy (HIC) using a novel combination of gemcitabine and mitomycin C: results in hepatic metastases. *Eur Radiol*. mars 2008;18(3):468-76.

46. Kemeny N, Eid A, Stockman J, Gonen M, Schwartz L, Tetzlaff E, et al. Hepatic arterial infusion of floxuridine and dexamethasone plus high-dose Mitomycin C for patients with unresectable hepatic metastases from colorectal carcinoma. *J Surg Oncol*. 1 août 2005;91(2):97-101.

ANNEXE 1

Critères RECIST version 1.1

Lésions cibles :

- Réponse complète (RC) : Disparition de toutes les lésions. De plus, tous les ganglions lymphatiques (cible ou non-cible), doivent avoir atteint une dimension < 10 mm dans leur plus petit axe.
- Réponse partielle (RP) : Diminution d'au moins 30 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale des diamètres (Examen BASELINE).
- Progression (PD) : Augmentation ≥ 20 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres observée durant l'étude (NADIR), y compris la visite de baseline.
- Stabilisation (SD) : Ni RP (ou RC), ni PD.

Lésions non-cibles :

- Réponse complète: Disparition de toutes les lésions non-cibles et normalisation des marqueurs tumoraux. Tous les ganglions lymphatiques doivent avoir atteint un petit diamètre < 10 mm.
- Réponse incomplète –Stabilisation : Persistance d'au moins une lésion non-cible et/ou marqueur tumoral au-dessus des normales.
- Progression : Augmentation indiscutable de la taille des lésions non-cibles ou apparition d'une nouvelle lésion.

ANNEXE 2

National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 4 :

Grades : Les grades font référence à la sévérité de l'effet indésirable (EI). Le CTCAE est divisé en 5 grades, chacun ayant une description médicale unique et ce, pour chaque terme, basée sur les grandes lignes suivantes :

- Grade 1: Léger ; asymptomatique ou symptômes légers; diagnostic à l'examen clinique uniquement; ne nécessitant pas de traitement.
- Grade 2: Modéré; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.
- Grade 3: Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.
- Grade 4: Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence.
- Grade 5: Décès lié à l'EI.

Titre en français : Les traitements intra-artériels hépatiques multi-lignes chez des patients ayant des métastases hépatiques non opérables de cancer colorectal : expérience d'un CHU.

Résumé (français) :

Introduction : Les Cancers Colo-Rectaux (CCR) se compliquent de Métastases Hépatiques (MH) limitées ou prédominantes dans 50% des cas. L'efficacité de la Chimiothérapie Intra-Artérielle Hépatique (CIAH) et de la chimio-embolisation hépatique par micro-billes chargées à l'irinotecan (DEBIRI) a été montrée notamment en situation palliative. Aucune étude n'a évalué la faisabilité des différents traitements Intra-Artériels Hépatiques (IAH) de manière successive. L'objectif de l'étude est donc d'étudier la tolérance et l'efficacité de l'administration séquentielle de plusieurs traitements IAH. **Matériels et méthodes :** Les données d'efficacité et de tolérance de tous les patients (pts) ayant des MH non résécables de CCR et ayant reçu au moins 2 lignes de traitements IAH entre mars 2010 et juin 2016 dans notre hôpital ont été recueillies et analysées rétrospectivement. L'objectif principal de l'étude était la survie sans progression hépatique médiane. **Résultats :** Quarante et un patients étaient sélectionnés, ayant reçu en moyenne 3,9 lignes de chimio antérieurs (dont 68% >3). La moitié avait une atteinte extra-hépatique. Cinquante neuf pourcent avaient reçu de l'oxaliplatine, 37% du DEBIRI, 5% du 5-Fluoro-uracile (5-FU) et 5% de la mitomycine C (MMC) en première ligne de traitement IAH. La deuxième ligne de CIAH était de l'oxaliplatine chez 14 pts, du 5-FU chez 15pts, de la MMC chez 6 pts. Sept pts avaient reçu du DEBIRI après un premier traitement IAH. Ces traitements IAH étaient associés à une chimiothérapie systémique concomitante dans 93% des cas. Les effets secondaires étaient pour la plupart limités. La survie sans progression hépatique était de 7,8 mois, la survie globale de 17,8 mois et le taux de réponse de 32% (IC95% [17-46]). Les patients traités par DEBIRI après CIAH ou par CIAH après DEBIRI avaient une survie sans progression hépatique médiane respectivement de 9 mois et 4,4 mois. **Conclusion :** Les traitements IAH multi-lignes en utilisation séquentielle, après échec d'une chimiothérapie systémique première, sont faisables, efficaces et présentent une toxicité limitée.

Mots clés : Cancer colorectal, Métastases hépatiques, DEBIRI, Chimiothérapie intra-artérielle hépatique, chimio-embolisation, oxaliplatine

Titre en anglais : Multi-line Intra-Arterial Hepatic (HIA) treatment for non resectable liver metastases in colorectal cancer : experience of an university hospital

Abstract :

Background : Fifty percent of colorectal cancer evaluate with limited or predominant liver metastases. Hepatic Intra-Arterial Chemotherapy (HIAC) and chemo-embolization with Irinotecan-loaded micro-beads (DEBIRI) have shown efficacy especially in palliative issues. As far as we know, there was no study that have shown the feasibility of different and successive HIA treatments. We investigated the efficacy and safety of sequential administration of HIA treatments. **Methods :** We collected efficacy and safety data of all patients who presented non resectable liver metastases of colorectal cancer and who had received at least 2 lines of HIA treatment between March 2010 and June 2016 in our hospital. These data were retrospectively analyzed. The primary objective was the median liver progression free survival. **Results :** Forty one patients were selected. On average, they had received 3.9 previous chemotherapy lines (68% had received more than three lines). Half patients had extra hepatic localization, and 59% had received Oxaliplatin, 37% had received DEBIRI, 5% 5-Fluorouracil (5 FU) and 5% Mitomycin C (MMC) as first line HIA treatment. Second line of CIAH was Oxaliplatin in 14 patients, 5 FU in 15 patients, MMC in 6 patients. Seven patients had received DEBIRI after a previous line of CIAH. These HIA treatments were associated with concurrent chemotherapy in 93% of patients. Adverse events were mostly limited. Liver progression free survival was 7.8 months and overall survival was 17.8 months. Response Rate was 32% (IC 95% [17-46]). Patients treated with DEBIRI after receiving HIAC or HIAC after DEBIRI had a median liver PFS of 9 months and 4.4 months respectively. **Conclusion :** Multiple sequential HIA treatments used after previous systemic chemotherapy are feasible, efficient and present limited toxicity.

Keywords : Colorectal cancer, Liver metastases, DEBIRI, Intra-Arterial Hepatic Chemotherapy, chemo-embolization, oxaliplatin

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06