



HAL
open science

Intérêt de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique dans le traitement des métastases hépatiques non résécables des cancers colorectaux : efficacité et tolérance sur une cohorte bi-centrique (CHU Montpellier et ICM Montpellier)

Thomas Borderie

► To cite this version:

Thomas Borderie. Intérêt de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique dans le traitement des métastases hépatiques non résécables des cancers colorectaux : efficacité et tolérance sur une cohorte bi-centrique (CHU Montpellier et ICM Montpellier). Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02964439

HAL Id: dumas-02964439

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02964439>

Submitted on 12 Oct 2020

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 - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER FACULTE DE MEDECINE
MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de **DOCTEUR EN
MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement Par
Thomas BORDERIE

le 7 Octobre 2019

TITRE : Intérêt de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique dans le traitement des métastases hépatiques non résécables des cancers colorectaux : efficacité et tolérance sur une cohorte bi-centrique (CHU Montpellier et ICM Montpellier)

Directeur de thèse : **Professeur Eric ASSENAT**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Philippe POUDEROUX

Assesseurs (y compris directeur de thèse) :

Monsieur le Professeur Eric ASSENAT

Monsieur le Professeur Boris GUIU

Membres invités :

Madame le Docteur Marie DUPUY

Monsieur le Docteur Christophe CASSINOTO

UNIVERSITE DE MONTPELLIER FACULTE DE MEDECINE
MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de **DOCTEUR EN
MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement Par
Thomas BORDERIE

le 7 Octobre 2019

TITRE : Intérêt de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique dans le traitement des métastases hépatiques non résécables des cancers colorectaux : efficacité et tolérance sur une cohorte bi-centrique (CHU Montpellier et ICM Montpellier)

Directeur de thèse : **Professeur Eric ASSENAT**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Philippe POUDEROUX

Assesseurs (y compris directeur de thèse) :

Monsieur le Professeur Eric ASSENAT

Monsieur le Professeur Boris GUIU

Membres invités :

Madame le Docteur Marie DUPUY

Monsieur le Docteur Christophe CASSINOTO

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves
 ALRIC Robert
 ARNAUD Bernard
 ASTRUC Jacques
 AUSSILLOUX Charles
 AVEROUS Michel
 AYRAL Guy
 BAILLAT Xavier
 BALDET Pierre
 BALDY-MOULINIER Michel
 BARMES Jean-Louis
 BARMES Pierre
 BANSARD Nicole
 BAYLET René
 BILLIARD Michel
 BLARD Jean-Marie
 BLAYAC Jean Pierre
 BLOTMAN Francis
 BONNEL François
 BOUDET Charles
 BOURGEOIS Jean-Marie
 BRUEL Jean Michel
 BUREAU Jean-Paul
 BRUNEL Michel
 CALLIS Albert
 CANAUD Bernard
 CASTELNAU Didier
 CHAPTAL Paul-André
 CIURANA Albert-Jean
 CLOT Jacques
 D'ATHIS Françoise
 DEMAILLE Jacques
 DESCOMPS Bernard
 DIMEGLIO Alain

DUBOIS Jean Bernard
 DUMAS Robert
 DUMAZER Romain
 ECHENNE Bernard
 FABRE Serge
 FREREBEAU Philippe
 GALIFER René Benoît
 GODLEWSKI Guilhem
 GRASSET Daniel
 GROLLEAU-RAOUX Robert
 GUILHOU Jean-Jacques
 HERTAULT Jean
 HUMEAU Claude
 JAFFIOL Claude
 JANBON Charles
 JANBON François
 JARRY Daniel
 JOYEUX Henri
 LAFFARGUE François
 LALLEMANT Jean Gabriel
 LAMARQUE Jean-Louis
 LAPEYRIE Henri
 LESBROS Daniel
 LOPEZ François Michel
 LORIOT Jean
 LOUBATIERES Marie Madeleine
 MAGNAN DE BORNIER Bernard
 MARY Henri
 MATHIEU-DAUDE Pierre
 MEYNADIER Jean
 MICHEL François-Bernard
 MICHEL Henri

MION Charles
 MION Henri
 MIRO Luis
 NAVARRO Maurice
 NAVRATIL Henri
 OTHONIEL Jacques
 PAGES Michel
 PEGURET Claude
 PELISSIER Jacques
 POUGET Régis
 PUECH Paul
 PUJOL Henri
 PUJOL Rémy
 RABISCHONG Pierre
 RAMUZ Michel
 RIEU Daniel
 RIOUX Jean-Antoine
 ROCHEFORT Henri
 ROSSI Michel
 ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean
 Pierre
 SAINT AUBERT Bernard
 SANCHO-GARNIER Hélène
 SANY Jacques
 SEGNARBIEUX François
 SENAC Jean-Paul
 SERRE Arlette
 SIMON Lucien
 SOLASSOL Claude
 THEVENET André
 VIDAL Jacques
 VISIER Jean Pierre

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude
 BLANC François
 BOULENGER Jean-Philippe
 BOURREL Gérard
 BRINGER Jacques
 CLAUSTRES Mireille
 DAURES Jean-Pierre
 DAUZAT Michel
 DEDET Jean-Pierre
 ELEDJAM Jean-Jacques
 GUERRIER Bernard
 JOURDAN Jacques

MARES Pierre
 MAURY Michèle
 MILLAT Bertrand
 MAUDELONDE Thierry
 MONNIER Louis
 PREFAUT Christian
 PUJOL Rémy
 SULTAN Charles
 TOUCHON Jacques
 VOISIN Michel
 ZANCA Michel

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie
BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation
COLSON Pascal – Anesthésie-réanimation
COMBE Bernard - Rhumatologie
COSTA Pierre - Urologie
COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile
COUBES Philippe – Neurochirurgie
COURTET Philippe – Psychiatrie d’adultes, addictologie
CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire
DAVY Jean Marc - Cardiologie
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation
DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal – Pneumologie, addictologie
DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale
DUFFAU Hugues - Neurochirurgie
DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
ELIAOU Jean François - Immunologie
FABRE Jean Michel - Chirurgie générale
FRAPIER Jean-Marc – Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie
HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation
JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d’urgence
JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d’urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire
LANDAIS Paul-Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention
LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation
LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques - Physiologie
MESSNER Patrick – Cardiologie
MONDAIN Michel – Oto-rhino-laryngologie
PELLISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation
RENARD Eric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation
ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie
SCHVED Jean François-Hématologie; Transfusion
TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale
UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie
VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{er} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion
AVIGNON Antoine-Nutrition
AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria-Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric-Chirurgie digestive
BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles -Pédiatrie
CAMU William-Neurologie
CANOVAS François-Anatomie
CARTRON Guillaume-Hématologie ; transfusion
CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique
CHANQUES Gérald – Anesthésie-réanimation
CORBEAU Pierre-Immunologie
COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation
DAUVILLIERS Yves-Physiologie
DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier-Dermatologie – vénéréologie
DE VOS John – Cytologie et histologie
DROUPY Stéphane -Urologie
DUCROS Anne-Neurologie
GARREL Renaud – Oto-rhino-laryngologie
HAYOT Maurice - Physiologie
KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence
KOENIG Michel-Génétique moléculaire
LABAUGE Pierre- Neurologie
LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie
LAVIGNE Jean-Philippe – Bactériologie – virologie, hygiène hospitalière
LECLERCQ Florence-Cardiologie
LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire
LE MOING Vincent – Maladies infectieuses, maladies tropicales
LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan -Physiologie
MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques - Rhumatologie
MORIN Denis-Pédiatrie
NAVARRO Francis-Chirurgie générale
PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel - Anatomie
PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie
PUJOL Pascal-Biologie cellulaire
PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie
QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TOUITOU Isabelle-Génétique
TRAN Tu-Anh-Pédiatrie
VERNHET Hélène-Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BOURDIN Arnaud-Pneumologie ; addictologie
CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire
CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CAPTIER Guillaume-Anatomie
CAYLA Guillaume-Cardiologie
COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale
COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation
DAIEN Vincent-Ophtalmologie
DORANDEU Anne-Médecine légale -
DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation
FAILLIE Jean-Luc – Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie
GENEVIEVE David-Génétique
GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -
GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale
HERLIN Christian – Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie
JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie
JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence
KALFA Nicolas-Chirurgie infantile
KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC Moglie - Néphrologie
LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas - Neurologie
LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric-Rhumatologie
MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier-Néphrologie
NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NOCCA David-Chirurgie digestive
PANARO Fabrizio-Chirurgie générale
PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie
PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie
POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François-Pédiatrie
ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François-Cardiologie
SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation
SIRVENT Nicolas-Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre – Dermato-vénérologie
SULTAN Ariane-Nutrition
THOUVENOT Éric-Neurologie
THURET Rodolphe-Urologie

VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max-Ophtalmologie
VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry-Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire

VISIER Laurent - Sociologie, démographie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

PROFESSEUR ASSOCIE - Médecine

BESSIS Didier - Dermato-vénéréologie

MEUNIER Isabelle – Ophtalmologie

MULLER Laurent – Anesthésiologie-réanimation

PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

BOULLE Nathalie – Biologie cellulaire

CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique

CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

FABBRO-PERAY Pascale-Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HILLAIRES-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

GIANSILY-BLAIZOT Muriel – Hématologie, transfusion

PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie

PUJOL Joseph-Anatomie

RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie

RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie

SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 1^{re} classe

BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire

BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire

BOURGIER Céline-Cancérologie ; Radiothérapie

BRET Caroline -Hématologie biologique

COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire

GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie

GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire

LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier – Médecine et santé au travail
MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie
MOUZAT Kévin-Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine-Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie
STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie
TUAILLON Edouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MCU-PH de 2^{ème} classe

BERTRAND Martin-Anatomie
DE JONG Audrey – Anesthésie-réanimation
DU THANH Aurélie-Dermato-vénéréologie
GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire
GOUZI Farès-Physiologie
HERRERO Astrid – Chirurgie générale
JEZIORSKI Éric-Pédiatrie
KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales
MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANTEL Alix – Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie – Thérapeutique, addictologie
SABLEWSKI Vanessa – Anatomie et cytologie pathologiques
THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale

Maîtres de conférence de 1^{ère} classe

COSTA David

Maîtres de conférence de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice
OUDE-ENGBERINK Agnès

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale

GARCIA Marc
MILLION Elodie
PAVAGEAU Sylvain
REBOUL Marie-Catherine
SERAYET Philippe

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Eric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine - Neurosciences
BERNEX Florence - Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé
CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire
DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences
MOUTOT Gilles - Philosophie
PASSERIEUX Emilie - Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie - Histologie
TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie
BASTIDE Sophie-Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis – Chirurgie générale
TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Remerciements

Mon Jury

Monsieur le Professeur **Philippe POUDEROUX**. Vous me faites l'honneur de présider le jury de ce jour très spécial qui parachève ces 10 années d'études. A titre plus professionnel, vos conseils avisés au bloc d'endoscopie ont été précieux dans ma formation. Merci de votre confiance.

Monsieur le Professeur **Eric ASSENAT**. Pour m'avoir proposé ce sujet de thèse passionnant et votre implication dedans, pour votre proximité avec votre équipe, votre pédagogie et votre confiance. Vos encouragements, vos longues relectures, corrections et discussions ont été primordiales dans l'élaboration de ce travail. Je suis fier d'intégrer votre équipe et espère ne pas vous décevoir.

Monsieur le Professeur **Boris GUIU**. Votre expertise dans le sujet de cette thèse faisait de vous un élément incontournable de ce jury. Votre présence ce jour m'honore, c'est une chance que nous avons au CHU de travailler avec vous et votre équipe.

Madame le Docteur **Marie DUPUY**. Tu es juste incroyable, ton dynamisme au travail et ton empathie sont des qualités hors normes, je suis fier et heureux de faire un bout du chemin de ma carrière avec toi. A titre personnel, merci pour ton implication dans cette thèse et ton soutien pendant l'internat, en gastro et en onco ! Ta présence dans mon jury de thèse était pour moi une évidence.

Monsieur le Docteur **Christophe CASSINOTTO**. Sans ton travail sur les stats cette thèse n'aurait tout simplement pas vu le jour. Merci d'avoir répondu à mes si nombreuses sollicitations. Te compter dans ce jury est un réel plaisir.

Mes amis

Qui ont été et sont là pour les bons moments !

L'équipe des Bonhommes !

Florentin, ami sincère, gentillesse incarnée et papa poule (remerciement inclus pour **Aurélie** et la petite Eléna! C'est un réel plaisir de vous voir nager dans le bonheur), **Julien**, même si je viens jamais sur Clermont je t'aime bien !, **Sami**, tonton, parti à l'autre bout du monde et **Nicolas** (...), cycliste infatigable !

Pour toutes les aventures, sportives ou moins sportives, les redoutables manades pendant l'externat et tous les nombreux moments passés ensemble.

Le gang de la Truffade !

Pierre-Emmanuel, un mec super, **Jean**, super coloc !, **Nico**, sportif accompli et homme de défis, **Vincent**, amateur de bière/clope et conteur d'histoires Genex, **Alexandre**, rideur toujours chaud.

Une équipe en or, skieurs et snowboarders d'élite, fidèles chaque année l'hiver et artisans de très bon souvenirs en toute saison !

Mes sous-colleurs

Flora, mon Baby, complice exceptionnelle pendant toutes ces années d'externat, heureux que tu ais pu rejoindre ton fromager **Mickaël** dans votre petit coin d'Arriège où c'est toujours un plaisir de vous retrouver. Tu n'es pas là aujourd'hui pour bébé très prochain, je vous souhaite tout le bonheur possible, vous allez faire de merveilleux parents.

Baptiste, véritable mec sympa, devenu frère gastro dans la région alpine.

Toute l'équipe de Perpignan

Pour cette aventure qu'était ce 1er semestre d'internat, colocs officiels et officieux, partenaires d'améliorés et de parties de padel.

Mathieu et Louise, papa et maman de la coloc 1, **Jimmy**, locataire du grenier, toujours partant du baby-foot et de Mario Kart, **Sabine**, toujours le sourire et la bonne humeur, **Emmanuelle**, sportive infatigable, **Arthur**, adopté de la coloc 1, grande gueule très sympathique, **Romain et Thomas**, les accros de la salle, **Chloé**, la gentille toute discrète, **Elodie et Simon**, joueur pro de baby et chambreur insupportable, **Justin**, alcoolique notoire, **Quentin**, co-interne exceptionnel d'onco, je t'adore sauf quand tu me mets 5-0 à FIFA, là je veux de te faire manger la Play, **Charlotte**, invitée de marque de la coloc 1, **Alexis et Julie**, couple pré-destiné.

Mes co-internes de Gastro

Les 3 filles de ma promo, la parité n'était pas vraiment respectée... :

-**Claire** : ma toute première co-interne, merci pour ce premier semestre partagé, un vrai bonheur d'avoir vécu cette aventure avec toi, je t'en veux un peu d'avoir été un des derniers au courant pour Basile quand même, mais ta sincère gentillesse est touchante, ne change rien !

-**Sarah** : co-interne onco-gastro de choc ! Toujours de bonne humeur, trop forte au point de me filer des complexes, tes fameux « tu vas voir Mr untel, il est trop chou chou » avec toujours un loup derrière. Partenaire de quelques aventures (la neige en montant au DESC à Clermont, c'était une épreuve !) et sauveuse de quelques notes de resto. Un vrai bonheur d'avoir partagé autant de semestres avec toi, heureux et fier de te côtoyer prochainement en tant que chef. Compte sur moi pour guetter le moment où Kevin sortira la bague...

-**Anne** : dynamique et pétillante, on s'est moins croisé dans nos semestres et c'est bien dommage, une vraie âme de leader, ne change rien !

Tous mes autres co-internes :

-**Ardavan** (oui oui je t'ai mis dans mes co-internes, ne sois pas vexé...), faux râleur mais vrai gentil, sarcastique à souhait, une pépite.

-**Barbara**, une rigueur et un professionnalisme à toute épreuve.

-**Héloïse**, tellement bienveillante, tellement touchante, un réel plaisir de t'avoir côtoyé sur tout le début de ton internat, j'espère te recroiser prochainement en gastro ou en onco.

-**Antoine**, ambianqueur exceptionnel à l'humour corrosif, accro de l'endoscope.

-**Mélanie**, toujours toute douce, content que tu aies trouvé ton bonheur.

-**Maxime et Jules**, indissociable binôme ! Bonne humeur garantie et grands guides spirituels de la vie affective.

-**Clément**, le mec sympa par définition, à la playlist improbable, et vrai soutien quand je vrillais sur cette thèse !

-**Lina**, toujours gentille, émerveillée de tout, ne change pas cette touche d'innocence absolument unique.

-Tous les autres que j'ai moins eu l'occasion de croiser : **Émilie**, madame zéro déchet, toujours positive et de bonne compagnie, **Nicolas**, partenaire occasionnel de squash, **Franz**, **Caroline**, **Najima** et **Victoria**, partenaires d'un périple champêtre aux Endoscopie de Limoges, **Flora** et **Pierre**.

Mes chefs de gastro

L'équipe de Perpignan

Faïza, véritable maman de ce début d'internat et icône à vie, **Ana et Maria Carmen**, les 2 pétillantes espagnoles, **Mahdi, Sofiane, Caroline, les Docteurs Remy et Herran**.

Vous avez accompagné mes premiers pas en gastro notamment mes premières endoscopies, merci pour votre pédagogie.

L'équipe d'HGE A

José, acolyte de gardes cauchemardesques, chef génial et vrai pédagogue, **Florence**, top chef à l'humour si décalé, **Marion**, toujours présente quand il faut et le mot gentil, félicitations pour la famille qui s'agrandit, **Lucy, Magda, Stéphanie, Romain**, tes MacDo sauveteurs en garde !, **les Prs Pageaux et Larrey**.

La greffe n'a définitivement pas été mon domaine de prédilection, mais vos conseils précieux m'ont fait évoluer.

L'équipe d'HGE B

Gaspard et Roman, grand frère chat noir, duo (couple ?) de chefs exceptionnel, pédagogues, patients, soutenant et drôles, **Jean-Christophe, Michaël, Guillaume et le Pr Blanc**.

Merci pour vos enseignements qui m'ont fait progresser ainsi que vos encouragements.

L'équipe de Nîmes

-**Bénédictte** : modèle très tôt depuis que j'ai mis les pieds en gastro au cours de mon externat, vrai soutien chaque jour au travail devenue amie dans la vie, tu es quelqu'un que j'admire.

Impossible de te citer sans parler de **Maxime**, force tranquille et auteur de parties de squashes acharnées, et votre petit Raphito, qui a bien de la chance d'avoir un couple de parents comme le sien.

-**Camille** : je dois avouer que tu me faisais peur au début... mais une fois passés tes sarcasmes, j'ai découvert quelqu'un de profondément gentille et soutenante, ton énergie chaque jour fait de toi quelqu'un de super à côtoyer ! Tu es au top !

-**Ludo** : véritable leader charismatique, toujours là quand on a besoin, un humour qui ne fait pas l'unanimité mais qui met une vraie bonne ambiance dans le service !

-**Jean-François** : papa Bourgoux, grand maître endoscopiste, tu es respecté pour ton humanité, ta profonde gentillesse et ton oreille toujours à l'écoute. Et il faut absolument qu'on arrive à jouer plus souvent au squash ensemble !!

-**Valérie** : je te découvre véritablement ce semestre, pétillante et dynamique au travail, un régal de te côtoyer toi aussi !

-**Stéphane** : ton humour noir est redoutable ! Et tes anecdotes toujours un régal. Par contre j'espère vraiment ne pas être l'héritier de ton karma...

-**Anthony** : champion du monde de sarcasmes ! Malgré tes petites piques tu es quelqu'un de vraiment sympa et pédagogue, c'est un bonheur de t'avoir rencontré.

-**Virginie** et le **Dr Ribard**, pour leurs conseils en onco et en hépato.

Aux différentes équipes que j'ai eu l'occasion de rencontrer, j'espère juste n'oublier personne...

Perpignan

Les IDE d'endoscopie **Annabelle, Corinne et Virginie** qui m'ont vu les premières faire joujou avec un endoscope.

Val d'Aurelle

Edwige, cadre exceptionnelle, bravo pour ta patience et ta gestion d'équipe.

Nadia, maman poule exceptionnelle, une vraie belle rencontre et un médecin en or.

L'équipe IDE/AS/ASH génialissime, franchement ça a été un régal de bosser avec vous et même de vous côtoyer au dehors, en particulier **Damien, Yacine, Ilham, Gabrielle, Audrey, Aurore, Fanny, Camille, Agathe, Virginie...** ce semestre était inoubliable en grande partie grâce à vous, c'est une énorme partie de ma profession que j'ai apprise à votre contact !

Emmanuelle, Thibault et Fabienne, pour leur pédagogie et leur disponibilité.

Virginie, meilleure médecin de soins pal jamais rencontrée, tes politiquement incorrects en staff sont un régal, ton œil en tant que médecin hors norme. Je remercie également tout le reste de l'EMSP de Val d'Au pour toutes les fois où vous nous avez tiré d'affaire.

L'équipe de nutrition, **Pierre, Nicolas**, toute l'équipe diet et d'endoscopie, **Thierry**, sauveur de mémoire ! Franchement votre efficacité est hallucinante. Un des grand regret de mon internat aura été de n'avoir pu faire partie de votre équipe sur un semestre.

Alexis, Sylvain et Xavier, pour avoir rendu la radiothérapie moins nébuleuse pour moi.

Mes co-internes de radiothérapie, grands amateurs de pause café : **Alexis, Elodie, Marie, Stan, Jérémy, Antoine et Nicolas**.

Et juste pour le plaisir de vous reciter, **Béné et Quentin**, définitivement ce semestre au B1 n'aurait pas été le même sans vous !

La gastro à Montpellier

Les équipes IDE d'HGE A et B qui ont passé quelques nuits difficiles avec moi ! Parmi lesquels je peux citer : Maxime, Sonia, Chourouk, Julien, Fabrice, Yohan, Guillaume, Pauline, Marie-Rose, Coline, Marie, ainsi que **Karima et Marie**, à la programmation !

Nos cadres qui s'arrachaient les cheveux pour nos entrées ! : **Mme Stavaux, Carine, Christelle**.

La gastro à Nîmes

Toute l'équipe soignante qui a eu à supporter ma mauvaise humeur pendant la préparation de cette thèse ! Spécialement : **Marie, Magalie, Romane, Jammel, Vincent, John, Eva, Clémence, Clara, Marine, Christelle, Audrey, Babeth, Myriam, Marylin, Constance, Justine, Maya**.

Je suis désolé ne pouvoir tous vous citer, vous êtes une équipe exceptionnelle, ne changez pas !

L'équipe d'onco de Saint-Eloi

Pauline, tu es la meilleure clinicienne que j'ai eu l'occasion de rencontrer, ton dynamisme et ta bonne humeur au travail sont un moteur énorme, tu m'énerves des fois avec tes piques mais dans le fond tu es quelqu'un de géniale et une véritable amie, je t'adore ! Et ce rire tonitruant... !!

Élodie, franchement je ne sais toujours pas comment tu faisais pour continuer enceinte jusqu'au cou... Quelqu'un de vraiment empathique toujours la main salvatrice tendue, ravi de te retrouver prochainement.

Clotilde, discrète mais la touche d'humour qu'il faut, un plaisir également de t'avoir rencontrée

et d'avoir la possibilité de retravailler avec toi.

Delphine T, un engagement total pour ses patients et une oreille attentive pour ses piou-piou !

Delphine S, on a juste eu l'occasion de se croiser, mais je suis sûr que ça sera un plaisir d'être dans la même équipe.

Amina pour ton compagnonnage en HDJ.

Sophie, co-interne impressionnante de calme, toujours posée, heureusement que ton caractère était là pour apaiser les tensions !

A toute l'équipe paramédicale, d'HDJ et de l'étage pour ce semestre inoubliable : **Agnès, Hélène, Marie, Mathieu, Julie, Elodie, Damien, Sofia, Vincent.**

A ma famille et mes proches

-**A mes parents** : pour votre amour et votre soutien, **ma Mère** tellement attentive, à l'écoute en toute circonstance, **mon Père**, véritable pilier, prêter serment 28 ans après toi dans le même lieu est un moment riche en émotion et un honneur en tant que fils. Vous avez toute mon admiration et mon amour, je vous dois juste ce que je suis.

-**A mes frères** : **Maxime et Marc**, mes meilleurs complices dans la vie, le lien qui nous unit est indestructible.

-**Papi Génou et Mamie Lulu** : mes grands-parents adorés, toujours là pour leurs petits-enfants. Je vous aime.

-Mes oncles, tantes, cousins et cousine : **Bicounet, Tatie Marie, Tatie Hélène, Jean-Luc, Hugo, Caroline, Clément, Pierre et Brice**. Elle est chouette la famille Castano quand même !

-**Les Azéma/Spavone** : vous avez une place toute particulière dans mon cœur, nombre des meilleurs souvenirs d'enfance vous sont associés, **Bijo, Jean-Marc, Hélène, Tata Rolande, JP et Coco**, vous me manquez tous les deux, j'espère que vous êtes fiers de ce moment là où vous êtes.

-Les cousins Villevielle/Cussac/Cirone/Borderie : dur dur de se voir aussi souvent qu'on le souhaiterait mais c'est toujours pour des super moments ! : **Jean-Marc, Bouchon, Laura, Mélissa, Pat', Marie-jo** de là où tu es, **Julie et Dan, Thomas la Cuss', Roméo, Marie-Christine, Christophe et Aurélie, Véro, Fafa, Michel, Manon et Élis**a.

-La famille de Laura, devenue une deuxième famille : **Randa et Marc**, pour m'avoir accueilli au sein de votre foyer, **Elsa et Inès**, pour l'amour qui vous unit toutes les 3 avec Laura, je vous adore.

-Notre Team proche : **Vincent, Amandine et Lola** et les « spécial guests », **Fléchette et Fléchettons**.

A mon Amour

Laura

Tu es la femme de ma vie. Depuis 8 ans que nous sommes côte à côté, ton soutien pendant tout ce temps a été inestimable. Tu rends tout simplement ma vie heureuse, je pense vraiment notre amour solide et sincère. Je t'aime.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

1/ Cancer colorectal en France

- 1.1/ Epidémiologie*
- 1.2/ Dépistage et diagnostic*
- 1.3/ Classification*
- 1.4/ Bilan d'extension et pré-thérapeutique*

2/Prise en charge des métastases hépatiques du cancer colorectal

- 2.1/Moyens thérapeutiques*
 - 2.1.1/ La chirurgie*
 - 2.1.2/ Les traitements systémiques*
 - 2.1.2.1/ La chimiothérapie*
 - 2.1.2.2/ Les thérapies ciblées*
 - 2.1.3/ Les traitements loco-régionaux*
 - 2.1.3.1/ La chimiothérapie intra-artérielle hépatique*
 - 2.1.3.2/ Autres traitements intra-artériels hépatiques*
 - 2.1.3.3/ Techniques de destruction focalisée*
 - 2.1.3.4/ La radiothérapie externe*
- 2.2/Critères d'opérabilité et de résecabilité des métastases hépatiques*
- 2.3/ Stratégies thérapeutiques*
 - 2.3.1/ Stratégies thérapeutiques en présence de métastases hépatiques résecables*
 - 2.3.2/ Stratégies thérapeutiques en présence de métastases hépatiques à la limite de la résecabilité*
 - 2.3.3/ Stratégies thérapeutiques en présence de métastases hépatiques jamais résecables*

3/ La chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH)

- 3.1/ Historique*
- 3.2/ Rationnel biologique*
- 3.4/ Techniques de pose du cathéter intra-artériel hépatique (KTIAH)*
 - 3.4.1/ Technique de pose chirurgicale du KTIAH*
 - 3.4.2/ Technique de pose radiologique (percutanée) du KTIAH*
 - 3.4.3/ Complications en lien avec la pose de KTIAH*
- 3.5/ Modalités de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique*
 - 3.5.1/ Drogue utilisée sur le KTIAH*
 - 3.5.2/ Combinaison avec les thérapies systémiques*
- 3.6/ Résultats actuels*
- 3.7/ Indications actuelles*

LES OBJECTIFS

MATERIEL ET METHODES

1/ Design de l'étude

2/ Modalité de recueil des données

3/ Données recueillies

- 3.1 / Patient et caractéristiques tumorales
- 3.2 / Données technique du cathéter intra-artériel hépatique
- 3.3 / Place de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique dans l'arsenal thérapeutique
- 3.4 / Modalités de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique

4/ Données analysées

- 4.1 / Efficacité
 - 4.1.1 / Critère de jugement principal : la résection ou équivalent
 - 4.1.2 / Réponse radiologique
 - 4.1.3 / Analyses de survie
- 4.2 / Tolérance
 - 4.2.1 / Tolérance liée au cathéter
 - 4.2.2 / Tolérance liée à la chimiothérapie
 - 4.2.3 / Arrêt précoce de traitement
- 4.3/ Études en sous-groupes
 - 4.3.1/ Critère de jugement principal
 - 4.3.2/ Réponse
 - 4.3.3/ Taux de survie
 - 4.3.4/ Toxicités de grade 3/4 et arrêts prématurés de traitement
 - 4.3.5/ Arrêts pour toxicités limitantes
 - 4.3.7/ Arrêts de traitement pour problématique spécifique à la CIAH : toxicités spécifiques et problématiques liées au KTIAH
- 4.4/ Autres analyses
 - 4.4.1/ Motif d'arrêt de la CIAH
 - 4.4.2/ Après la chirurgie de résection hépatique (ou équivalent) : mortalité post-opératoire et données de survie (OS et PFS)

5/ Méthodes statistiques

RESULTATS

1/ Recrutement

2/ Intervention

3/ Résultats principaux

- 3.1/ Efficacité
 - 3.1.1/ Critère de jugement principal : Résection ou équivalent
 - 3.1.2/ Réponse RECIST
 - 3.1.3/ Survie
 - 3.1.3.1/ Survie Globale (OS)
 - 3.1.3.2/ Survie sans progression (PFS)
- 3.2/ Tolérance
 - 3.2.1/ Tolérance liée à la pose et à l'utilisation du cathéter intra-artériel hépatique

- 3.2.2/ Toxicité relevées lors de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique
- 3.2.3/ Arrêts prématurés de traitement pour toxicités ou problème spécifique lié au cathéter intra-artériel hépatique

4/ Analyses en sous-groupes

4.1/ Efficacité

- 4.1.1/ CJP : résection ou équivalent
- 4.1.2/ Réponse RECIST
- 4.1.3/ Survie
 - 4.1.3.1/ Survie globale
 - 4.1.3.2/ Survie sans progression

4.2/ Toxicité

- 4.2.1/ Toxicités de grade 3/4
- 4.2.2/ Arrêts prématurés de traitement pour toxicités limitantes
- 4.2.3/ Douleurs abdominales nécessitant un traitement morphinique
- 4.2.4/ Arrêts pour toxicités liées spécifiquement à la pose et à l'utilisation du cathéter intra-artériel hépatique

5/ Autres analyses

- 5.1/ Motifs d'arrêt de la CIAH
- 5.2/ Patients opérés : et après la chirurgie ?

DISCUSSION

1/ Résultats principaux

2/ Caractéristiques de la population

3/ Intervention thérapeutique

- 3.1/ Indications retenues de chimiothérapies intra-artérielles hépatiques
- 3.2/ Pose du cathéter intra-artériel hépatique
- 3.3/ Modalités d'administration de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique

4/ Efficacité

- 4.1/ Critère de jugement principal : résection ou équivalent
- 4.2/ Critères secondaires
 - 4.2.1/ La réponse
 - 4.2.2/ La survie (OS et PFS)

5/ Toxicités

- 5.1/ Sécurité de pose et d'utilisation du cathéter intra-artériel hépatique
- 5.2/ Toxicités globales

6/ Caractéristiques de sous-groupes particulièrement notables

7/ Points forts

8/ Points faibles

9/ Comparaison avec une autre étude similaire : une expérience du Nord-Ouest de la France (étude rétrospective)

10/ Conséquences potentielles pour la pratique

- 10.1/ CIAH en pré-opératoire associée à une chimiothérapie systémique si la chimiothérapie systémique seule n'a pas permis un downstaging suffisant ou ne permettra pas un downstaging suffisant (recommandation : grade C).
- 10.2/ en situation palliative en cas de maladie résistante à la chimiothérapie systémique (recommandation : grade C).

11/ Perspectives

- 11.1/ La CIAH : certitudes et questions en suspens
- 11.2/ D'autres traitements intra-artériels hépatiques : SIRT et DEBIRI
 - 11.2.1/ La radio-embolisation : le SIRT
 - 11.2.2/ La chimio-embolisation : le DEBIRI
- 11.3/ Essais thérapeutiques en cours
 - 11.3.1/ PRODIGE 49 - OSCAR
 - 11.3.2/ SULTAN
 - 11.3.3/ Une proposition d'essai contrôlée randomisée ?

CONCLUSION

INTRODUCTION

1/ Cancer colorectal en France

1.1/ Épidémiologie

En France, le cancer colorectal se situe au 3ème rang en termes d'incidence et de prévalence (20 % de tous les cancers) après le cancer de la prostate et celui du sein. Le nombre de nouveaux cas estimés en 2012 était de 42 000 cancers colorectaux avec 65 % de localisation colique. Il représentait la 2ème cause de mortalité par cancer avec 17 000 décès en 2012. Tous stades confondus, la survie à 5 ans du cancer du côlon est d'environ 60 %. [1,2]

Le foie est le site métastatique préférentiel (70-80 %) de ce cancer. 15 à 25 % des patients présentent des métastases hépatiques synchrones au diagnostic et 30 à 60 % des patients atteints de cancer colorectaux présentent une évolution secondaire hépatique exclusive ou prédominante. [3]

L'atteinte hépatique dans le cancer colorectal métastatique est un élément péjoratif majeur, avec une survie globale à 5 ans de 20 %. [3,4]

1.2/ Dépistage et diagnostic

Le dépistage a pour objectif de diagnostiquer précocement des sujets asymptomatiques à risque de cancer colorectal. En France, la stratégie de dépistage est organisée sur la notion de groupe à risque.

Les personnes à risque intermédiaire, défini par la population globale de plus de 50 ans, asymptomatique, sans antécédent familial au premier degré de cancer colorectal et sans antécédent personnel d'adénome ou de cancer colorectal, bénéficie d'un test de dépistage de masse, tous les 2 ans, de 50 à 74 ans. Ce test consiste en une recherche immunologique de sang dans les selles, réalisée sur un seul prélèvement. Un test positif doit proposer la réalisation d'une coloscopie. [5]

Les personnes à risque élevé (antécédent personnel d'adénome, antécédent personnel ou familial au premier degré de cancer colorectal, maladie inflammatoire chronique de l'intestin) ou très élevé (formes génétiques telles que la polypose adénomateuse familiale ou le syndrome de Lynch) doivent relever d'une stratégie de dépistage par coloscopie d'emblée

La maladie est parfois diagnostiquée sur des symptômes, pouvant être en lien avec la tumeur primitive (hémorragie digestive, syndrome occlusif ou sub-occlusif, syndrome rectal, surinfection) ou les éventuelles métastases (ictère, douleur...).

Le diagnostic formel de cancer colorectal repose sur l'anatomopathologie. Le plus souvent, celle-ci est obtenue via des biopsies effectuées sur la tumeur primitive, au cours d'un examen endoscopique (coloscopie ou rectoscopie) et/ou sur le site métastatique. L'histologie de loin la plus fréquemment rencontrée est celle d'un adénocarcinome lieberkhunien.

1.3/ Classification

La classification actuellement utilisée dans le cancer colorectal est la classification TNM 8e édition de 2019 [1]. Le détail de cette classification figure en annexe.

1.4/ Bilan d'extension et pré-thérapeutique

En dehors d'une complication (perforation, occlusion), une coloscopie de bonne qualité, et si possible totale, avec biopsies de la (des) lésion(s) colique(s) suspecte(s) non accessible(s) à un geste d'exérèse endoscopique doit être réalisée.

Le bilan d'extension minimal doit comprendre un examen clinique complet, un scanner thoraco-abdomino-pelvien injecté (à défaut en cas de contre-indication à l'utilisation de produit de contraste iodé : une IRM hépatique avec injection de Gadolinium et un scanner thoracique non injecté) et une IRM rectale en cas de primitif rectal ou de la charnière recto-sigmoïdienne.

En cas de métastase(s) hépatique(s) potentiellement résécables, une volumétrie hépatique et tumorale par scanner ou par scintigraphie à la mébrofénine ou une IRM hépatique injectée avec séquence de diffusion peuvent être utiles à la décision chirurgicale ou non.

Un bilan biologique standard ainsi qu'un dosage de l'ACE sont recommandés avant initiation du traitement.

Il est recommandé d'effectuer un dépistage d'un déficit en DPD par dosage de l'uracilémie (phénotypage) en cas de chimiothérapie par 5FU IV ou capécitabine envisagée.

Une évaluation cardiaque comportant au minimum un ECG est recommandée.

La détermination du statut RAS, BRAF et du phénotypage MSI est recommandée en situation métastatique afin d'adapter la prise en charge thérapeutique.

Chez le sujet de plus de 70 ans, le questionnaire de dépistage G8 pour évaluer la nécessité de recours au gériatre est recommandé. [1]

2/ Prise en charge des métastases hépatiques du cancer colorectal

2.1/ Moyens thérapeutiques

2.1.1/ La chirurgie

La résection chirurgicale complète est le seul traitement curatif et est associée à une nette majoration de la survie globale à 5 ans, de l'ordre de 50 à 80 %, et à une survie sans progression à 5 ans de 10 à 20 %. Cette résection n'est possible que dans 10-15 % des cas. Cependant ces dernières années, avec l'avènement des chimiothérapies modernes, utilisées en doublet ou en triplet, ainsi que des thérapies ciblées, les réponses à ces traitements systémiques ont permis une augmentation du taux de résection secondaire de l'ordre de 10 à 30 %. [3]

La résection est indiquée uniquement en cas d'exérèse R0 possible.

Initialement très stricte (maximum 3 lésions, avec atteinte unilobaire), l'amélioration des traitements systémiques a permis un élargissement de ces critères de résection.

L'intervention peut se dérouler en 1 ou 2 temps.

Une évaluation pré-opératoire de la fonction du futur foie restant est indispensable pour limiter le risque d'insuffisance hépatique sévère voire létale en post opératoire.

Des techniques pré-opératoires, notamment l'embolisation portale segmentaire, peuvent être nécessaires afin d'obtenir une hypertrophie compensatrice du futur foie restant avant la chirurgie.

L'intervention débute par une exploration complète de la cavité abdominale suivie d'une exploration visuelle et manuelle, complétée par échographie per-opératoire, du foie. La chirurgie d'exérèse des métastases hépatiques doit enlever de manière radicale toute lésion visualisée sur le bilan morphologique pré-opératoire et/ou sur l'échographie péri-opératoire.

Les techniques d'hépatectomie dépendent du nombre, de la taille et de la topographie des

métastases. [3,4]

2.1.2/ Les traitements systémiques

2.1.2.1/ la chimiothérapie systémique

La chimiothérapie systémique dans le cancer colorectal métastatique peut être utilisée dans de nombreuses situations : en péri-opératoire ou en adjuvant, en situation d'intensification thérapeutique en vue d'une résection secondaire et en situation palliative.

La référence dans le cancer colorectal métastatique est une bi ou une trichimiothérapie suivant l'indication.

Le 5FU est la pierre angulaire des traitements systémiques du cancer colorectal. Il est associé en doublet ou en triplet avec l'oxaliplatine et/ou l'irinotecan. L'association avec les thérapies ciblées est également devenue habituelle.

La chimiothérapie est administrée par voie intra-veineuse, le plus souvent via un Port-à-Cathéter (PAC), à un rythme d'une cure tous les 15 jours.

Des thérapies orales (Regorafenib et Trifluridine/Tipiracil) sont aussi utilisables au-delà de la 2e ligne thérapeutique. [4]

2.1.2.2/ les thérapies ciblées

Il existe 2 types de thérapies ciblées utilisées dans le cancer colorectal métastatique : les anti-EGFR (panitumumab ou cetuximab) et anti-VEGF (bevacizumab et aflibercept). Leur utilisation est réservée aux situations métastatiques exclusives (hors situation péri-opératoire ou adjuvante donc).

L'utilisation des anti-EGFR est conditionnée par la mise en évidence à l'histologie d'un statut RAS sauvage (wild-type).

Les thérapies ciblées sont utilisées en perfusion IV, de manière concomitante à la chimiothérapie. [4]

2.1.3/ Les traitements loco-régionaux

2.1.3.1/ La chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH)

Elle est l'objet principal de cette thèse et bénéficiera donc d'un chapitre spécifique plus loin dans cette introduction, détaillant ses indications, les techniques de pose du cathéter, les drogues utilisées, et les résultats connus à ce jour.

Elle consiste à administrer directement un traitement anti-mytotique au sein des artères hépatiques, permettant d'augmenter l'effet local de la chimiothérapie tout en diminuant les effets secondaires systémiques. [4]

2.1.3.2/ Autres traitements intra-artériels hépatiques

Il en existe deux, récemment développés : le DEBIRI (chimio-embolisation à l'irinotecan) et la radio-embolisation hépatique (ThéraSphère ou SIR-sphère). Ces traitements ne sont envisageables qu'en cas de métastases hépatiques prédominantes et avec une fonction

hépatique conservée. [4]

2.1.3.3/ Techniques de destruction focalisée

Elles sont employées soit de manière per-cutanée, soit en per-opératoire avec un abord chirurgical.

Il s'agit le plus souvent d'une destruction thermique, réalisée par radiofréquence, micro-ondes ou plus rarement cryothérapie. Plus récemment, une technique de destruction non thermique, l'électroporation irréversible, est apparue. Cette technique est plus complexe mais permet de s'affranchir de certaines contre-indications des techniques thermiques, notamment les contacts vasculaires.

Les meilleurs résultats sont obtenus lorsque les métastases hépatiques sont petites (<3 cm) en nombre réduit (<5) et à distance d'une structure vasculaire ou biliaire.

Elle peut être utilisée seule : en cas de contre-indication chirurgicale, en cas de lésions qui nécessiterait une résection hépatique étendue pouvant compromettre la fonction hépatique restante, ou en cas de métastases hépatiques non résécables si celles-ci sont toutes accessibles à un traitement per-cutané.

Elle peut également être combinée aux techniques chirurgicales, en pré-opératoire, per-opératoire ou post-opératoire.

Si les métastases hépatiques sont non résécables mais toutes accessibles à un traitement par destruction focalisée (<10 métastases), l'association chimiothérapie et destruction focalisée permet d'obtenir de meilleures survies, sans progression et globale, qu'une chimiothérapie palliative. [4,6]

2.1.3.4/ La radiothérapie externe

La technique de référence est la radiothérapie stéréotaxique.

Elle est indiquée en situation curative en cas de maladie oligo-métastatique.

Son usage est principalement restreint aux situations de contre-indication à la chirurgie ou à la radiofréquence. [4]

2.2/ Critères d'opérabilité et de résécabilité des métastases hépatiques

L'évaluation de ces critères est une étape primordiale à la prise de décision thérapeutique dans le cadre de la prise en charge d'un cancer colorectal avec métastases hépatiques.

La résection chirurgicale est le traitement curatif potentiel de référence et doit toujours être discutée et régulièrement réévaluée à chaque étape du traitement en réunion de concertation pluridisciplinaire, la discussion reposant sur le rapport bénéfice/risque de la résection.

Dans le cadre de la résection de métastases hépatiques, 5 critères sont observés :

- le terrain : compatible ou non avec l'anesthésie et le geste chirurgical
- la situation carcinologique : possibilité de résection R0 de l'ensemble des métastases
- les contraintes anatomiques, notamment en cas d'envahissement vasculaire, la résection devant laisser un parenchyme avec sa propre vascularisation et son drainage biliaire
- les données techniques : nécessité de laisser en place un volume de parenchyme hépatique suffisant (de 25 à 40 % selon l'existence d'une hépatopathie sous-jacente ou non) afin d'éviter le risque d'insuffisance hépatique sévère voire létale en post-opératoire
- la chimio-sensibilité des lésions, définie par l'absence de progression sous chimiothérapie.

Cette évaluation permet de définir 3 groupes de métastases hépatiques : « résécables », « à la limite de la résécabilité » et « jamais résécables ».

La détermination de ce groupe permet ensuite d'élaborer les objectifs thérapeutiques et la stratégie à mettre en place.

Les critères détaillés de résécabilité et d'opérabilité figurent en annexe. [4]

2.3/ Stratégies thérapeutiques

2.3.1/ Stratégies thérapeutiques en présence de métastases hépatiques résécables

Cette situation concerne 15 à 20 % des patients. [3]

La stratégie de référence à ce jour est une chimiothérapie pré-opératoire pendant 6 cures, suivie d'une chirurgie hépatique puis de 6 cures de chimiothérapie post-opératoire.

Le protocole de chimiothérapie de référence est le FOLFOX 4 simplifié (association 5FU et Oxaliplatine)

Il existe des cas particuliers où la chirurgie peut s'envisager d'emblée, notamment en cas de lésions de petites tailles susceptibles de disparaître sous chimiothérapie.

Lorsque les métastases hépatiques sont synchrones à la tumeur primitive : la stratégie classique consiste à effectuer la chirurgie du primitif, suivie de la chirurgie hépatique. Une stratégie en 1 temps peut s'envisager en cas de primitif non compliqué et d'exérèse hépatique simple chez un sujet en bon état général. La stratégie inversée (chirurgie hépatique première, puis primitif dans un second temps) peut être discuté. La chimiothérapie péri-opératoire est d'usage.

2.3.2/ Stratégies thérapeutiques en présence de métastases hépatiques à la limite de la résécabilité

L'objectif chez ces patients est d'obtenir une réponse thérapeutique suffisante pour envisager une chirurgie secondaire.

Il est donc recommandé d'utiliser en première ligne un traitement permettant d'obtenir des taux de réponses élevés Il est recommandé d'utiliser une polychimiothérapie (bi ou tri chimiothérapie : FOLFOX ou FOLFIRI ou FOLFIRINOX) associée à une thérapie ciblée (soit anti EGFR en cas de statut RAS sauvages soit bévacicumab (quelque soit le statut RAS). [4]

La réponse au traitement doit être réévaluée précocement, au bout de 8 semaines, afin d'envisager ou non un geste de résection secondaire.

Environ 20 % des patients initialement non résécables pourront ainsi bénéficier d'un geste de résection secondaire. [3,7,8]

En cas de métastases hépatiques initialement non résécables, devenant résécables après un traitement d'induction, la morbidité de l'hépatectomie est majorée après 6 cycles de chimiothérapie. [9-12]. Il est donc recommandé d'opérer dès que les métastases deviennent résécables, sans attendre au-delà de 4 mois de traitement par chimiothérapie (la réponse maximale attendue se situe entre 2 et 4 mois). Il est nécessaire de respecter un délai de 4 à 6 semaines avant d'opérer.

Chez les patients finalement opérés, on recommande une durée de traitement par chimiothérapie pré et post-opératoire d'une durée de 6 mois. Le schéma de chimiothérapie ayant permis d'obtenir la réponse est privilégié en post-opératoire Il n'est pas recommandé de poursuivre la biothérapie après chirurgie. [4]

2.3.3/ Stratégies thérapeutiques en présence de métastases hépatiques jamais résécables

L'objectif chez ces patients est d'allonger la durée de survie globale et de retarder les symptômes liés à la maladie, tout en limitant les toxicités liées au traitement.

Le traitement de référence est une chimiothérapie palliative associée à une biothérapie selon le statut RAS.

En cas de volume tumoral modéré, avec des métastases non ou peu symptomatique et non menaçantes, 2 stratégies se discutent : soit une stratégie d'escalade thérapeutique, débutant par une monochimiothérapie par 5FU (ou capécitabine) + biothérapie, soit une stratégie de polychimiothérapie (FOLFOX ou FOLFIRI) + biothérapie afin de favoriser ultérieurement un traitement d'entretien ou une pause thérapeutique.

En l'absence de symptômes majeurs liés au cancer, des stratégies « d'épargne » de certaines molécules permettent de réserver ces molécules pour des lignes ultérieures et d'en limiter les toxicités. Une trichimiothérapie ne semble donc pas adapté à une situation claire de non résécabilité avec une maladie pauci-symptomatique.

A partir de la 3e ligne, des thérapies orales, le regorafenib et le trifluridine/tipiracil, sont utilisables, leur forme orale entrant bien en compte en vue d'un objectif de qualité de vie.

En cas de métastases menaçantes, d'une progression tumorale rapide ou d'un syndrome tumoral majeur imputable à l'importance de la maladie métastatique ou d'un statut BRAF muté, une stratégie de bi ou tri-chimiothérapie associée à une biothérapie sera privilégiée en vue d'obtenir une réponse rapide avec pour objectif une amélioration clinique ou de retarder l'apparition de complications sévères voir létales (notamment insuffisance hépatique).

Enfin, chez les patients avec un statut MSI, une inclusion dans un essai thérapeutique pour une immunothérapie (anti-PD1 ou anti-PDL1) est à envisager. [4]

2.3.4/ Stratégies thérapeutiques en cas de récurrence hépatiques après une première résection

Les données actuelles sont en faveur d'un raisonnement identique en cas de récurrence après une première chirurgie hépatique, la résection d'une 2e occurrence permettant une amélioration du pronostic de la maladie. Les résections itératives permettent d'obtenir des résultats comparables aux premières résections. Une nouvelle hépatectomie est justifiée sur les mêmes critères que la première résection. [4]

3/ La chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH)

3.1/ Historique

La chimiothérapie intra-artérielle hépatique est apparue dans l'arsenal thérapeutique depuis maintenant une trentaine d'années, associée à une augmentation de la réponse locale, plus récemment, et sous certaines conditions, à des résections secondaires, et dans très peu d'études, à une augmentation de la survie globale. L'objectif principal de cette thérapie était d'accentuer la réponse locale, afin d'envisager un taux de réponse permettant dans certains cas une résection secondaire. [3]

Les premières administrations de CIAH étaient effectuées à l'aide d'une pompe externe. Ce système était compliqué d'un taux élevé de désadaptation du cathéter, d'infection du cathéter et de variation de débit de chimiothérapie. [13]

Les premières molécules étudiées par voie intra-artérielle hépatique étaient les

fluoropyrimidines. En 1992, *Rougier et al* ont randomisés 163 patients entre un groupe interventionnel qui recevait du FUDR par voie intra-artérielle hépatique, versus un groupe contrôle dont le choix du traitement était laissé à l'investigateur. Le taux de réponse était de 49 % dans le groupe IA, contre 13 % dans le groupe contrôle. La médiane de survie était de 15 mois dans le groupe CIAH vs 11 mois dans le groupe contrôle ($p=0,02$), et une survie globale à 5 ans de 7 %. [14]

Une méta-analyse de 2009 a regroupé plusieurs essais randomisés comparant une fluoropyrimidine par voie intra-artérielle hépatique à la voie IV. 10 études avaient été regroupées, concernant une majorité de patients naïfs de traitement. Le taux de réponse était clairement en faveur du traitement intra-artériel : 42,9 % *versus* 18,4 % dans le traitement IV (RR=2,26, IC 95 % : 1,8- 2,84, $p < 0,0001$). Il n'y avait en revanche pas de différence significative de survie globale qui atteignait 15,9 mois dans le groupe IA, contre 12,4 mois dans le groupe IV ($p = 0,24$, HR = 0,9, IC 95 % :0,76-1,07, probablement car un cross-over était autorisé dans 4 études sur les 10 retenues. De plus, les résections hépatiques après downsizing chez des patients initialement non résecables n'étaient pas une pratique courante à l'époque où a été réalisée la plupart des essais de cette méta-analyse.

Le risque principal redouté avec l'utilisation du 5FU ou du FUDR par voie intra-artérielle hépatique était alors la progression extra-hépatique, chez des patients qui n'avait plus de traitement systémique associé (le 5FU était alors utilisé en monothérapie). [15]

A la fin des années 90, de nouvelles molécules cytotoxiques sont apparues dans l'arsenal thérapeutique systémique, telles que l'oxaliplatine et l'irinotecan. Ces molécules ont donc été testées à leur tour par voie intra-artérielle hépatique, l'avantage de cette option étant de pouvoir maintenir un traitement systémique par fluoropyrimidine dans un objectif de limiter le risque de progression extra-hépatique.

Une étude de phase II réalisée chez 28 patients en 2005 en 1e ou 2e ligne avec oxaliplatine en IAH (100 mg/m² sur 2h) en association avec du 5FU par voie IV toutes les 2 semaines, retrouvait un taux de réponse de 64 %, un taux de résections secondaires de 17,6 % et une survie globale médiane de 27 mois. [16]

Une autre étude réalisée en 2008 a testé cette même combinaison thérapeutique lors de lignes ultérieures. Sur 44 patients, le taux de réponses objectives était de 55 %, avec un taux de contrôle de 87 %, 18 % d'entre eux avaient pu bénéficier d'une résection secondaire et une survie médiane sans progression et globale de 7 et 16 mois respectivement était observée. [17]

Une autre étude, rétrospective cette fois, menée en 2009, s'est intéressée à 87 patients, toujours traités par oxaliplatine IAH et 5FU IV, après échec d'un traitement par chimiothérapie conventionnelle. 21 patients (24,1 %) ont pu bénéficier d'un geste de résection des métastases hépatiques et/ou une ablation par radiofréquence. La survie globale à 5 ans à compter de la date du diagnostic de la maladie métastatique hépatique était de 56 % contre 0 % ($p < 0,0001$) Les patients opérés avaient une survie à deux ans (à compter de la chirurgie) de 10 % et une médiane de survie globale de 41,9 mois. [18]

Plus récemment, les anticorps anti-monoclonaux de type anti-EGFR et anti-VEGF sont apparus dans l'arsenal thérapeutique, et ont donc été testés en association avec la CIAH. 2 études ont été ainsi présentées à l'ESMO en 2012. L'étude CHOICE étudiait, chez des patients naïfs de tout traitement, KRAS sauvage exclusivement suite à un amendement de 2008, avec des métastases hépatiques non résecables, une CIAH par Oxaliplatine associée par voie systémique à du LV5FU et du Cetuximab. 35 patients avaient été recrutés dans 8 centres. Le taux de réponses objectives, qui était l'objectif principal, était de 80 % en intention de traiter, avec un taux à 85 % chez les patients KRAS sauvage, pour un taux de contrôle de la maladie à 89 %. 23 patients avaient pu être opérés (65,7 %) dont 17 résections R0. Les survies globale et sans progression chez les patients KRAS sauvage étaient respectivement de 45 et 20 mois. En terme de toxicité grade III/IV, on retrouvait : 40 % de douleurs abdominales, 34 % de

neuropathies périphériques, 29 % de toxicités cutanées, 37 % de neutropénies. [19]
Une autre étude, OPTILIV-07 (publiée par la suite en 2016), a étudié un protocole de CIAH particulièrement agressif. Des sujets KRAS sauvage, tous pré-traités par 2 ou 3 lignes, recevaient une combinaison intra-artérielle hépatique par de l'oxaliplatine, de l'irinotecan et du 5FU, en association avec le cetuximab par voie systémique. 64 patients ont été inclus de manière multicentrique. Le taux de réponse objective était de 45 % (IC 95 % : 31-59), le taux de contrôle de la maladie de 83 %, le taux de résections hépatiques secondaires de 29,7 %, les médianes de survie sans progression et de survie globale respectivement de 9,1 et de 28,6 mois. [20]

Actuellement, la CIAH est dorénavant administrée sur un Port-à-Cathéter dont la tubulure est implantée dans l'artère hépatique.

La contrainte principale de cette thérapie repose sur des données techniques. En effet, la pose et l'utilisation d'un cathéter intra-artériel hépatique nécessite une expérience dans le domaine restreignant son usage à des centres experts.

3.2/ Rationnel biologique

La vascularisation du foie non tumoral repose à 70 % sur la veine porte et ses branches et 30 % sur les artères hépatiques droite et gauche, là où la vascularisation des métastases hépatiques dérive en exclusivité de la vascularisation artérielle hépatique. L'administration de chimiothérapie directement au sein de la vascularisation artérielle hépatique permet donc de majorer la concentration de cytotoxiques au sein de la tumeur sans augmentation de la concentration systémique. [21]

Des données récentes de pharmacocinétiques ont retrouvé des résultats intéressants après chimiothérapie intra-artérielle hépatique, favorables à son utilisation. [22,23]

3.3/ Situations cliniques pouvant justifier l'emploi d'une CIAH

Dans le cadre de métastases hépatiques de cancers colorectaux, il existe deux situations dans lesquelles il y a un rationnel à envisager un traitement par CIAH.

La première est la situation de métastases hépatiques prédominantes non résécables. L'objectif concevable dans cette situation serait soit une majoration des concentrations tumorales en cytotoxiques ayant pour effet une majoration de la réponse en vue d'obtenir une résécabilité secondaire des lésions hépatiques, soit une limitation des effets systémiques des chimiothérapies tout en conservant un contrôle tumoral local chez des patients jamais résécables.

La seconde serait la situation de métastases hépatiques réséquées, avec la CIAH utilisée de manière adjuvante afin de prévenir le risque de récurrence hépatique de la maladie.

3.4/ Techniques de pose du cathéter intra-artériel hépatique (KTIAH)

Le cathéter intra-artériel hépatique peut être implanté soit selon une technique chirurgicale soit de manière percutanée sous contrôle radiologique.

Des schémas explicatifs pour les deux techniques de pose figurent en annexe.

3.4.1/ Technique de pose chirurgicale du KTIAH

La technique chirurgicale consiste à placer le cathéter lors d'une laparotomie, associant une ligature prophylactique des vaisseaux artériels pour éviter les perfusions extra-hépatiques,

ainsi qu'une cholécystectomie prophylactique afin d'éviter une cholécystite toxique. Ce geste est idéalement réalisé lors de la même laparotomie permettant la résection de la tumeur primitive. L'extrémité du cathéter est positionnée au niveau de l'artère gastro-duodénale, avec la chambre implantable localisée en fosse iliaque droite. La perfusion du cathéter en per-opératoire permet de s'assurer du bon fonctionnement de ce dernier et de l'absence de diffusion extra-hépatique. [3]

3.4.2/ Technique de pose radiologique (percutanée) du KTIAH

La technique percutanée utilise comme voie d'abord l'artère fémorale (plus rarement l'artère axillaire). Le cathéter est monté à l'aide d'un fil guide dans l'artère gastro-duodénale puis l'artère hépatique. La première étape du geste consiste à créer une monopédiculisation hépatique (c'est à dire faire en sorte que la vascularisation artérielle hépatique ne soit assurée que par une seule branche, en embolisant les autres branches). C'est dans cette branche que sera implanté le cathéter. La chimiothérapie sera par la suite administrée à l'ensemble du foie grâce à des shunts intra-hépatiques physiologiques. Dans la suite du geste, une embolisation de l'artère gastro-duodénale, de l'artère gastrique droite +/- l'artère pylorique et de toute autre branche naissant de l'artère hépatique est réalisée à l'aide de coils, afin d'éviter la perfusion extra-hépatique de chimiothérapie, notamment au niveau de l'estomac. Enfin, le cathéter est héparinisé et connecté à une chambre implantable placée en fosse iliaque droite. Un trou latéral à l'extrémité du cathéter permettra par la suite d'administrer la chimiothérapie dans la circulation intra-artérielle hépatique. [3]

Une option possible est la ligature chirurgicale préalable de l'artère pylorique, associée à une cholécystectomie, possiblement réalisée lors de la résection du primitif.

La perméabilité du cathéter peut être vérifiée au cours d'une artériographie ou d'un scanner injecté avant son utilisation. Un contrôle peut également être réalisé toutes les 2 à 4 cures.

3.4.3/ Complications en lien avec la pose de KTIAH

Les complications principales en lien avec la pose du KTIAH sont : les thromboses artérielles et du cathéter, la perfusion extra-hépatique de chimiothérapie, la migration de l'extrémité distale du cathéter, l'infection du cathéter et l'hémorragie lors du geste de pose.

Les données récentes ne montrent pas de différence entre les techniques chirurgicales et radiologiques en termes d'efficacité et de complication locale. En revanche, une procédure plus simple et plus rapide, une meilleure durée de vie du cathéter et un plus faible taux de complication à distance de la pose font que la technique radiologique est aujourd'hui préférée [3, 24]. De même, son caractère mini-invasif rend la procédure plus acceptable pour les patients, notamment en cas de situation palliative.

En 2007, une étude de phase II a étudié une approche interventionnelle chez 41 patients comparés à une cohorte historique d'approches chirurgicales. La fréquence des complications liées à la pose était similaire dans les deux groupes, mais dans le groupe interventionnel, le taux d'échec secondaire était de 17 % vs 50 % ($p < 0,01$), la longévité du KTIAH était de 19 vs 14 mois ($p = 0,01$) et le taux de fonctionnement du KTIAH à 12 mois de 77 vs 50 % ($p < 0,01$). [25]

En 2009, Bacchetti et al ont regroupé dans une large méta-analyse plus de 3000 patients pour étudier les complications liées à l'implantation du cathéter intra-artériel hépatique. 16 essais concernaient la technique chirurgicale et 14 une approche radiologique mini-invasive. On note des taux de complications :

-Pour la technique chirurgicale : 10 % de thromboses artérielles, 10 % de thromboses de cathéter, 14 % de migration de cathéter, 6 % de déconnexion du cathéter avec le port-à-cathéter, 3 % d'infections du cathéter.

-Pour la technique radiologique : 11 % de thromboses artérielles, 7 % de thromboses de cathéter, 16 % de migration de cathéter, 5 % de déconnexion du cathéter avec le port-à-cathéter, 2 % d'infections du cathéter.

Le taux global de complication était sensiblement comparable, respectivement 34 et 36 %.
[26]

Une autre étude intéressait de manière spécifique à la toxicité gastro-duodénale de la CIAH, sur une cohorte rétrospective de 80 patients, 17,5 % présentaient des complications ulcéreuses.
[27]

3.5/ Modalités de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique

3.5.1/ Drogue utilisée sur le KTIAH

Les agents cytotoxiques les plus intéressants dans cette situation sont ceux avec un taux d'extraction hépatique élevé lors du premier passage hépatique. [3,22, 23] Les drogues les plus utilisées en Europe dans cette indication sont le 5FU, la Mitomycine C, le Cisplatine et l'Oxaliplatine. Une autre drogue, le FUDR est également utilisée dans cette indication aux USA du fait de son très important taux d'extraction hépatique (environ 95%). Il s'agit d'ailleurs de l'agent historique de la CIAH comme détaillé plus haut. Sa toxicité redoutée était la toxicité hépatique, sur un mécanisme veino-occlusif au niveau sinusoidal, pouvant aboutir à des hépatopathies fibrosantes évoluant vers la cirrhose et la défaillance hépatique. [28]

L'oxaliplatine est à ce jour la drogue la plus communément utilisée en Europe. Il s'agit d'une molécule capable de pénétrer la membrane des cellules, de traverser le cytoplasme puis d'atteindre le noyau où elle interagit avec les bases guanines, pouvant causer des cassures dans la double hélice de l'ADN pouvant entraîner la mort cellulaire. [29] Des données expérimentales chez le lapin ont encouragé le développement de cette molécule dans l'indication d'une chimiothérapie intra-artérielle hépatique. [22] La première étude de phase I solide sur des données de pharmacocinétique remonte à 2001. [30] Une étude de pharmacocinétique de 2003 a mis en évidence un taux d'extraction hépatique d'environ 50 % de l'oxaliplatine, sans modification de sa clairance rénale, en faisant donc une drogue éligible pour ce type de traitement [34]. La concentration intra-artérielle de cette molécule obtenue dans ce type d'indication est d'environ quatre fois supérieur à la concentration systémique. Classiquement, l'oxaliplatine est administrée sur une période de 2h, à une concentration de 100 mg/m² le plus souvent (130 au maximum). [13]

Son utilisation par voie intra-artérielle hépatique est séduisante, d'une part pour son efficacité, du fait d'une importante concentration intra-hépatique mais également pour sa tolérance, puisque du fait des très faibles concentrations systémiques, sa principale toxicité, cumulative de surcroît, la neuropathie périphérique, est considérablement diminuée, permettant ainsi une administration d'un plus grand nombre de cures.

3.5.2/ Combinaison avec les thérapies systémiques

Initialement utilisées en monothérapie, les chimiothérapies intra-artérielles hépatiques sont désormais utilisées en association avec les polychimiothérapies modernes et les thérapies ciblées.

Comme nous l'avons détaillé plus haut, l'efficacité avec un traitement systémique associé est bien établie et est actuellement la règle générale en cas d'utilisation d'une CIAH.

Il n'existe pas de données claires quant à l'intérêt ou pas d'associer plusieurs molécules en systémique. En revanche, son profil de toxicité est relativement connu.

Certaines données récentes d'une étude italienne avaient suggéré une augmentation de la toxicité biliaire lorsque le bevacizumab systémique était associé, notamment avec le FUDR. [32]

3.6/ Résultats actuels

Bien que l'utilisation de la CIAH ait un recul important, avec de nombreuses données en faveur de son efficacité, entraînant un fort taux de réponse tumorale permettant d'obtenir des résections de métastases hépatiques secondaires il existe à ce jour une carence importante quant à son évaluation et aux preuves de son efficacité en comparaison aux standards actuels. Cela est principalement dû à son utilisation restreinte en centre expert, son hétérogénéité de pratique (cytotoxique utilisé sur le KTIAH, chimiothérapie et thérapie ciblée associée par voie IV) et les progrès réalisés avec les thérapies systémiques.

Il n'existe à ce jour aucun essai de phase III publié comparant une stratégie par CIAH comparée aux schémas actuels de chimiothérapies et biothérapies modernes.

Néanmoins, plusieurs données de phase I et II retrouvent d'excellents résultats, encourageant l'utilisation de cette arme thérapeutique.

Une revue de la littérature récente a poolé les résultats de 12 essais de phase I ou II entre 2001 et 2018, utilisant l'oxaliplatine en intra-artériel hépatique, retrouvant des données d'efficacité intéressantes avec un taux de réponse entre 11 et 78 %, une survie médiane sans progression entre 4 et 27 mois et une survie globale médiane entre 7 et 114 mois. [13] 2 de ces essais ont également retrouvé un taux de résection secondaire de 18 %. [16, 17]

Parmi les essais retenus pour la méta-analyse, nous pouvons détailler les plus récentes :

-Volovat et al, en 2016, qui était une phase II étudiant l'oxaliplatine par voie intra-artérielle hépatique associée à un protocole FOLFIRI en systémique. 24 patients pré-traités avaient été inclus. Le taux de réponse objective était de 78 %, la PFS et l'OS respectivement à 20 et 29 mois. Les toxicités grade 1-2 les plus fréquentes étaient les toxicités digestives, les mucites, la neurotoxicité périphérique et l'alopécie/ Les toxicités sévères étaient les douleurs abdominales dans 70 % des cas et les neutropénies dans 21 %. Par ailleurs, on observait un taux de thrombose du KTIAH chez 21 % des patients. [33]

-Lim et al en 2017, testaient l'oxaliplatine par voie intra-artérielle hépatique associée en systémique à du LV5FU et une biothérapie par bevacizumab ou cetuximab. Les toxicités principales étaient la neuropathie (16 % de grade 3-4) et la neutropénie (22 % de grade 3-4). Le taux de réponses objectives était de 26,5 % en 1e et 2e ligne et de 11 % en 3e et 4e. Les auteurs expliquaient leur relatif faible taux de réponses (en comparaison avec d'autres essais) par la présence de localisations secondaires extra-hépatiques relativement élevée. L'OS et la PFS était respectivement en 1e et 2e ligne de 14 et 8 mois et en 3e et 4e ligne de 8 et 6 mois. [14]

Les facteurs prédictifs avancés dans cette méta-analyse étaient : les impacts péjoratifs de localisations extra-hépatiques sur la réponse et du nombre de lignes de traitements préalables sur la survie sans progression. [13] Une étude utilisant l'oxaliplatine intra-artériel hépatique montrait une meilleure survie globale chez des patients naïfs de traitement par oxaliplatine. Une phase II récente, menée par D'Angelica et al avait étudié l'utilisation du FUDR en intra-artériel hépatique. 102 patients avaient été inclus, dont 65 % de pré-traités. On observait : un taux de réponse de 76 % (dont 4 réponses complètes). 47 % des patients ont pu bénéficier

d'une résection hépatique secondaire. Les données de survie étaient de 38 mois en survie globale et de 13 mois en survie sans progression. Dans cette étude, le bévacizumab n'était pas associé à un meilleur taux de résection, mais il était remarqué une surtoxicité, notamment au niveau biliaire, présente chez un quart des patients. [32]

3.7/ Indications actuelles

Les recommandations françaises [4] retiennent à ce jour 3 indications distinctes à l'utilisation de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique dans le cadre du traitement des métastases hépatiques des cancers colorectaux :

- en situation néo-adjuvante afin d'obtenir un downstaging plus important des lésions hépatiques et ainsi faciliter une résection chirurgicale R0, en association avec une chimiothérapie systémique si cette dernière n'a pas permis ou ne permettra pas à elle seule un downstaging suffisant (niveau de recommandation : grade C)
- en situation adjuvante d'une résection hépatique afin de diminuer le taux de récurrence dans les situations de probables métastases ou de haut risque de récurrence hépatique (niveau de recommandation : grade C)
- en situation palliative permettant de traiter une maladie chimiorésistante afin d'augmenter la survie (niveau de recommandation : grade C).

LES OBJECTIFS

Cette thèse a pour but d'évaluer notre expérience sur le CHU de Montpellier et l'Institut du Cancer de Montpellier concernant la chimiothérapie intra-artérielle hépatique dans le cadre du traitement des métastases hépatiques non résécables des cancers colorectaux.

Les objectifs étaient d'évaluer l'efficacité de ce traitement, en regardant le taux de résection, le taux de réponse, la survie globale et la survie sans progression, ainsi que la tolérance du traitement.

MATERIEL ET METHODE

1/ Design de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée jusqu'à la date de censure du 30 juin 2019 sur 2 centres Montpellierains : le Centre Hospitalo-Universitaire et l'Institut de Cancérologie de Montpellier.

La pose des cathéters intra-artériels hépatiques était effectuée par l'équipe de radiologie interventionnelle digestive du CHU de Montpellier (Hôpital Saint-Eloi).

Nous avons recruté pour cette étude l'ensemble des patients majeurs ayant bénéficié de la pose d'un cathéter intra-artériel hépatique pour le traitement de métastases hépatiques non résécables d'un cancer colorectal, à l'exclusion donc des situations adjuvantes après chirurgie de métastases hépatiques, sur une période allant du 1^{er} mars 2015 au 1^e mars 2018.

2/ Modalité de recueil des données

Nous avons recruté les patients sur la base du PMSI du CHU.

Les données étaient ensuite recueillies sur la base du dossier patient informatisé des deux centres.

En cas de donnée manquante, des établissements extérieurs situés sur le territoire français pouvaient être contactés (état civil des mairies, cabinet d'anatomopathologie, CHU de Nîmes, Hôpitaux périphériques).

3/ Données recueillies

3.1 / Patient et caractéristiques tumorales

Nous avons recueilli pour chaque patient son sexe, son âge au diagnostic, sa date de décès ou sa date de dernière nouvelle. Les données étaient censurées à la date de fin d'étude.

Nous avons aussi collecté la date du diagnostic de la tumeur primitive et sa localisation. La localisation tumorale primitive était classée en 3 groupes : « Rectum » pour les tumeurs du tiers inférieur et moyen du rectum, « gauche » pour les tumeurs localisées au tiers supérieur du rectum, sigmoïde ou charnière recto-sigmoïdienne, côlon gauche, angle colique gauche ou côlon transverse gauche, « droit » pour les tumeurs du transverse droit, ou transverse non précisé, angle colique droit, côlon droit ou caecum.

Nous avons regardé pour les métastases hépatiques la date d'apparition, le caractère synchrone ou métachrone, la localisation unilobaire ou bilobaire, le nombre de métastases décrites et la taille de la plus grande métastase. Les caractéristiques morphologiques des métastases hépatiques étaient recueillies sur le compte-rendu détaillé de l'imagerie initiale ayant permis la détection des lésions. En cas d'imprécision sur les comptes-rendus, les scanner étaient relus.

Nous avons également recueilli la présence ou non de localisation secondaire extra-hépatique sur la dernière imagerie précédant la pose du cathéter intra-artériel hépatique. Les patients qui avaient eu des localisations extra-hépatiques préalables traités avec réponse macroscopiquement complète (chirurgie, radiofréquence, radiothérapie, chimiothérapie) avant la réalisation de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique étaient considérés comme n'ayant pas de localisations extra-hépatiques. Les patients dont le diagnostic de lésions extra-hépatiques a été posé a posteriori du début de la CIAH (lésions initialement douteuses ou non vues) ont été considérés comme ayant des lésions extra-hépatiques au moment de la CIAH.

Les caractéristiques génétiques tumorales suivantes étaient également recueillies : statut microsatellitaire (stable ou instable) RAS (muté ou sauvage) et BRAF (muté ou sauvage)

3.2 / Données technique du cathéter intra-artériel hépatique

Nous avons recueilli pour chaque patient la date de pose du cathéter intra-artériel hépatique et le nombre de tentative de pose.

Nous avons également regardé la réalisation ou non d'embolisation vasculaire lors du geste.

Il a été également regardé si le patient avait bénéficié ou non avant la pose de cathéter d'un geste préalable de ligature chirurgicale d'une artère à visée digestive.

3.3 / Place de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique dans l'arsenal thérapeutique

Nous avons recueilli pour chaque patient l'occurrence de la maladie hépatique pour laquelle la chimiothérapie intra-artérielle était utilisée ainsi que la ligne thérapeutique correspondante pour l'occurrence traitée.

Lorsque la chimiothérapie intra-artérielle hépatique était utilisée en 2^e ligne ou plus, la raison du changement de ligne ayant amené à opter pour une chimiothérapie intra-artérielle hépatique était également spécifiée : intensification, progression sous la ligne de traitement précédente, ou toxicité limitante de cette dernière. L'intensification était définie par la réalisation de la CIAH après une maladie contrôlée ou en réponse après une précédente ligne de chimiothérapie systémique, en vue d'intensifier la réponse tumorale. Les autres patients chez qui la CIAH avaient été indiquée pour échec du traitement précédent (progression ou toxicité) étaient dans une optique de « rattrapage ». Certains patients avaient bénéficié d'une séquence thérapeutique par chimiothérapie intra-artérielle hépatique à deux moments différents de leur prise en charge oncologique. Dans ces cas-là, la deuxième procédure a été considérée de manière spécifique.

3.4 / Modalités de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique

Nous avons recueilli pour chaque patient la ou les drogues utilisées sur le cathéter intra-artériel hépatique. Les différentes drogues pouvaient avoir été utilisées de manière concomitante ou séquentielle.

Nous avons regardé pour chaque patient le traitement par chimiothérapie utilisé en systémique de manière concomitante à la chimiothérapie intra-artérielle. Nous avons considéré à chaque fois le traitement maximal reçu, sans tenir compte des éventuelles adaptations de traitement.

Nous avons également regardé l'éventuelle thérapie ciblée utilisée en systémique, en association du traitement par chimiothérapie.

4/ Données analysées

4.1 / Efficacité

Les critères d'efficacité étaient évalués chez l'ensemble des patients. La rémission et la réponse radiologique a été évaluée pour l'ensemble des procédures de chimiothérapies. Les analyses de survies ont concerné l'ensemble des patients mais en tenant compte uniquement de la première séquence de chimiothérapie intra-artérielle hépatique lorsque ces patients avaient eu une deuxième séquence ultérieure

4.1.1 / Critère de jugement principal : la résection ou équivalent

La rémission, c'est-à-dire l'obtention d'un traitement macroscopiquement complet, potentiellement curatif, a été définie comme critère de jugement principal. Nous avons considéré le succès sur le critère de jugement principal dans 3 cas de figure : une chirurgie hépatique de l'ensemble des lésions, en un ou deux temps éventuellement associés à une radiofréquence hépatique, la radiofréquence hépatique seule lorsqu'elle intéressait toute les lésions hépatiques et enfin l'obtention d'une réponse complète radiologique au traitement intra-artériel hépatique.

4.1.2 / Réponse radiologique

La réponse était évaluée selon les critères RECIST v 1.1. Nous avons retenu la meilleure réponse comme critère d'efficacité.

La maladie était considérée comme en réponse complète lorsqu'il y avait une disparition complète radiologique des lésions hépatiques.

On considérait une réponse partielle lorsque les critères RECIST de réponse partielle étaient obtenus sur un scanner post-traitement par rapport au scanner de baseline.

La maladie était considérée stable lorsque les critères de stabilité RECIST étaient remplis sur 2 imageries consécutives.

La maladie était considérée en progression lorsque les critères de progression RECIST (augmentation en taille des lésions cibles d'au moins 20 % et/ou apparition de nouvelles lésions) étaient remplis sans qu'il y ait eu de réponse partielle ou complète sur une imagerie préalable ou une stabilité sur 2 imageries consécutives.

4.1.3 / Analyses de survie

Nous avons pris comme date de censure le 30 juin 2019.

La survie sans récurrence (PFS : Progression Free Survival) était définie comme la durée entre la pose du cathéter intra-artériel hépatique et la progression clinique et/ou radiologique ou le décès.

La survie globale (OS : Overall Survival) était définie comme la durée entre la pose de cathéter intra-artériel hépatique et le décès.

Chez les patients pour lesquels le critère de jugement principal était rempli, nous avons également regardé la survie globale et la survie sans récurrence post traitement macroscopiquement complet, définie comme la durée entre la chirurgie hépatique (en prenant en compte le 2^e temps si la chirurgie était effectuée en 2 temps), la radiofréquence, ou la date d'obtention d'une réponse complète radiologique, d'une part, et d'autre part, respectivement la date de décès et la date de récurrence radiologique ou le décès.

4.2 / Tolérance

4.2.1 / Tolérance liée au cathéter

Cette analyse de tolérance a concerné l'ensemble des patients et l'ensemble des procédures de chimiothérapie intra-artérielle de manière distincte.

Nous avons regardé, d'une part, les complications au cours ou au décours immédiat de la pose du cathéter intra-artériel hépatique, et d'autre part, les complications ou toxicités spécifiquement liées à l'utilisation du cathéter intra-artériel hépatique ou les défaillances techniques du cathéter, survenant à distance de la pose. Les décès en lien avec la pose ou l'utilisation spécifique du cathéter intra-artériel hépatique étaient répertoriés.

Nous avons également répertorié les échecs de pose.

4.2.2 / Tolérance liée à la chimiothérapie

Cette analyse de tolérance n'a concerné que les patients ayant bénéficié d'au moins une cure de chimiothérapie intra-artérielle hépatique, en considérant l'ensemble des séquences thérapeutiques de manière distinctes.

Les effets secondaires des chimiothérapies étaient recueillis sur la base des dossiers médicaux de manière rétrospective, et classés selon l'échelle CTCAE 4e version. Les effets indésirables grade 3-4 ont été dénombrés. Les décès toxiques (grade 5) ont également été répertoriés.

4.2.3 / Arrêt précoce de traitement

Cette analyse a concerné les patients ayant bénéficié d'au moins une cure de chimiothérapie intra-artérielle hépatique, en considérant l'ensemble des séquences thérapeutiques de manière distinctes. Le nombre d'arrêt prématuré de traitement a été répertorié et classé en 3 groupes comme suit : toxicité non spécifiquement en lien avec la chimiothérapie intra-artérielle hépatique, toxicité spécifique à la chimiothérapie intra-artérielle hépatique, complication ou problème technique contre indiquant la chimiothérapie intra-artérielle hépatique, lié(e) au cathéter lui-même.

4.3/ Études en sous-groupes

Pour des raisons de simplification des méthodes statistiques, nous avons choisi de réaliser les analyses en sous-groupes sur les 69 patients en considérant uniquement la première séquence thérapeutique sur le KTIAH.

4.3.1/ Critère de jugement principal

Il a été évalué pour les sous-groupes suivants : âge, sexe, localisation de la tumeur primitive, statut RAS muté ou non, primitif opéré avant la CIAH ou non, atteinte hépatique unilobaire ou bilobaire, taille de la plus grande métastase, nombre de métastases hépatiques supérieur à 7 ou non, présence ou non de localisation(s) extra-hépatique(s) lors de la CIAH, CIAH utilisée en 1e ou 2e ligne versus 3e ligne ou plus, CIAH en 1e ligne ou en intensification versus après stratégie de rattrapage après toxicité ou progression lors d'une ligne précédente, patients en réponse objective selon RECIST 1.1 à la CIAH ou non, utilisation d'une bi-chimiothérapie systémique associée versus mono-chimiothérapie, utilisation d'anti-VEGF en systémique associée ou non, utilisation d'une thérapie ciblée (anti-VEGF ou anti-EGFR) associée ou non, nombre de cures réalisées sur le KTIAH.

4.3.2/ Réponse

Nous avons évalué le taux de réponse (réponse complète et réponse partielle) pour les sous-groupes suivants : âge, sexe, localisation de la tumeur primitive, statut RAS muté ou non, primitif opéré avant la CIAH ou non, atteinte hépatique unilobaire ou bilobaire, taille de la plus grande métastase, nombre de métastases hépatiques supérieur à 7 ou non, présence ou non de localisation(s) extra-hépatique(s) lors de la CIAH, CIAH utilisée en 1e ou 2e ligne versus 3e ligne ou plus, CIAH en 1e ligne ou en intensification versus après stratégie de rattrapage après toxicité ou progression lors d'une ligne précédente, utilisation d'une bi-chimiothérapie systémique associée versus mono-

chimiothérapie, utilisation d'anti-VEGF en systémique associée ou non, utilisation d'une thérapie ciblée (anti-VEGF ou anti-EGFR) associée ou non, nombre de cures réalisées sur le KTIAH.

4.3.3/ Taux de survie

Nous avons évalué l'OS et la PFS dans les sous-groupes suivants : âge, sexe, localisation de la tumeur primitive, statut RAS muté ou non, primitif opéré avant la CIAH ou non, atteinte hépatique unilobaire ou bilobaire, taille de la plus grande métastase, nombre de métastases hépatiques supérieur à 7 ou non, présence ou non de localisation(s) extra-hépatique(s) lors de la CIAH, CIAH utilisée en 1e ou 2e ligne versus ultérieurement, CIAH utilisée en 1e ligne ou en intensification vs après toxicité ou progression d'une ligne précédente, patients en réponse thérapeutique à la CIAH ou non, patients ayant pu bénéficier d'une résection secondaire des métastases hépatiques ou équivalent (succès sur le CJP) ou non, utilisation d'une bi-chimiothérapie systémique associée ou non, utilisation d'anti-VEGF en systémique associée ou non, nombre de cures réalisées sur le KTIAH.

4.3.4/ Toxicités de grade 3/4 et arrêts prématurés de traitement

Nous avons évalué les toxicités de grade 3 ou 4 et les arrêts prématurés de traitement dans les sous-groupes suivants : âge, sexe, atteinte métastatique unilobaire vs bilobaire, taille maximale des métastases hépatiques, nombre de métastases hépatiques supérieur à 7 ou non, utilisation ou non d'anti-VEGF en systémique associé à la CIAH, bi-chimiothérapie systémique associée à la CIAH ou non, CIAH utilisée en 1e ou 2e ligne versus 3e ligne ou plus, CIAH utilisée en 1e ligne ou en intensification versus stratégie de rattrapage après toxicité ou progression d'une ligne précédente, ligature artérielle chirurgicale avant la pose du KTIAH ou non.

4.3.5/ Arrêts pour toxicités limitantes

Nous avons évalué les toxicités en lien avec la pose ou l'utilisation du cathéter intra-artériel hépatique dans les sous-groupes suivants : âge, sexe, atteinte métastatique unilobaire vs bilobaire, taille maximale des métastases hépatiques, nombre de métastases hépatiques supérieur à 7 ou non, utilisation ou non d'anti-VEGF en systémique associé à la CIAH, bi-chimiothérapie systémique associée à la CIAH ou non, CIAH utilisée en 1e ou 2e ligne versus 3e ligne ou plus, CIAH utilisée en 1e ligne ou en intensification vs stratégie de rattrapage après toxicité ou progression d'une ligne précédente, ligature artérielle chirurgicale avant la pose du KTIAH ou non.

4.3.6/ Douleurs abdominales nécessitant un traitement morphinique

Nous avons évalués la prévalence des douleurs abdominales nécessitant le recours à un traitement morphinique dans les sous-groupes suivants : âge, sexe, atteinte métastatique unilobaire versus bilobaire, taille maximale des métastases hépatiques, nombre de métastases hépatiques supérieur à 7 ou non, utilisation ou non d'anti-VEGF en systémique associé à la CIAH, bi-chimiothérapie systémique associée à la CIAH ou non, CIAH utilisée en 1e ou 2e ligne versus 3e ligne ou plus, CIAH utilisée en 1e ligne ou en intensification vs stratégie de rattrapage après toxicité ou progression d'une ligne précédente, ligature artérielle chirurgicale avant la pose du KTIAH ou non.

4.3.7/ Arrêts de traitement pour problématique spécifique à la CIAH : toxicités spécifiques et problématiques liées au KTIAH

Nous avons évalués les arrêts de traitement en lien direct avec la CIAH (c'est à dire en raison d'une toxicité limitante directement imputable à l'utilisation de la CIAH ou un effet indésirable lié au cathéter) dans les sous-groupes suivants : âge, sexe, atteinte métastatique unilobaire vs bilobaire, taille maximale des métastases hépatiques, nombre de métastases hépatiques supérieur à 7 ou non, utilisation ou non d'anti-VEGF en systémique associé à la CIAH, bichimiothérapie systémique associée à la CIAH ou non, CIAH utilisée en 1e ou 2e ligne vs 3e ligne ou plus, CIAH utilisée en 1e ligne ou en intensification vs stratégie de rattrapage après toxicité ou progression d'une ligne précédente, ligature artérielle chirurgicale avant la pose du KTIAH ou non.

4.4/ Autres analyses

4.4.1/ Motif d'arrêt de la CIAH

Nous avons évalués pour chaque procédure de CIAH comportant au moins une cure le motif d'arrêt de la CIAH : la résection ou équivalent (succès sur le CJP), les arrêts pour toxicité ou défaillance du KTIAH, les arrêts pour progression, hépatique d'une part et extra-hépatique pure d'autre part, les arrêts pour traitement d'entretien ou pause thérapeutique.

4.4.2/ Après la chirurgie de résection hépatique (ou équivalent) : mortalité post-opératoire et données de survie (OS et PFS)

Nous avons évalués, chez les patients ayant bénéficié d'une résection chirurgicale de métastases hépatiques ou équivalence (radiofréquence seule ou associée à la chimiothérapie ou réponse complète), la mortalité post-opératoire, ainsi que les données de survie globale, définie par la durée entre la date de chirurgie (date du 2e temps opératoire si chirurgie hépatique en 2 temps, date de l'imagerie objectivant la réponse complète RECIST en cas de RC) et le décès toutes causes confondues, et de survie sans progression, définie par la durée entre la date de chirurgie et la récurrence ou le décès toutes causes confondues.

5/ Méthodes statistiques

Les données recueillies ont été exprimées en nombre et ont été comparées selon le test du Khi 2 ou le test de Fischer, selon la situation. Les données quantitatives ont été exprimées en moyenne (+/- dérivation standard) ou médiane (avec interquartile) et comparées selon t-test à 2 échantillons ou le test de Wilcoxon.

L'influence des variables sur la résection secondaire (ou équivalent), la réponse objective, la tolérance (toxicités grade 3 ou 4, douleurs abdominales, événement indésirable lié à la pose ou l'utilisation du KTIAH, arrêts prématurés de traitement) a été analysé selon une régression logistique univariée. Concernant la résection secondaire (ou équivalent) et la réponse objective, les variables indépendantes ($p < 0,1$) ont été intégrées dans une analyse multivariée.

Les survies, globale (OS) et sans progression (PFS), ont été estimées à l'aide de la méthode de Kaplan Meyer et comparées à l'aide du test du log-rank. Les survies étaient exprimées en médianes et intervalle de confiance à 95 % (IC 95).

Sauf pour la sélection des variables en analyse univariée ($p < 0,1$), $p < 0,05$ était considérée comme une différence statistiquement significative.

Toutes les statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS Statistics version 26. Les résultats étaient considérés significatifs sur le plan statistique pour un p inférieur ou égal à 0,05.

RESULTATS

1/ Recrutement

Du 1^{er} mars 2015 au 1^e mars 2018, 103 patients ont bénéficié de la pose d'un cathéter intra-artériel hépatique. Chez 85 patients, la pose d'un cathéter intra-artériel hépatique était indiquée dans le cadre d'un cancer colorectal métastatique. Nous avons exclus 16 patients qui avaient bénéficié de la pose du cathéter dans l'indication d'une CIAH adjuvante. Nous avons gardé un total de 69 patients traités en situation métastatique hépatique non résécable. Parmi ces patients, 4 ont reçus de la chimiothérapie en intra-artériel hépatique à 2 moments différents pour traiter leurs métastases hépatiques non résécables. 4 autres avait reçu de la CIAH à la fois en situation de métastases hépatiques non résécables et en situation adjuvante. Pour ces derniers, seule la situation de métastases hépatiques en place a été retenue. Au final, notre total était de 69 patients recrutés, pour 73 procédures différentes de chimiothérapie intra-artérielle hépatique réalisée dans une indication de métastases hépatiques non résécables (le diagramme de flux figure page suivante)

Les caractéristiques de l'effectif sont résumées dans le tableau ci-après

Il y avait une parité hommes/femmes respectée, avec un large intervalle au niveau de l'âge des sujets (de 19 à 81 ans).

La tumeur primitive avait été opérée avant de débiter la CIAH chez 45 patients (65 %). 36 de ces 45 patients avaient eu une résection du primitif en situation de métastases hépatiques synchrones, 9 étaient en situation de métastases hépatiques diagnostiquées à distance de la colectomie. Sur les 24 patients avec primitif en place au moment de la CIAH, 4 ont bénéficié d'une chirurgie du primitif dans un second temps (2 avaient bénéficié auparavant d'une stomie de décharge pour un syndrome occlusif sur la tumeur primitive, inaugural de la maladie, et 2 avaient débuté une première ligne de traitement rapidement par trichimiothérapie + thérapie ciblée avant de poursuivre avec une CIAH pour des métastases hépatiques bilobaires menaçantes).

Il existait une majorité d'atteinte hépatique avancée, avec 79,7 % d'atteinte bilobaire, 69,6 % présentant plus de 3 lésions, la taille maximale s métastase hépatiques était en moyenne de 49,2 mm et en médiane de 37 mm.

Un statut RAS muté a été retrouvé chez 55,1% des patients. Il existait des données manquantes sur le statut BRAF chez 25 patients. Parmi ces 25 patients, 20 étaient déjà RAS muté (mutation a priori exclusive). Il n'y avait pas de patient avec un statut d'instabilité microsatellitaire (MSI).

103 poses de KTIAH du 1^e mars 2015 au 1^e mars 2018

18 autre localisation

85 patients avec CCR métastatiques

16 patients en situation adjuvante

69 patients en situation de métastases hépatiques non résécables

Analyses :

- OS
- PFS
- Effets indésirables à la pose ou au décours du KTIAH

73 procédures de CIAH validées en RCP

Analyses :

- CJP : résection et/ou RF ou réponse complète
- Réponse objective

1 échec de pose
1 décès
2 autre raison

69 procédures avec au moins 1 cure sur KTIAH

Analyse :

- Toxicité

EFFECTIF	N = 69				
-Sexe	F : 33 (47.8 %)	H : 36 (52.2 %)			
-Âge	Moy : 58.84 ans	Min : 19	Max : 81		
TUMEUR PRIMITIVE					
-Localisation	Rectum : 7 * (10.1 %)	Gauche : 33 ** (47.8 %)	Droit : 28 * (40.6 %)	Double localisation (Gauche + rectum) : 1 (1.4%)	
-Chirurgie avant CIAH	O : 45 **** (65.2 %)	N : 24 (34.8 %)			
METASTASES HEPATIQUES					
-Synchrones / Métachrones	Synchrones : 60 *** (87 %)	Métachrones : 9 * (13 %)			
-Unilobaires / Bilobaires	Unilobaires : 14 ** (20.3 %)	Bilobaires : 55 ** (79.7 %)			
-Nombre	1-3 : 21 *** (30.4 %)	4-7 : 10 (14.5 %)	>7 : 38 * (55,1 %)		
-Taille de la plus volumineuse (mm)	≤10 : 2 (2.9 %)	11-35 : 32 ** (46.4 %)	35-60 : 13** (18.8 %)	>60 : 22 (31.9 %)	
LOCALISATIONS EXTRA-HEPATIQUES					
-Présentes : 29 * (42.0 %)	Poumon : 15 *	Ganglion : 14	Péritoine : 7	Os : 1	Surrénale : 1
-Absentes : 40 *** (58.0 %)					
GENETIQUE TUMORALE					
-Statut micro-satellitaire	MSS : 36 *** (52.2 %)	MSI : 0 (0%)	Donnée manquante : 33 (47.8 %)		
-Statut RAS	Sauvage : 28 *** (40.6 %)	Muté : 38 * (55.1 %)	Donnée manquante : 3 (4.3 %)		
-Statut RAF	Sauvage : 40 *** (58.0 %)	Muté : 4 * (5.8 %)	Donnée manquante : 25 (36.2 %)		

Description de la population

Dont X patients avec 2 procédures, où * correspond à 1 patient

2/ Intervention

Les caractéristiques des indications de CIAH sont résumées dans le tableau suivant. 79,5 % ont été réalisées pour traiter des métastases hépatiques non résécables et sans résection hépatique préalable, 20,5 % concernaient des situations de récurrence sur foie déjà opéré (ou pour lesquelles une radiofréquence de l'ensemble des lésions avait été effectué). Parmi les CIAH réalisées, 54,8 % des CIAH étaient réalisées en situation d'intensification après une maladie contrôlée par une première ligne de chimiothérapie +/- biothérapie systémique ou en situation de 1e ligne, respectivement 45,2 % et 9,6 % (les CIAH en situation de 1e ligne avaient toutes été indiquées dans des situations de métastases hépatiques récidivantes)

CIAH DECIDEE EN RCP	N = 73			
Occurrence de la maladie hépatique	1 ^e : 58 (dont 49 synchrones et 6 métachrones) (79.5 %)	2 ^e : 9 (12.3 %)	3 ^e : 3 (4.1 %)	4 ^e : 3 (4.1 %)
Ligne thérapeutique correspondante	1e (toutes sur maladie hépatique récidivante) = : 7 (9.6 %)	2 ^e : 32 (43.8 %)	3 ^e : 22 (30.1 %)	4 ^e ou plus : 12 (16.4 %)
Raison du changement de ligne	Intensification : 33 (45.2 %)	Toxicité de la ligne précédente : 8 (11.0 %)	Progression lors de la ligne précédente : 25 (34.2 %)	Non applicable (1 ^e ligne, toutes sur récurrence hépatique) : 7 (9.6 %)

Place de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH) dans l'arsenal thérapeutique

Le cathéter intra-artériel hépatique a pu être posée en 1 seule fois chez 62 patients (89,9 %) avec un nombre moyen de tentatives de 1,1. Il n'y a eu qu'un seul échec total de pose, où le patient n'a jamais pu avoir de cathéter intra-artériel hépatique pour l'indication posée.

Pose du KTIAH n = 69	En 1 tentative : 62	En 2 tentatives : 5	En 3 tentatives : 1	Echec total : 1
Nombre moyen de tentative : 1.1				
Ligature vasculaire chirurgicale préalable	O : 17 *	N : 51 ***		
Embolisation vasculaire lors de la pose	O : 55 **	N : 8 *	Donnée manquante : 5 *	

Données techniques de la pose du cathéter intra-artériel hépatique (KTIAH)
Dont X patients avec 2 procédures, où * correspond à 1 patient

69 procédures de CIAH ont été réalisées (au moins 1 cure). 4 patients n'ont jamais pu avoir la CIAH qui avait été retenue en RCP : 1 pour échec de pose du cathéter, une patiente est décédée d'un état de mal épileptique lors de l'anesthésie générale pour la pose du cathéter, 2 patients ont présenté une maladie extra-hépatique identifiée avant le début de la CIAH (un patient avec une carcinose péritonéale et un patient avec des métastases cérébrales)
 L'oxaliplatine a été utilisée comme drogue sur le cathéter intra-artériel hépatique sur au moins une cure dans la plupart des procédures (67 sur 69).
 Les caractéristiques des modalités de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique et des éventuels traitement systémiques concomitants sont résumés dans le tableau suivant.

CIAH REALISEES	N = 69			
Droge(s) utilisée(s) sur le KTIAH	Oxaliplatine : 67	Mitomycine : 10	Tomudex : 6	
Protocole de chimiothérapie utilisée en systémique				
- Monochimiothérapie : 36 (52.2 %)	5FU : 32	Tomudex : 3	Capécitabine (avec radiothérapie concomitante) : 1	
-Bichimiothérapie : 31 (44.9 %)	5FU + Irinotecan : 31			
-Aucune : 2 (2.9 %)				
Thérapie ciblée utilisée en systémique	Anti EGFR : 13 (18.8 %)	Anti VEGF : 42 (60.9 %)	Aucune : 11 (15.9 %)	Anti EGFR et anti VEGF (en séquentiel) : 3 (4.3 %)

Modalités de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH)

3/ Résultats principaux

3.1/ Efficacité

3.1.1/ Critère de jugement principal : Résection ou équivalent

Sur les 73 procédures de chimiothérapie intra-artérielle hépatique réalisées, 15 ont abouti à un geste de résection secondaire ou équivalent, soit 20,55 % des patients. 11 patients ont bénéficié d'une hépatectomie en un ou deux temps, associée ou non à de la radiofréquence (15,07 %), 2 ont bénéficié d'une radiofréquence seule (2,74 %), 2 étaient en réponse complète sous CIAH (2,74 %).

3.1.2/ Réponse RECIST

Sur les 73 procédures thérapeutiques, 6 n'ont pas eu d'évaluation de la réponse en imagerie : 4 n'ont reçu aucune cure de CIAH sur le cathéter (raison détaillée plus haut), un a eu une seule cure sur le cathéter avant progression clinique en rapport avec une atteinte péritonéale, amenant à une prise en charge palliative et un patient a été perdu de vue pour raison inconnu. 2 patients (2,74 %) étaient en réponse complète (RC), 23 (31,51 %) étaient en réponse partielle (RP, dont un patient était en RP sur ses deux procédures de CIAH), 24 (32,88 %) étaient stables sur 2 imageries consécutives (dont un patient stable sur sa deuxième CIAH après RP sur la première), 18 (24,66 %) étaient en progression (dont 2 en progression sur leur deuxième CIAH après stabilité sur la première).

Au total 49 patients (67,1 %) avaient une maladie contrôlée sous CIAH dont 25 (34,25%) étaient en réponse selon les critères RECIST (Response Disease).

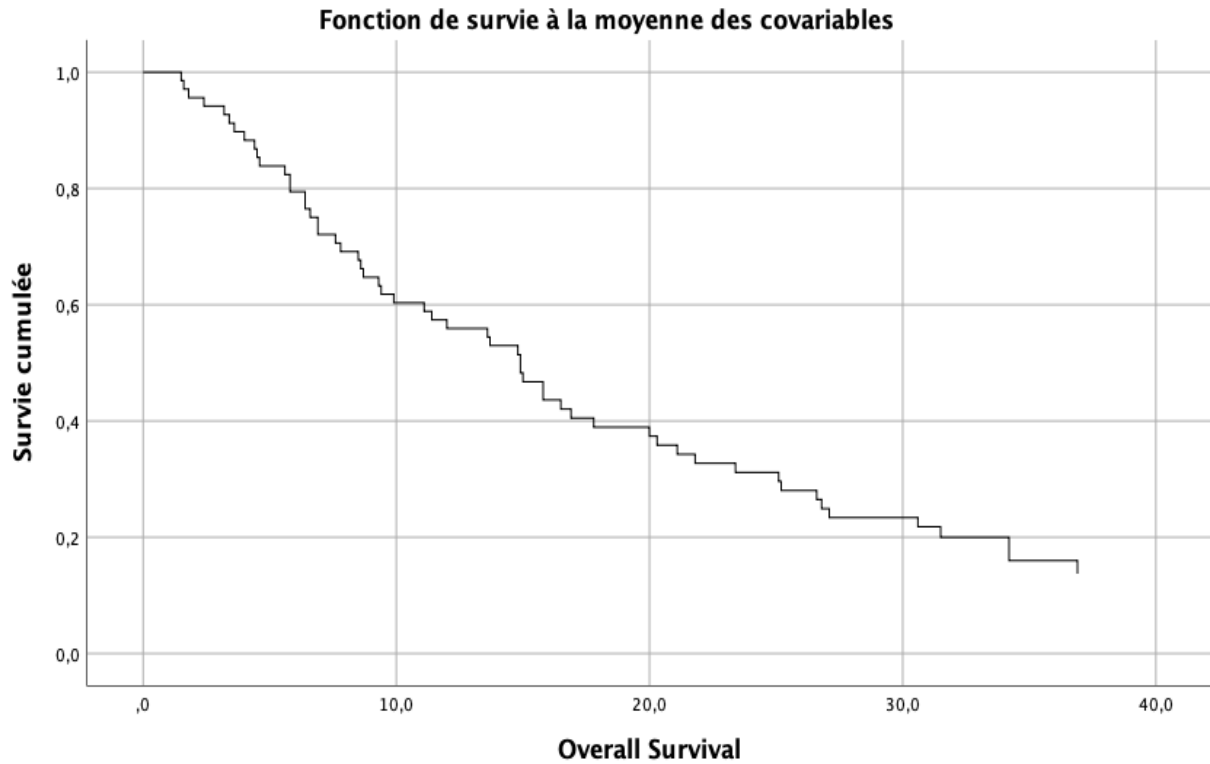
3.1.3/ Survie

3.1.3.1/ Survie Globale (OS)

A la date de censure du 30 juin 2019, 12 patients étaient encore en vie, 56 étaient décédés et 1 patient était perdu de vue depuis 19,5 mois.

La survie globale est matérialisée par la courbe de Kaplan Meyer ci-après.

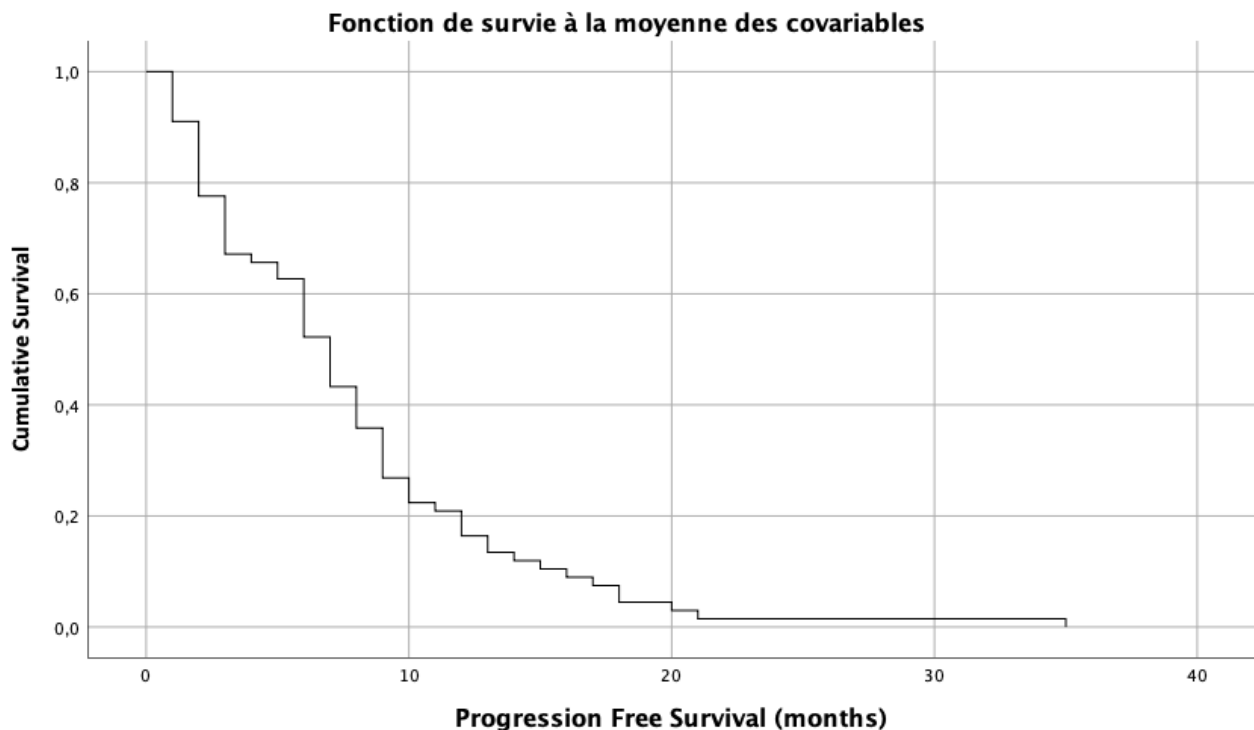
La survie globale médiane était de 14,9 mois (IC 95 % : 11,2-18,6).



3.1.3.2/ *Survie sans progression (PFS)*

La PFS est matérialisée par la courbe de Kaplan Meyer ci-après.

La PFS médiane était de 7,0 mois (IC 95 % : 5,8-8,2)



3.2/ *Tolérance*

3.2.1/ *Tolérance liée à la pose et à l'utilisation du cathéter intra-artériel hépatique*

Cette analyse a concerné les 69 patients de l'étude en considérant les 73 procédures de CIAH. Les complications en per-procédure ont été les suivantes (pour 69 poses de cathéter intra-artériel hépatique (KTIAH)) : 8 cas d'hématomes ou d'hémorragie au point de ponction (11,6 %), toutes contrôlées en per-procédure, aucune n'ayant requis un geste de transfusion, 2 dissections vasculaires (2,9 %), 2 complications neurologiques (1 état de mal épileptique et une confusion post-pose de KTIAH qui amènera au diagnostic de métastases cérébrales), 2 fièvre sans point d'appel.

Il y a eu un décès sur état de mal épileptique lors de la pose du KTIAH.

Au total, il y a eu une complication per-procédure sur la pose du KTIAH chez 14 patients (20,3 %)

Les complications survenant au cours de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique et directement imputables à l'utilisation du cathéter ont été les suivantes (pour 69 séquences thérapeutiques réalisées chez 65 patients) : 4 désunions de cicatrices (5,8 %), 10 reperméabilisations ou persistance d'une perméabilité vasculaire (14,5 %), dont une ayant entraîné une complication ulcéreuse grave (ulcère gastrique hémorragique nécessitant un geste d'hémostase endoscopique) et 4 ont pu bénéficier d'une geste d'embolisation complémentaire, 3 infections de KTIAH (4,3 %) dont 1 choc septique, 1 thrombose de cathéter (1,4 %), 5 mobilisations du KTIAH (7,2 %) dont 2 ont pu être repositionnés avec succès.

Il n'y a eu aucun décès imputables à l'utilisation du KTIAH.
Au total, 33 patients (47,8 %) ont présenté une complication consécutive à la pose ou à l'utilisation du cathéter.

3.2.2/ Toxicité relevées lors de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique

Cette analyse a concerné 69 procédures au cours desquelles au moins une cure de CIAH a été réalisée, chez 65 patients au total.

Le nombre moyen de cures réalisées sur le KTIAH était de 5,4 cures et la médiane à 5.

Les toxicités sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Les toxicités les plus fréquentes étaient : les douleurs abdominales pour 41 patients (59,4 %) dont 8 (11,6 %) ont nécessité le recours à l'utilisation de morphine, les neuropathies périphériques pour 34 patients (49,3 %), les nausées et les vomissements chez 33 patients (47,8 %), les diarrhées chez 27 patients (39,1 %), Les neutropénies chez 23 patients (33,3 %), les thrombopénies chez 23 patients (33,3 %) et les infections chez 15 patients (21,7 %).

Au total, il a été enregistré des toxicités de grade 3 à 4 au cours de 29 procédures sur 69 (42,0 %)

Aucun décès toxique n'est survenu sur notre échantillon.

Toxicités	Tous grades	Dont grade 3/4
Cliniques		
Douleurs abdominales	41 (59,4 %)	5 (7,2 %)
Ulcères gastro-duodénaux	3 (4,3 %)	3 (4,3 %)
Neuropathies périphériques	34 (49,3 %)	0 (0%)
Nausées et vomissements	33 (47,8 %)	5 (7,2 %)
Diarrhées	27 (39,1 %)	6 (8,7 %)
Allergies	9 (13,0 %)	1 (1,4 %)
Asthénie	39 (56,5 %)	3 (4,3 %)
Anorexie et amaigrissement	9 (13,0 %)	2 (2,9 %)
Infarctus splénique	1 (1,4 %)	1 (1,4 %)
Douleur thoracique	1 (1,4 %)	1 (1,4 %)
Xéroses et mucites	10 (14,5 %)	1 (1,4 %)
Toxicité cutanée et unguéale	10 (14,5 %)	1 (1,4 %)
Infections et fièvres	15 (21,7 %)	3 (4,3 %)
Reflux gastro-œsophagien	2 (2,9 %)	0 (0 %)
Hypertension artérielle	4 (5,8 %)	0 (0 %)
Biologiques		
Neutropénies	23 (33,3 %)	6 (8,7 %)
Thrombopénies	23 (33,3 %)	3 (4,3 %)
Anémie	9 (13,0 %)	
Cytolyses et cholestases	5 (7,2 %)	
Protéinurie	1 (1,4 %)	

Tableau récapitulatif des toxicités enregistrées lors des cures de chimiothérapies intra-artérielles hépatiques (sur 69 procédures de CIAH comportant au moins une cure)

3.2.3/ Arrêts prématurés de traitement pour toxicités ou problème spécifique lié au cathéter intra-artériel hépatique

Sur les 69 procédures de CIAH réalisées avec au moins une cures, il y a eu au total 17 arrêts prématurés de traitement (24,6 %).

Il y a eu 12 arrêts sur toxicités (17,4 %), dont 9 imputables directement à la CIAH (13,0 %) et 3 non spécifiques à la CIAH (4,3 %, toxicités limitantes communes des chimiothérapies).

Parmi ces 12 arrêts anticipés, une patiente a été réévaluée de manière anticipée suite la toxicité limitante observée (perfusion pancréatique sur reperméabilisation vasculaire entraînant des douleurs abdominales intenses, morphino-requérantes) et a été retenue éligible pour une résection de métastases hépatiques dont elle a pu bénéficier. Les autres toxicités limitantes imputables directement à la CIAH étaient : un ulcère gastro-duodéal compliqué dans 2 cas (1

hémorragie digestive et 1 ulcère perforé/bouché), un choc septique sur infection du KTIAH, une douleur thoracique, un infarctus splénique, des douleurs abdominales morphino-requérantes dans 4 cas.

Il y a eu 5 arrêts précoces de traitement sur dysfonctionnement du KTIAH sans toxicité observée (7,2 %) : 2 migrations de KTIAH et 3 persistances de perméabilité vasculaire non embolisable (2 dans l'artère splénique, 1 dans l'artère gastro-duodénale).

On comptait donc au total sur les 17 arrêts prématurés, 14 arrêts (20,3 %) imputables directement à la CIAH ou au KTIAH.

4/ Analyses en sous-groupes

4.1/ Efficacité

4.1.1/ CJP : résection ou équivalent

Les données de sous-groupe sont détaillées dans le tableau ci-après.

Les sous-groupes où l'on observait une significativité sur le critère de jugement principal étaient : la réponse objective à la chimiothérapie (41,7 % vs 11,1 %, p = 0,003) et le primitif opéré (31,1 % vs 4,2 %, p = 0,006).

Les autres sous-groupes n'étaient pas significatifs.

Seule la réponse RECIST ressortait significative en analyse multivariée (p = 0,023)

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
Résection n=69	R ²	p-value	R ²	p-value
Réponse	0.113	0.003*	0.171	0.023
Age	0.001	0.775		
Sexe	0.000	0.919		
Localisation primitif droite vs gauche	0.000	0.959		
RAS sauvage vs muté	0.013	0.355		
Primitif opéré vs non opéré	0.103	0.006*		
Métastases hépatiques synchrones vs métachrones	0.000	0.970		
Atteinte hépatique unilobaire vs bilobaire	0.026	0.156		
Taille	0.007	0.506		
Nombre >7 vs </=7	0.008	0.460		
Localisations extra-hepatiques absentes vs présentes	0.028	0.164		
CIAH en 1e ou 2e ligne vs ultérieurement	0.012	0.370		
Stratégie d'intensification vs de rattrapage	0.033	0.138		
Anti VEGF vs pas d'anti VEGF	0.015	0.311		
Bichimiothérapie vs monochimiothérapie systémique	0.013	0.643		
Nombre cures sur KTIAH	0.015	0.309		

- * sort en univariée et sélectionné pour la multivariée

4.1.2/ Réponse RECIST

Les données de sous-groupe sont détaillées dans le tableau ci-après

Les sous-groupes où l'on observait une significativité concernant la réponse selon les critères RECIST étaient : le primitif opéré (44,4 % vs 16,7 %, $p = 0,027$), la taille maximale des lésions hépatiques ($p = 0,005$), l'utilisation de la CIAH en intensification sur une maladie contrôlée par un traitement systémique préalable ou en 1e ligne sur maladie hépatique récidivante (46,2 % vs 20,0 %, $p = 0,027$).

L'absence ou la présence de localisations extra-hépatiques ou l'utilisation d'une bichimiothérapie systémique associée par rapport à une monochimiothérapie n'étaient pas significatives d'une meilleure réponse.

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	R ²	p-value	R ²	p-value
Réponse n=69				
Age	0.004	0.624		
Sexe	0.009	0.442		
Localisation primitif droite vs gauche	0.029	0.162		
RAS sauvage vs muté	0.021	0.243		
Primitif opéré vs non opéré	0.069	0.027*		
Métastases hépatiques synchrones vs métachrones	0.000	0.922		
Atteinte hépatique unilobaire vs bilobaire	0.000	0.935		
Taille	0.151	0.005*	0.204	0.041
Nombre >7 vs </=7	0.000	0.912		
Localisations extra-hepatiques absentes vs présentes	0.017	0.287		
CIAH en 1e ou 2e ligne vs ultérieurement	0.045	0.084*		
Stratégie d'intensification vs de rattrapage	0.074	0.027*		
Anti VEGF vs pas d'anti VEGF	0.004	0.618		
Bichimiothérapie vs monochimiothérapie systémique	0.023	0.488		
Nombre cures sur KTIAH	0.018	0.261		

- * sort en univariée et sélectionné pour la multivariée

4.1.3/ *Survie*

4.1.3.1/ *Survie globale*

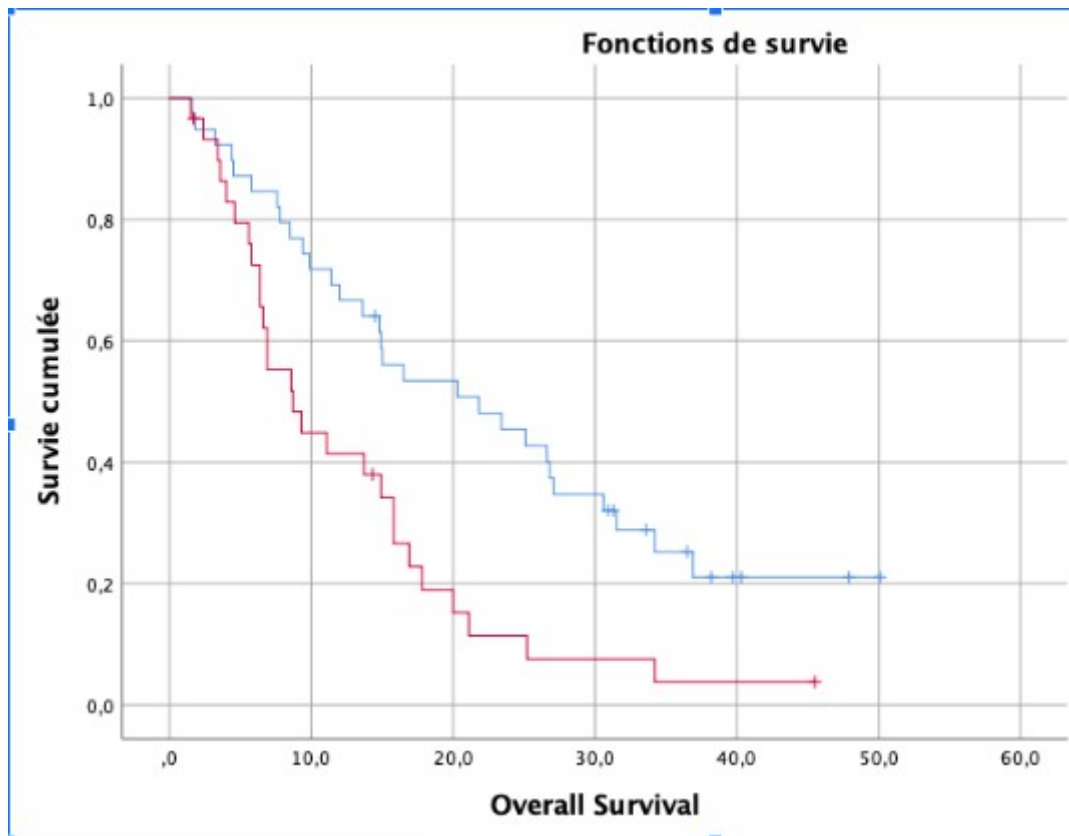
Le tableau comparatif des survies globales figure ci-après.

Les sous-groupes où l'on observait une amélioration significative de la survie globale étaient : la réponse thérapeutique à la CIAH (21,8 vs 9,9 mois $p = 0,008$), l'absence de localisations extra-hépatiques (17,8 vs 7,6 mois $p = 0,004$), l'utilisation d'une bichimiothérapie systémique associée par rapport à une monochimiothérapie (21,1 vs 12,0 mois $p = 0,002$), une taille maximale des lésions hépatiques inférieure ou égale à 35 mm (20,0 vs 9,9 mois $p = 0,048$), la localisation du primitif à gauche ou dans le rectum (15,8 vs 11,1 mois $p = 0,004$), la tumeur primitive opérée (16,9 vs 9,3 mois $p = 0,047$), la CIAH utilisée en 1^e ou 2^e ligne (21,8 vs 8,7 mois $p = 0,002$), la CIAH utilisée dans une stratégie d'intensification après une réponse ou un contrôle tumoral obtenu par un traitement systémique ou utilisée en 1^e ligne (23,4 vs 6,6 mois $p < 0,001$).

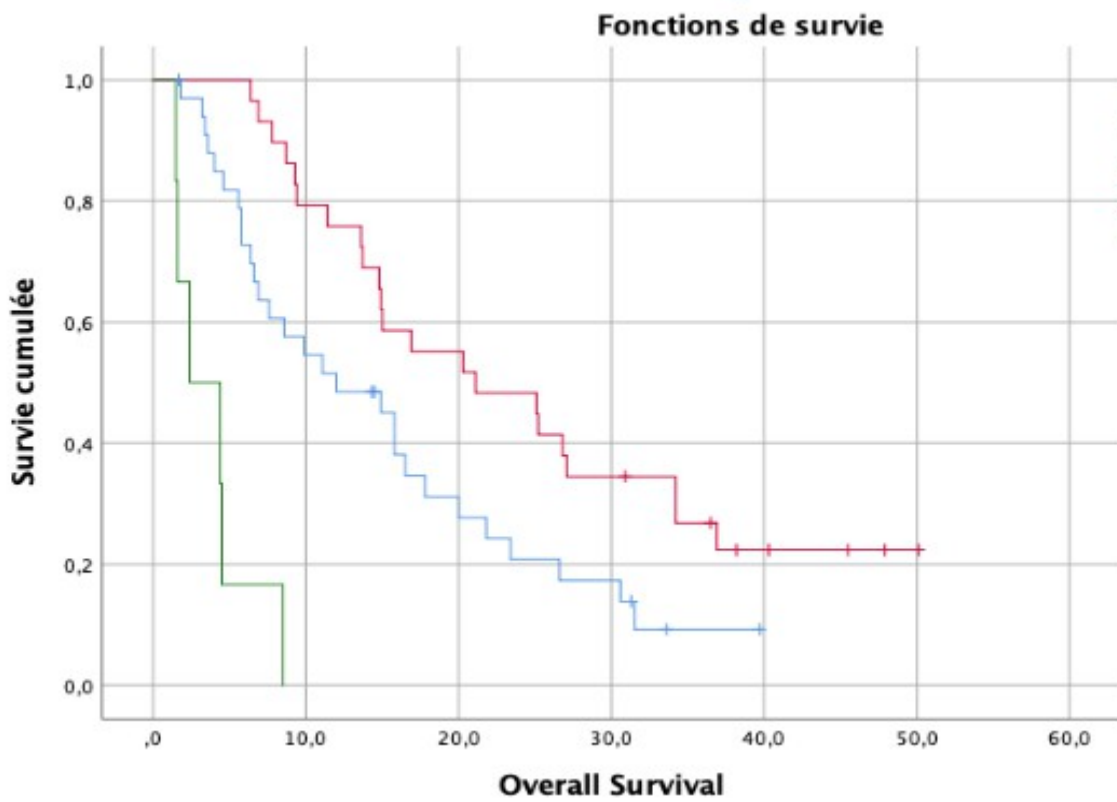
La résection des métastases hépatiques ou équivalent n'était pas associée à une amélioration de la survie globale (25,1 vs 12,0 mois $p = 0,096$), de même que le statut RAS sauvages (16,9 vs 9,4 mois $p = 0,076$) ou que l'utilisation systémique du bévacizumab (14,9 vs 14,9 mois, $p = 0,218$).

Les courbes de survie globale pour les sous-groupes mentionnées figurent ci-après

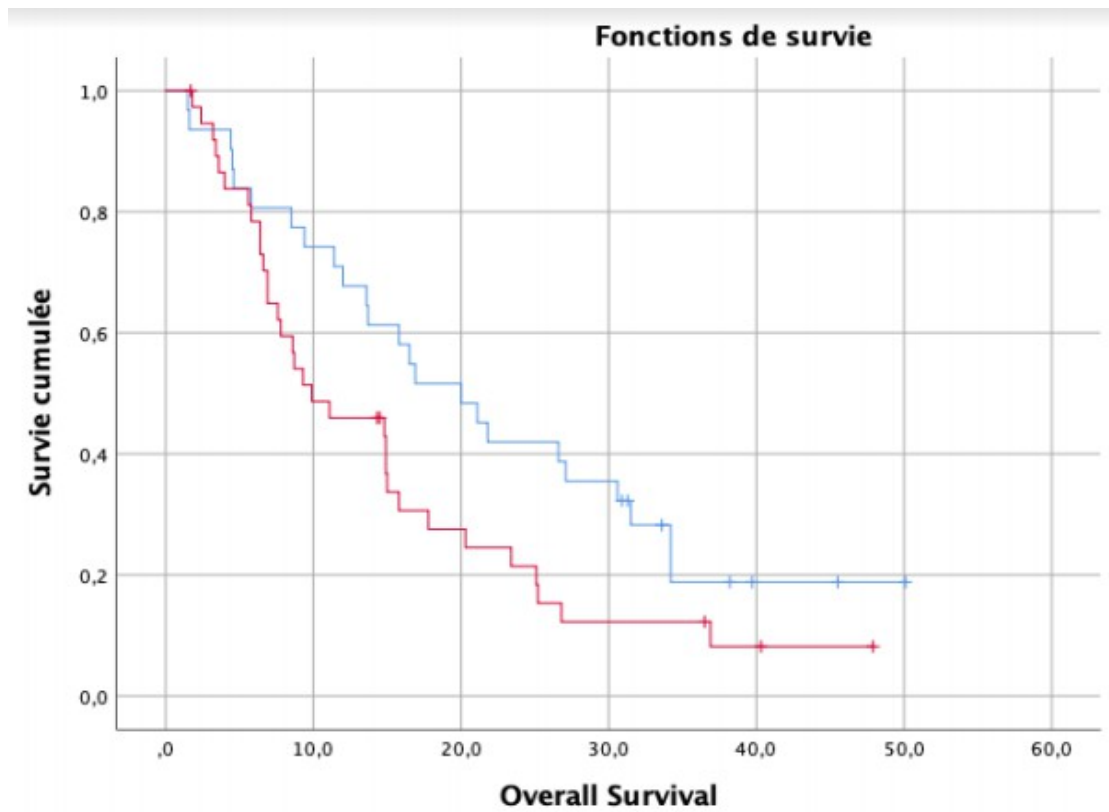
	Survies comparatives (mois)		p-value
Survie globale n=69			
Résection vs non	25,1 [16,1-34,1]	12,0 [7,1-16,9]	0.096
Réponse vs non	21,8 [13,9-29,7]	9,9 [3,6-16,2]	0.008
Sexe H/F	13,7 [7,9-19,5]	15,8 [4,2-27,4]	0.261
Localisation primitif droite vs gauche	11,1 [5,7-16,5]	15,8 [13,4-18,2]	0.004
RAS sauvage vs muté	16,9 [13,9-19,9]	9,4 [4,7-15,1]	0.076
Primitif opéré vs non opéré	16,9 [10,5-23,3]	9,3 [3,8-14,8]	0.047
Métastases hépatiques synchrones vs métachrones	15,8 [12,4-19,2]	12,0 [4,4-19,6]	0.226
Atteinte hépatique unilobaire vs bilobaire	12,0 [0,3-23,7]	14,9 [10,1-19,7]	0.318
Taille <=35 mm vs >35 mm	20,0 [13,5-26,5]	9,9 [2,7-17,1]	0.048
Nombre >7 vs <=7	14,8 [3,1-26,5]	15,0 [11,0-18,0]	0.414
Localisations extra-hepatiques absentes vs présentes	17,8 [10,6-25,0]	7,6 [5,0-10,2]	0.004
CIAH en 1e ou 2e ligne vs ultérieurement	21,8 [9,8-33,8]	8,7 [4,5-12,9]	0.002
Stratégie d'intensification vs de rattrapage	23,4 [17,5-29,3]	6,6 [5,2-8,0]	<0.001
Anti VEGF vs pas d'anti VEGF	14,9 [12,3-17,5]	14,9 [7,3-22,5]	0.218
Bichimiothérapie vs monochimiothérapie systémique	21,1 [6,7-35,5]	12,0 [5,7-18,3]	0.002



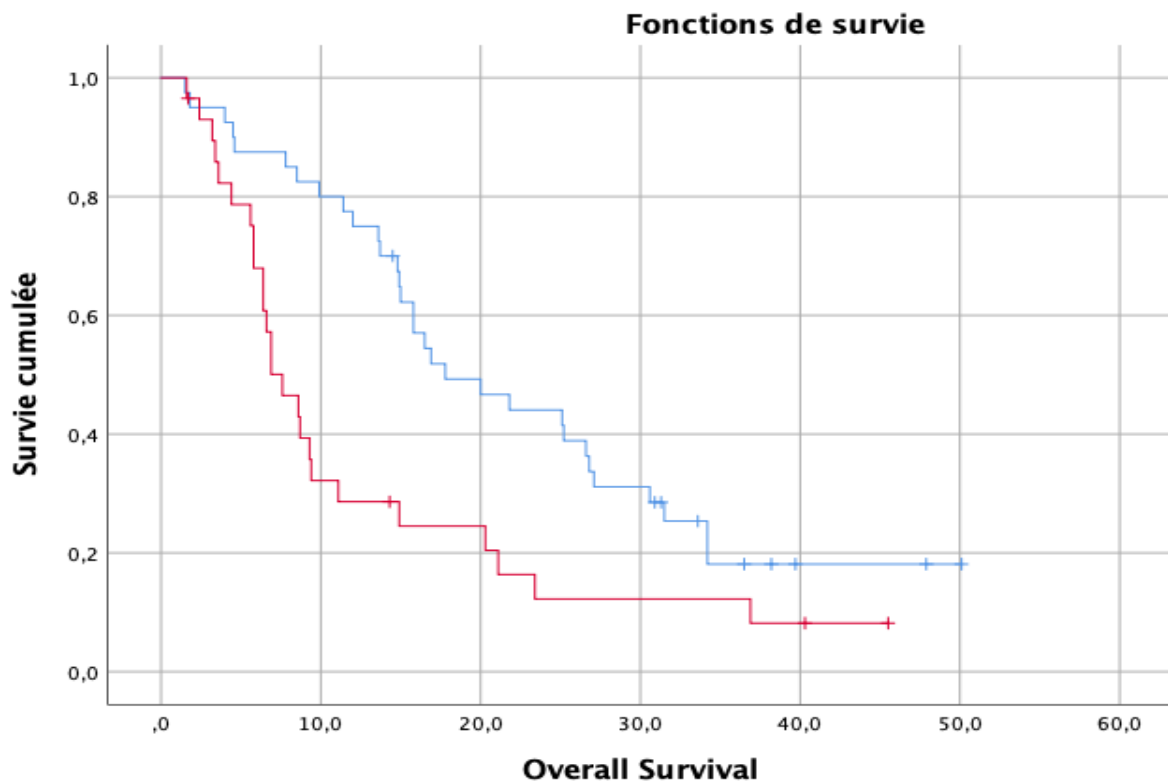
OS en fonction de la ligne de chimiothérapie (1e ou 2e vs 3e ou plus)



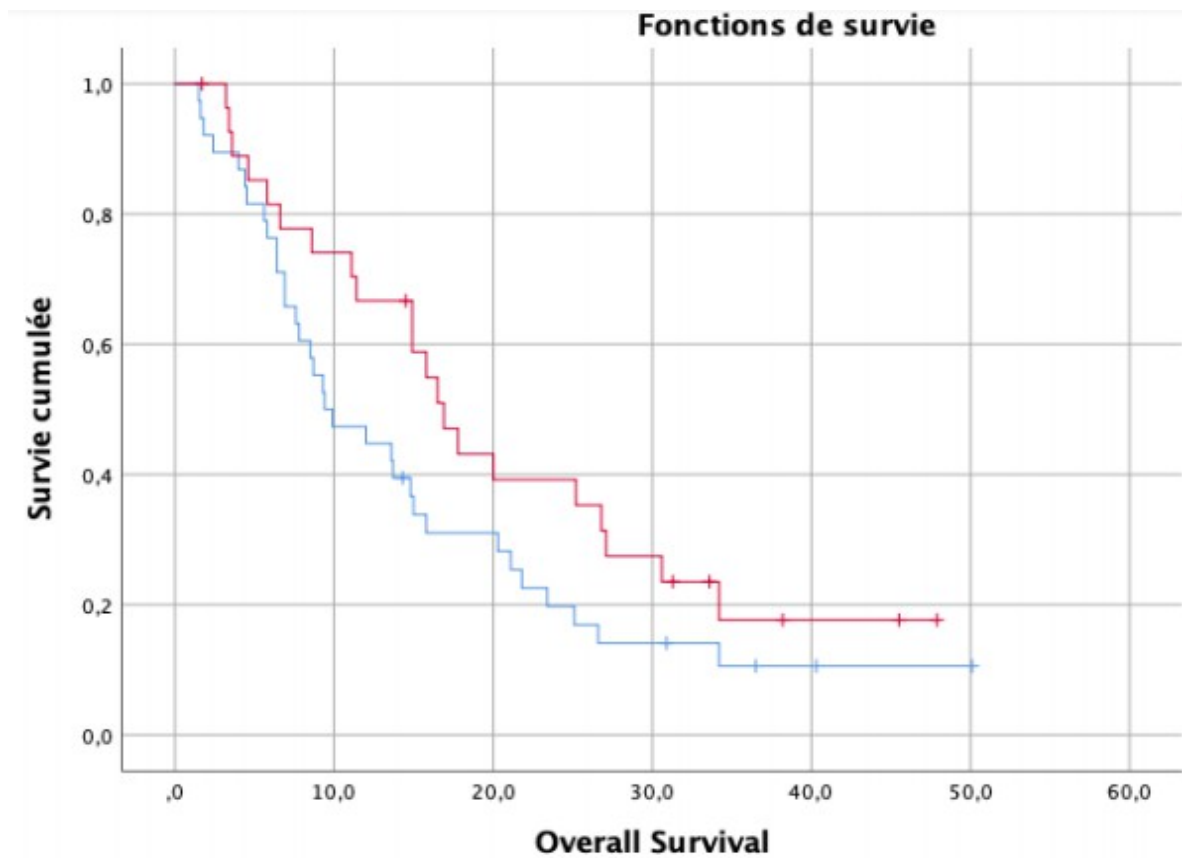
OS en fonction de la chimiothérapie systémique associée (bichimiothérapie vs monochimiothérapie vs aucune)



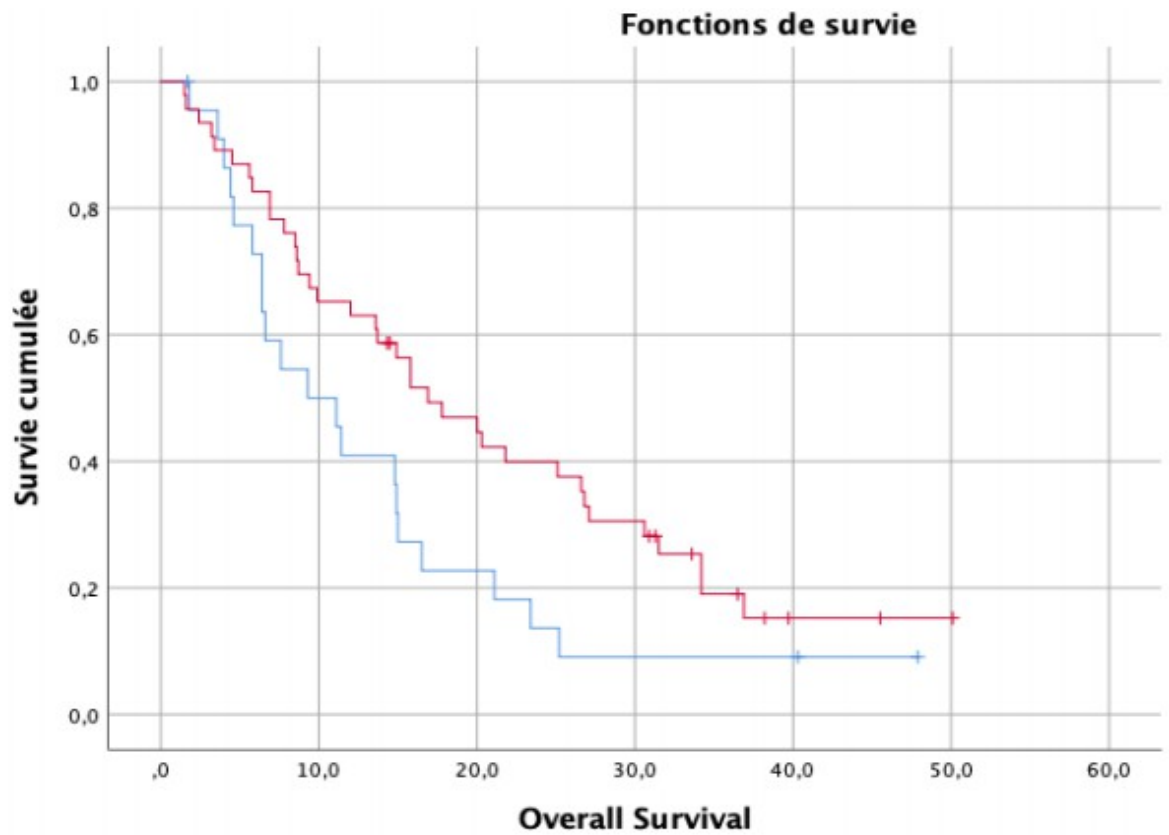
OS en fonction de la taille maximale des lésions hépatiques (≤ 35 mm ou > 35 mm)



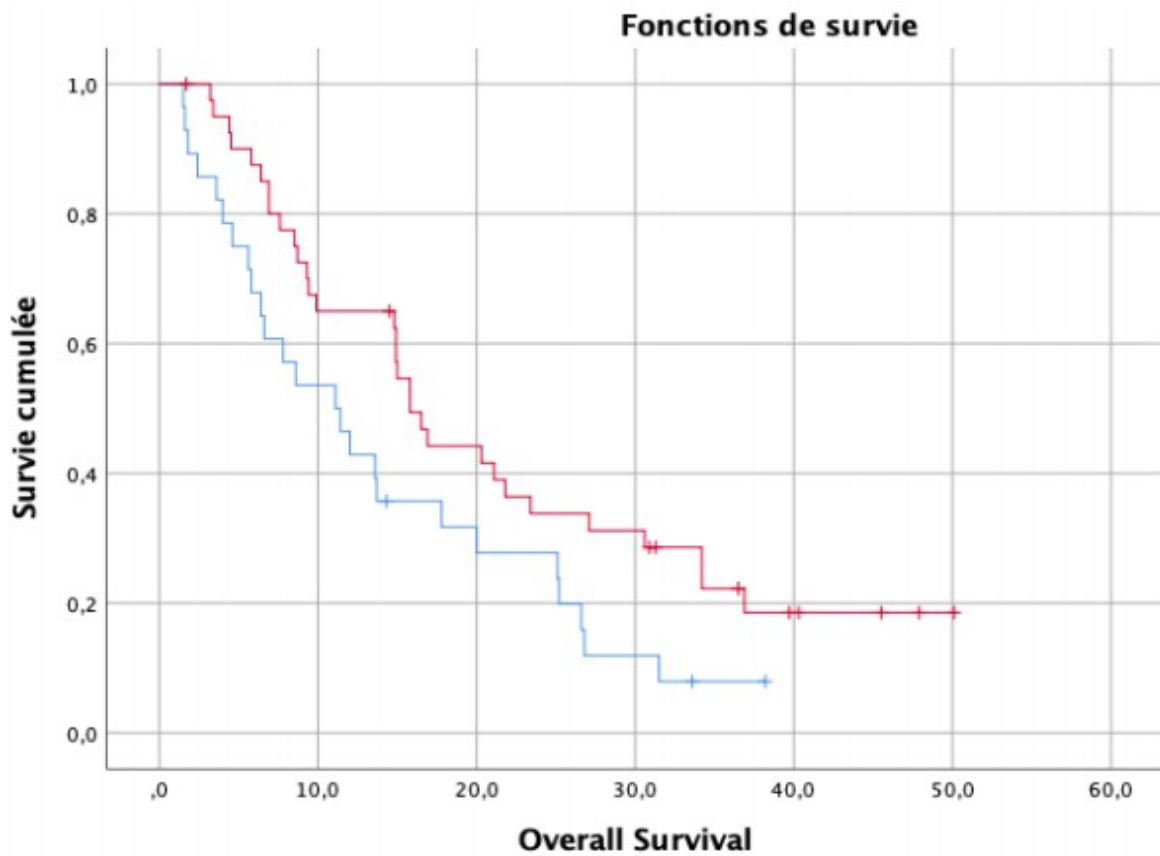
OS selon la présence ou non de localisations secondaires extra-hépatiques (absentes vs présentes)



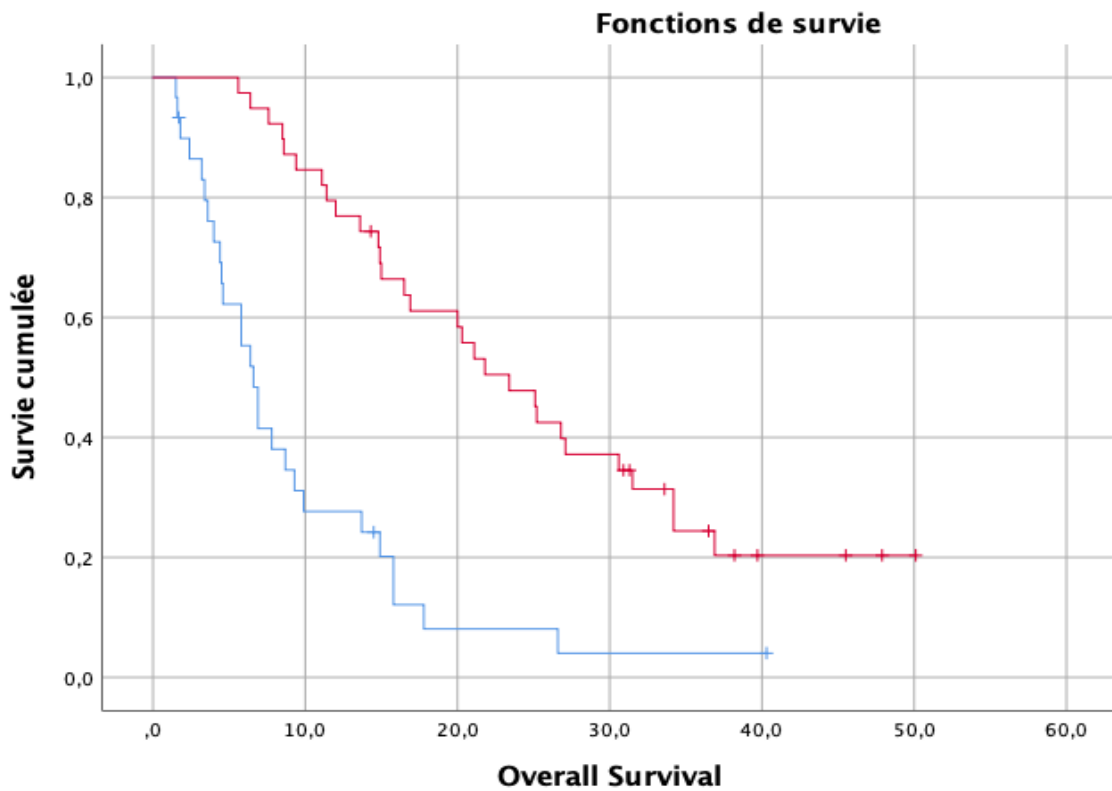
OS selon le statut RAS **sauvage** ou **muté**



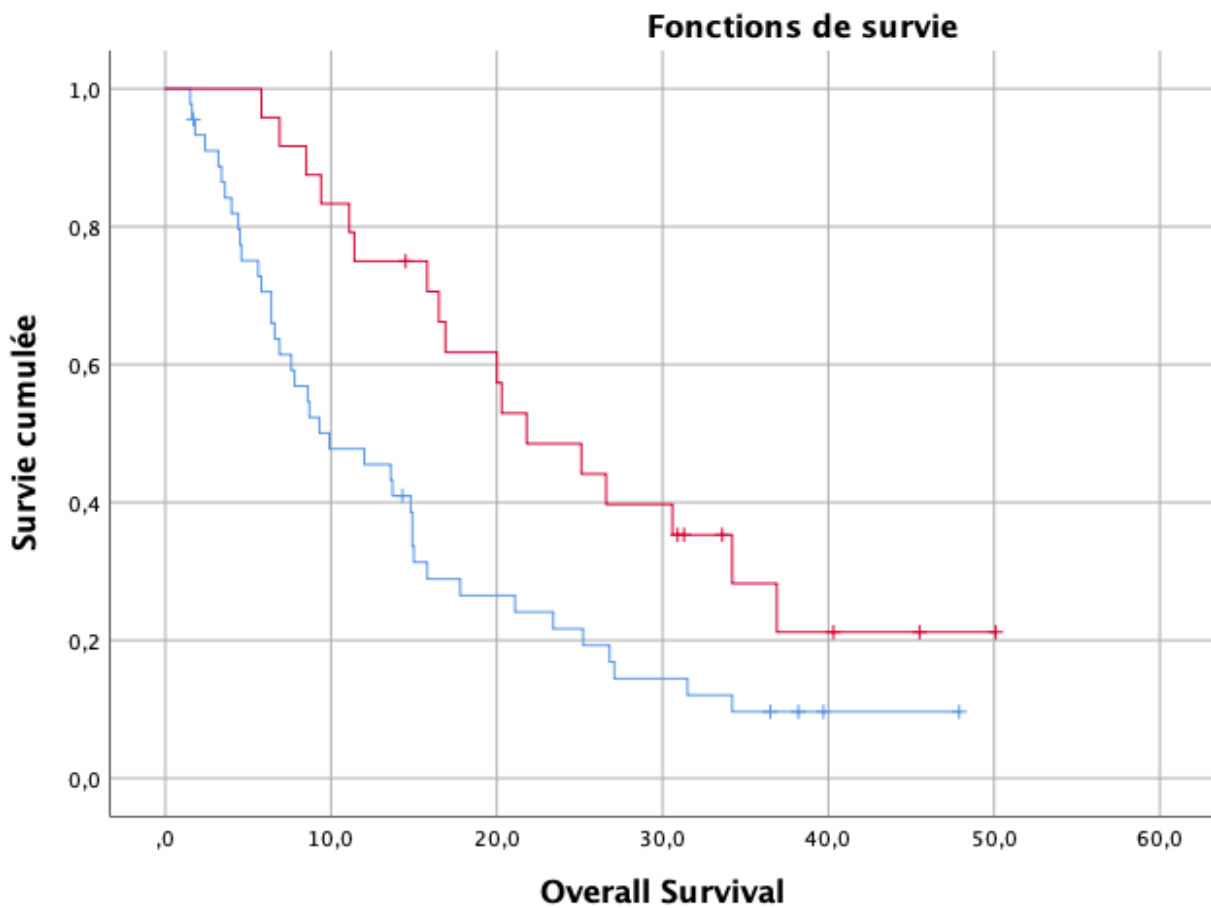
OS selon le caractère **réséqué** ou **non réséqué** du primitif colique avant CIAH



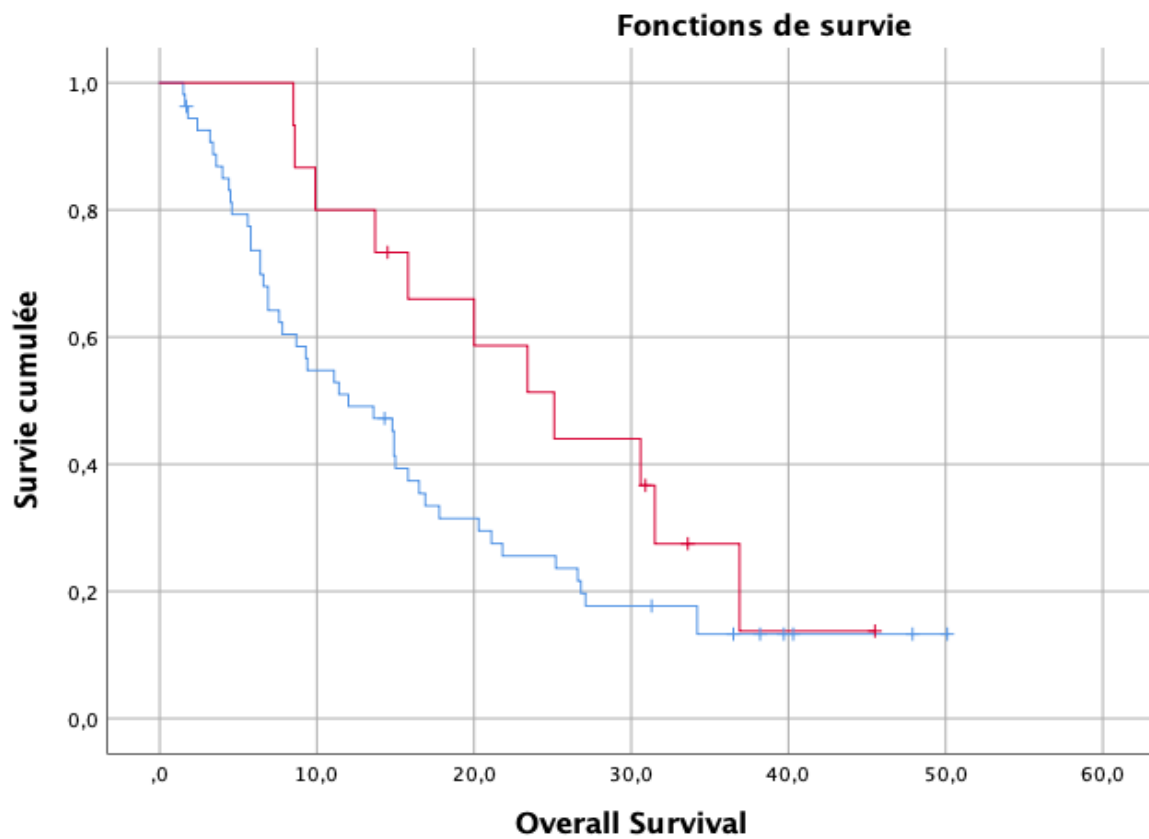
OS selon la localisation tumorale **droite** ou **gauche**



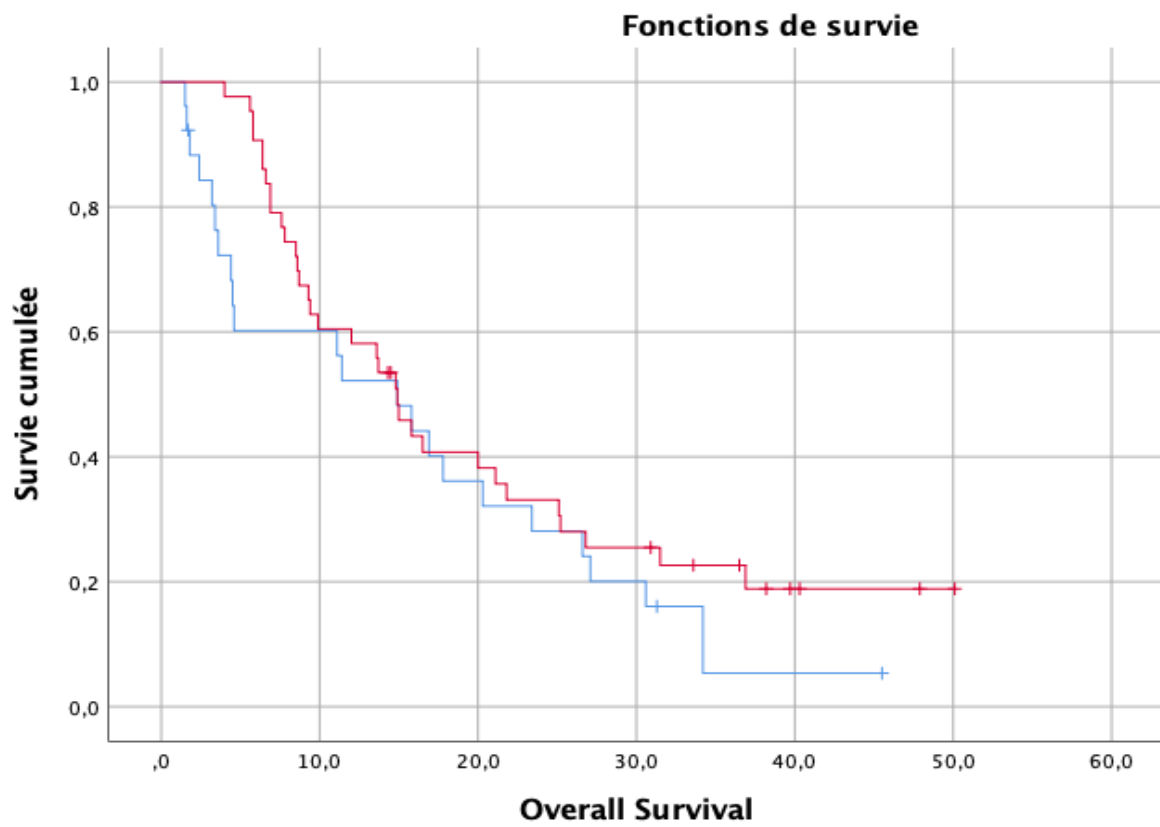
OS selon l'utilisation en **1e ligne (sur récurrence)** ou en **intensification de la CIAH** vs **CIAH utilisée après échec** (progression ou toxicité) d'au moins une ligne de traitement systémique



OS selon la **réponse RECIST** ou **non** à la CIAH



OS selon la **résection secondaire** ou **non** des métastases hépatiques



OS selon l'utilisation du bevacizumab ou non en systémique

4.1.3.2/ Survie sans progression

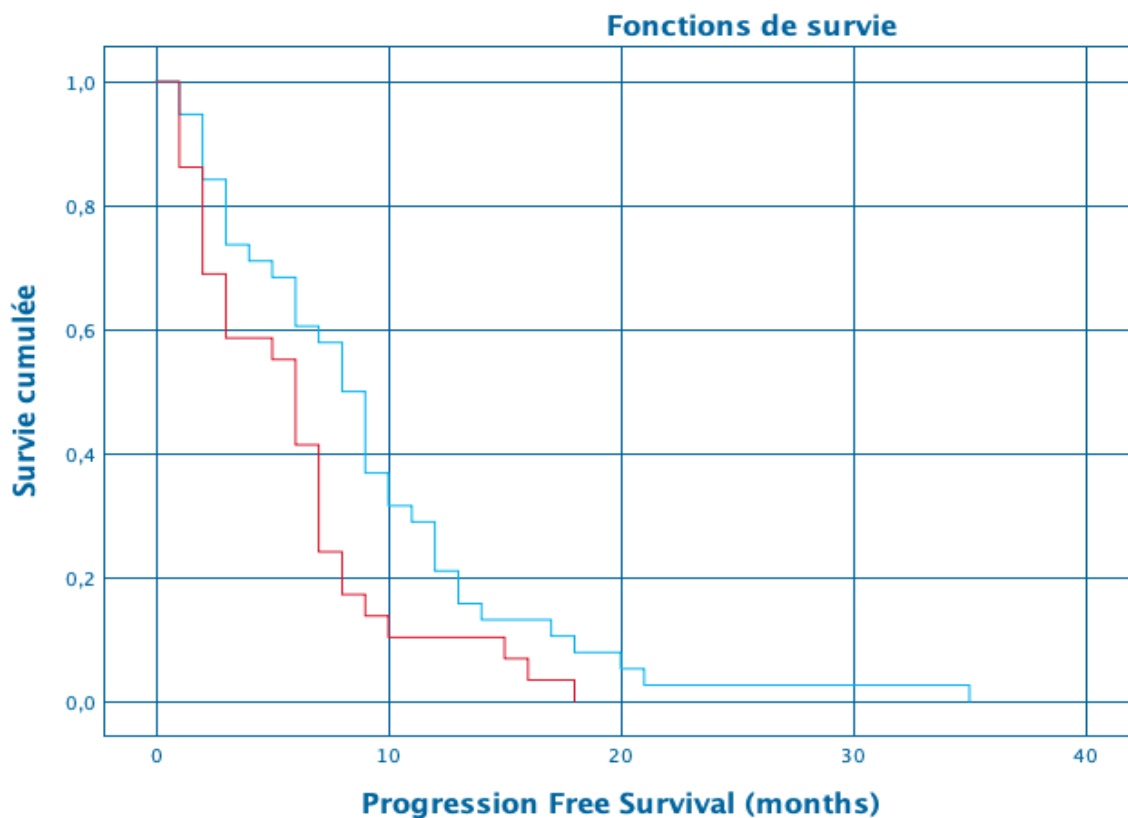
Le tableau comparatif des survies sans figure ci-après.

Les sous-groupes où l'on observait une amélioration significative de la survie sans progression étaient : la réponse RECIST à la CIAH (9,0 vs 5,0 mois p = 0,001), la résection ou équivalent des métastases hépatiques (12,0 vs 6,0 mois p = 0,011), la CIAH utilisée en 1e ou 2e ligne (8,0 vs 6,0 mois p = 0,02), l'absence de localisations extra-hépatiques (8,0 vs 6,0 mois p = 0,002), la CIAH en intensification après une réponse ou un contrôle tumoral obtenu par traitement systémique ou utilisée en 1e ligne (8,0 vs 3,0 mois p = 0,001), une taille maximale des lésions hépatiques inférieure ou égale à 35 mm (7,0 vs 6,0 p = 0,038).

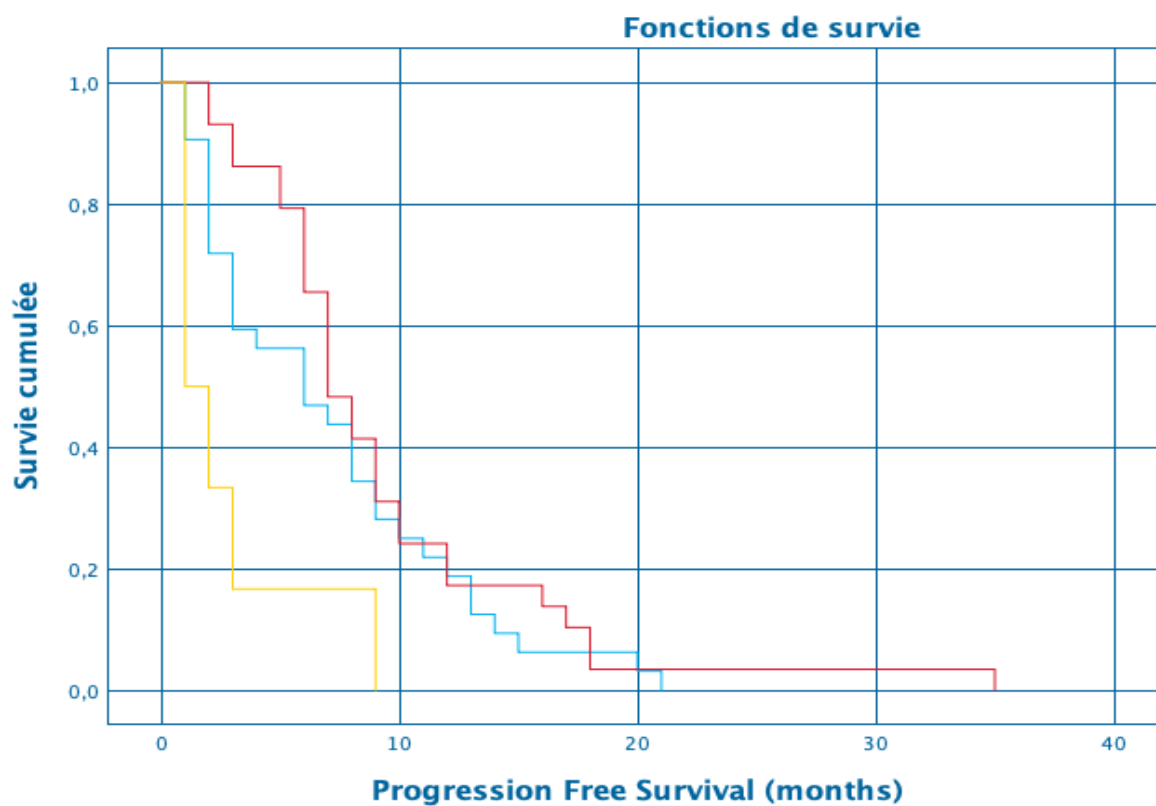
Les autres sous-groupes n'étaient pas significatifs, notamment la chirurgie du primitif (7,0 vs 6,0 mois p = 0,15) et l'utilisation d'une bichimiothérapie systémique associée (7,0 vs 6,0 mois p = 0,07) n'amélioraient pas de manière significative la PFS.

Les courbes de survie sans progression pour les sous-groupes mentionnés figurent ci-après.

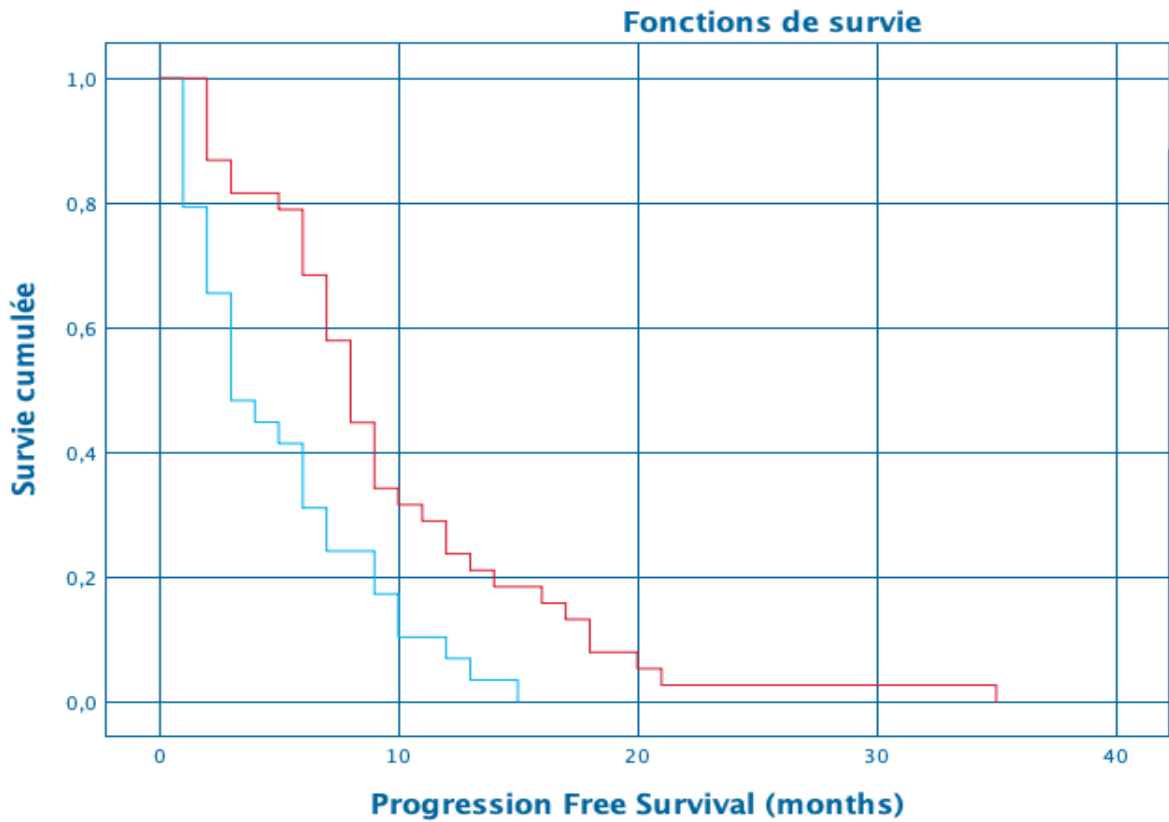
	Survies comparatives (mois)		p-value
Survie sans récidive n=69			
Résection vs non	12,0 [8,3-15,7]	6,0 [4,3-7,7]	0.011
Réponse vs non	9,0 [7,8-10,2]	5,0 [3,0-7,0]	0.001
Sexe H/F	6,0 [4,1-7,9]	7,0 [5,1-8,9]	0.119
Localisation primitif droite vs gauche	3,0 [0,4-5,6]	8,0 [6,8-9,2]	0.115
RAS sauvage vs muté	8,0 [6,3-9,7]	6,0 [4,8-7,2]	0.182
Primitif opéré vs non opéré	7,0 [5,0-9,0]	6,0 [4,5-7,5]	0.15
Métastases hépatiques synchrones vs métachrones	7,0 [5,8-8,2]	6,0 [4,2-7,8]	0.577
Atteinte hépatique unilobaire vs bilobaire	7,0 [5,6-8,4]	7,0 [5,2-8,8]	0.534
Taille \leq 35 mm vs $>$ 35 mm	7,0 [4,9-9,1]	6,0 [4,3-7,7]	0.038
Nombre $>$ 7 vs \leq 7	7,0 [5,0-9,0]	7,0 [4,9-9,1]	0.432
Localisations extra-hepatiques absentes vs présentes	8,0 [6,6-9,4]	4,0 [1,9-6,1]	0.002
CIAH en 1e ou 2e ligne vs ultérieurement	8,0 [6,5-9,5]	6,0 [4,7-7,3]	0.02
Stratégie d'intensification vs de rattrapage	8,0 [6,8-9,2]	3,0 [1,2-4,8]	0.001
Anti VEGF vs pas d'anti VEGF	7,0 [5,2-8,8]	5,0 [2,2-7,8]	0.201
Bichimiothérapie vs monochimiothérapie systémique	7,0 [5,5-8,5]	6,0 [1,9-10,1]	0,07



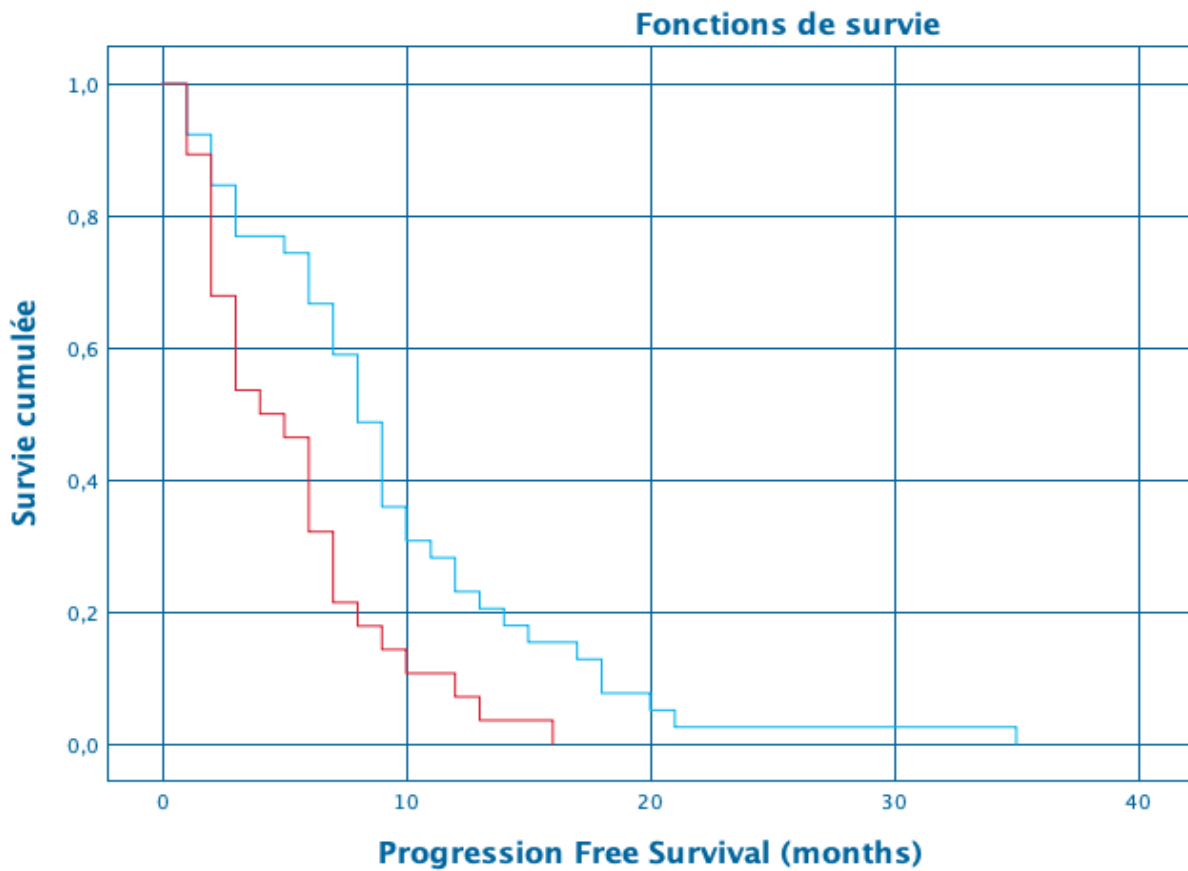
PFS en fonction de la ligne de chimiothérapie (1e ou 2e vs 3e ou plus)



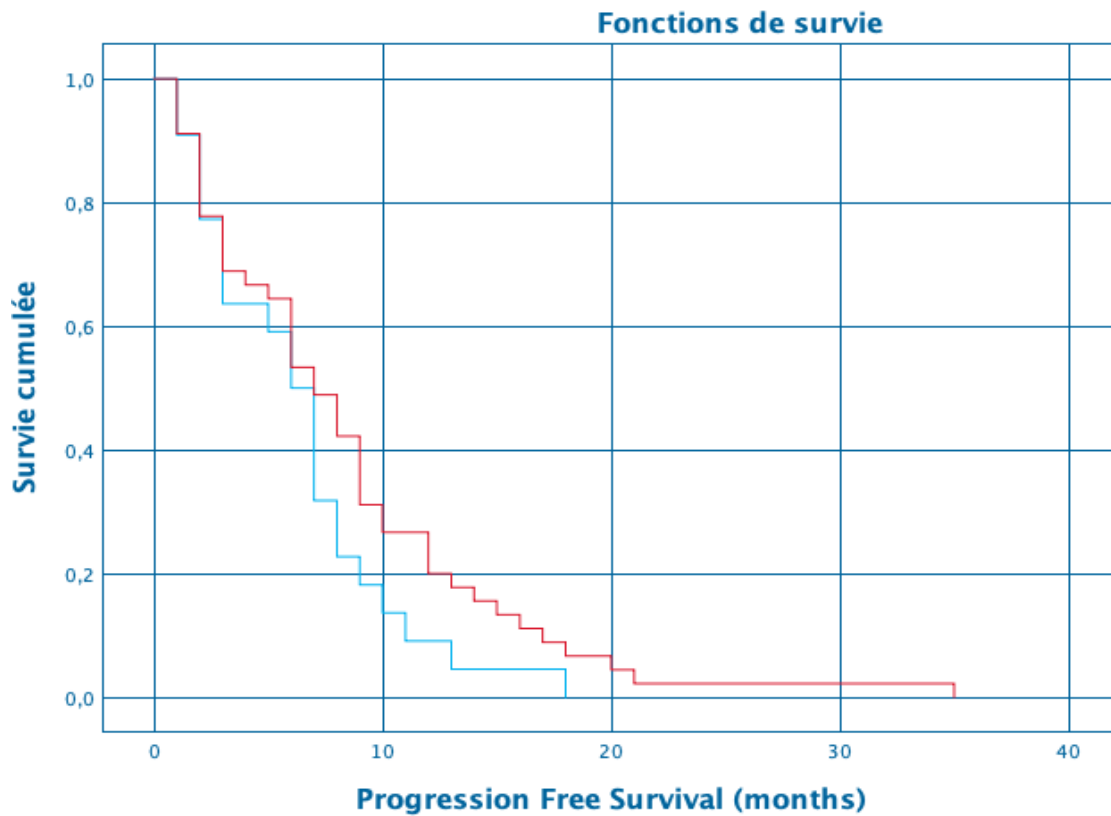
PFS en fonction de la chimiothérapie systémique associée (bichimiothérapie vs monochimiothérapie vs aucune)



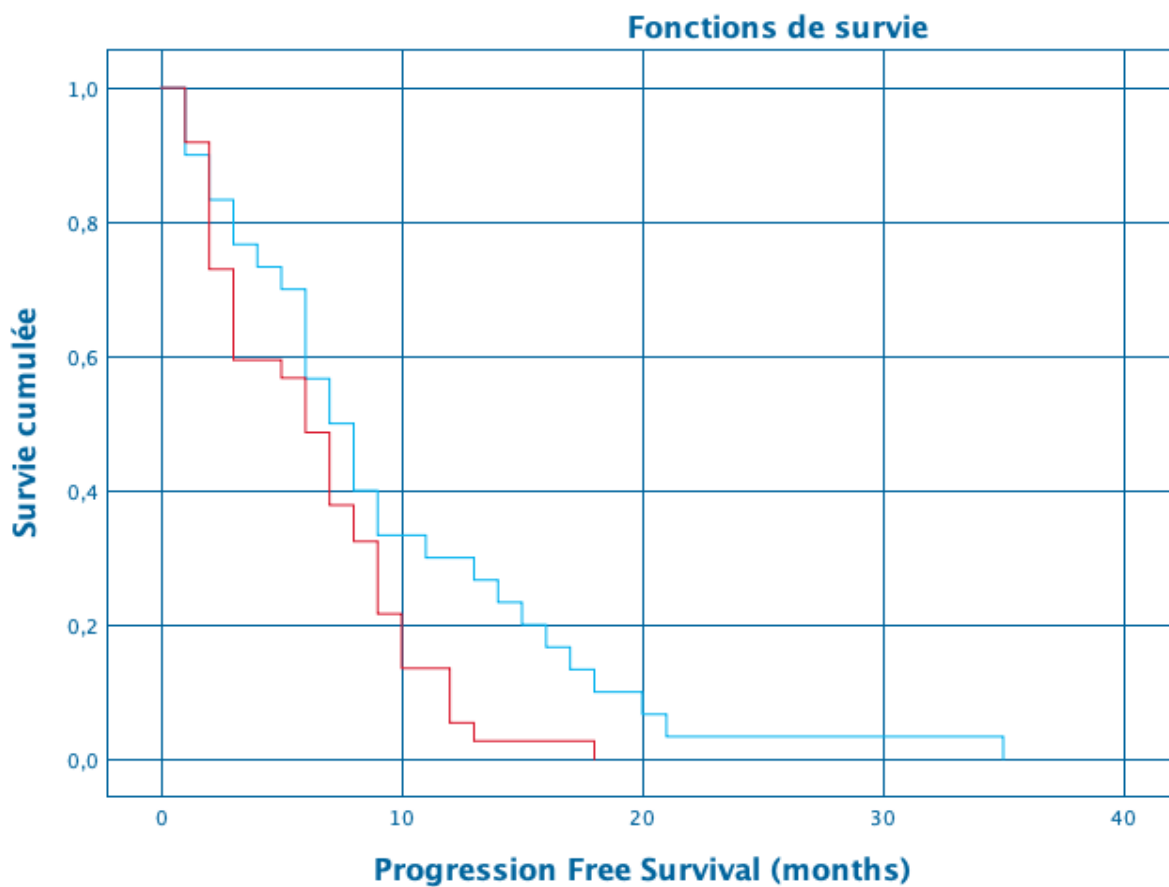
PFS selon l'utilisation en 1e ligne (sur récurrence) ou en intensification de la CIAH vs CIAH utilisée après échec (progression ou toxicité) d'au moins une ligne de traitement systémique



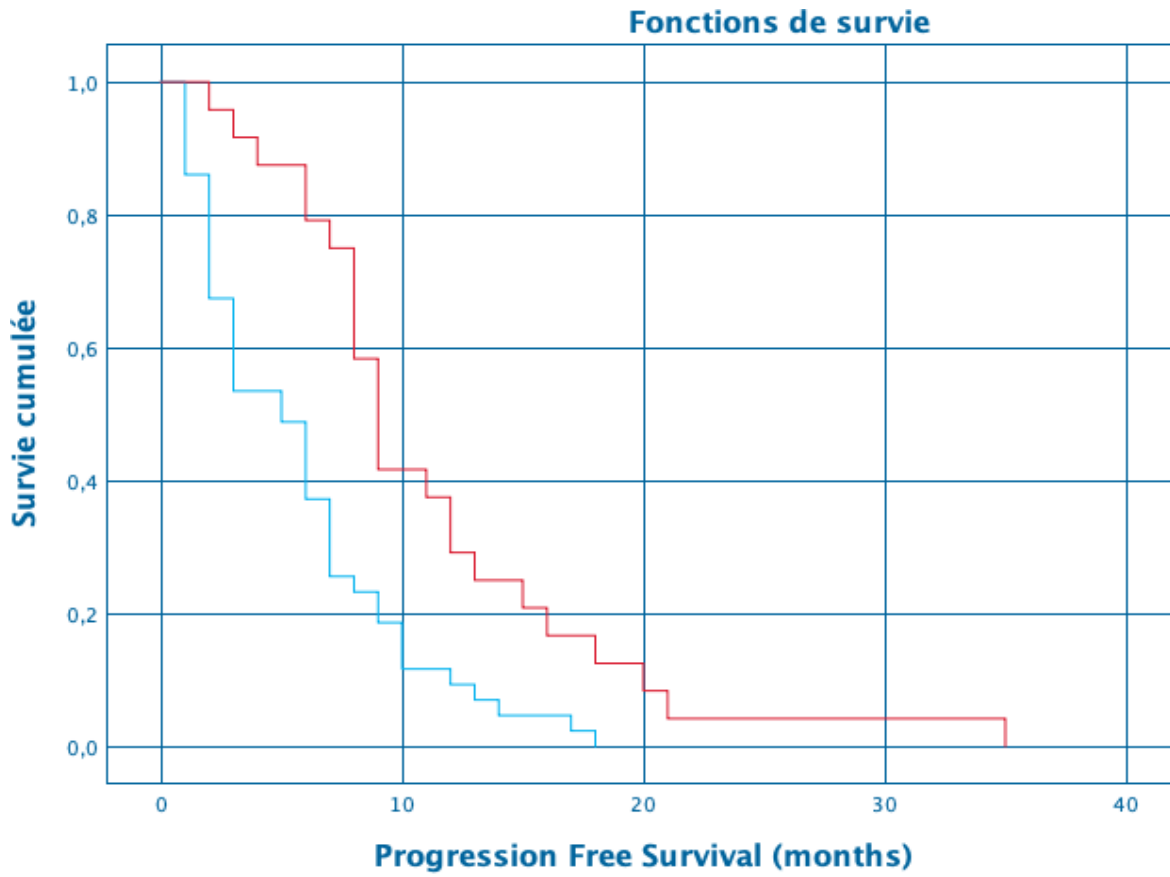
PFS selon la présence ou non de localisation extra-hépatiques (absentes vs présentes)



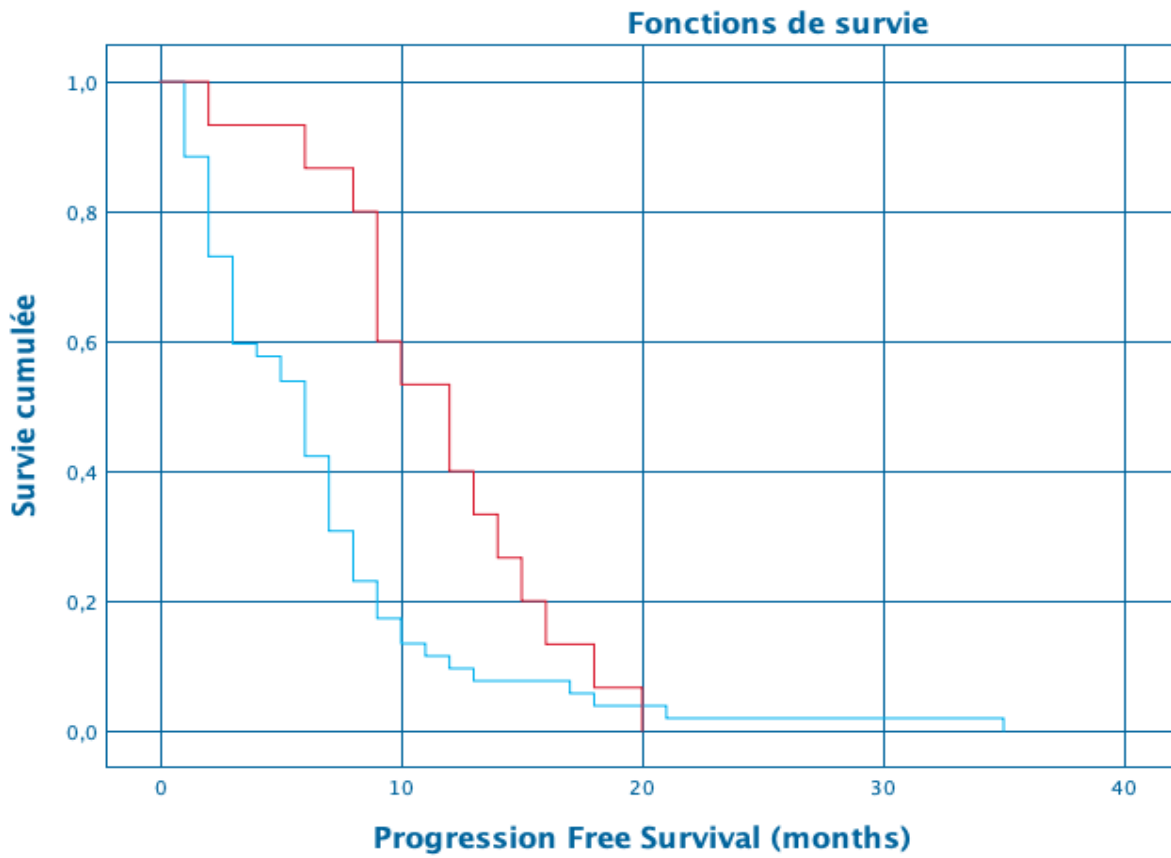
PFS selon le caractère **réséqué** ou **non réséqué** du primitif colique avant CIAH



PFS en fonction de la taille maximale des lésions hépatiques (≤ 35 mm vs > 35 mm)



PFS selon la **réponse RECIST** ou **non** à la CIAH



PFS selon la **résection secondaire** ou **non** des métastases hépatiques

4.2/ Toxicité

4.2.1/ Toxicités de grade 3/4

Les données de sous-groupe sont détaillées dans le tableau ci-après

Seule la petite taille des lésions ressortait comme significativement associée à un risque de toxicités grade 3/4 accru (37mm +/- 22 pour présence de toxicité grade3/4 vs 62mm +/- 37 pour absence de toxicité grade 3/4, p = 0,002)

Toxicité grade 3/4	R²	p-value
Age	0.011	0.396
Sexe	0.005	0.589
Atteinte unilobaire vs bilobaire	0.000	0.913
Taille	0.137	0.002
Nombre de lésions > 7	0.048	0.081
CIAH en 1e ou 2e ligne vs 3e ligne ou plus	0.024	0.215
Stratégie d'intensification vs de rattrapage	0.041	0.105
1e atteinte hépatique vs récurrence	0.009	0.458
Anti VEGF vs pas d'anti VEGF	0.002	0.782
Bichimiothérapie vs monochimiothérapie systémique	0.087	0.303
Nombre de cure sur le KTIAH	0.055	0.072
Ligature artérielle chirurgicale réalisée vs non	0.014	0.347

4.2.2/ Arrêts prématurés de traitement pour toxicités limitantes

Les données de sous-groupe sont détaillées dans le tableau ci-après

Seule le nombre de cures réalisées sur le KTIAH ressortait comme significativement associé à un risque accru d'arrêt prématuré de traitement sur toxicités limitantes (6.4 +/-3 vs 5 +/-3, p = 0,032)

Arrêt pour toxicités	R²	p-value
Age	0.009	0.434
Sexe	0.024	0.220
Atteinte unilobaire vs bilobaire	0.022	0.286
Taille	0.015	0.341
Nombre de lésions > 7	0.020	0.268
CIAH en 1e ou 2e ligne vs 3e ligne ou plus	0.004	0.619
Stratégie d'intensification vs de rattrapage	0.031	0.174
1e atteinte hépatique vs récurrence	0.002	0.750
Anti VEGF vs pas d'anti VEGF	0.014	0.364
Bichimiothérapie vs monochimiothérapie systémique	0.020	0.819
Nombre de cure sur le KTIAH	0.091	0.032
Ligature artérielle chirurgicale réalisée vs non	0.016	0.448

4.2.3/ Douleurs abdominales nécessitant un traitement morphinique

Les données de sous-groupe sont détaillées dans le tableau ci-après.
Aucun sous-groupe n'était statistiquement significatif

Douleurs abdominales morphino-requérante	R²	p-value
Age	0.014	0.979
Sexe	0.019	0.268
Atteinte unilobaire vs bilobaire	0.008	0.487
Taille	0.006	0.548
Nombre de lésions > 7	0.011	0.391
CIAH en 1e ou 2e ligne vs 3e ligne ou plus	0.002	0.718
Stratégie d'intensification vs de rattrapage	0.013	0.363
1e atteinte hépatique vs récidive	0.028	0.189
Anti VEGF vs pas d'anti VEGF	0.020	0.258
Bichimiothérapie vs monochimiothérapie systémique	0.053	0.683
Nombre de cure sur le KTIAH	0.052	0.076
Ligature artérielle chirurgicale réalisée vs non	0.009	0.441

4.2.4/ Arrêts pour toxicités liées spécifiquement à la pose et à l'utilisation du cathéter intra-artériel hépatique

Les données de sous-groupe sont détaillées dans le tableau ci-après
Seule la stratégie d'intensification par rapport à une stratégie de rattrapage était associée de manière significative à un plus grand nombre d'arrêts prématurés pour toxicité spécifique à la CIAH ou événement indésirable lié au KTIAH (33,3 % vs 6,7 %, p = 0,027)

Arrêt en rapport direct avec la CIAH : toxicité spécifique ou événement indésirable sur le KTIAH	R²	p-value
Age	0.008	0.454
Sexe	0.023	0.225
Atteinte unilobaire vs bilobaire	0.032	0.208
Taille	0.040	0.135
Nombre de lésions > 7	0.001	0.855
CIAH en 1e ou 2e ligne vs 3e ligne ou plus	0.003	0.682
Stratégie d'intensification vs de rattrapage	0.095	0.027
1e atteinte hépatique vs récidive	0.039	0.100
Anti VEGF vs pas d'anti VEGF	0.027	0.205
Bichimiothérapie vs monochimiothérapie systémique	0.023	0.811
Nombre de cure sur le KTIAH	0.014	0.359
Ligature artérielle chirurgicale réalisée vs non	0.000	0.959

5/ Autres analyses

5.1/ Motifs d'arrêt de la CIAH

Nous avons relevé les motifs d'arrêt pour les 69 séquences de traitement comportant au moins une cure de CIAH.

12 patients ont été jugés accessibles à une geste de résection associé ou non à une radiofréquence ou à une radiofréquence seule, 2 étaient en réponse complète, 10 étaient en maladie contrôlée (RP ou stabilité RECIST) et ont pu bénéficier d'une pause thérapeutique ou d'un traitement d'entretien.

12 patients ont stoppé la CIAH pour toxicité. Parmi eux, une patiente a été réévaluée précocement et a été jugée résécable pour ses métastases hépatiques, et a pu bénéficier d'une chirurgie, 2 étaient également en progression hépatique. Il y a eu 5 arrêts supplémentaires pour défaillance du KTIAH contre-indiquant la poursuite de la chimiothérapie.

27 patients ont stoppé la CIAH sur progression, dont 16 sur progression hépatique et 11 sur progression extra-hépatique pure.

1 patient a été perdu de vue.

5.2/ Patients opérés : et après la chirurgie ?

Sur les 15 succès sur le critère de jugement principal, 11 ont été le fait d'une chirurgie de résection des métastases hépatiques, éventuellement associée à une radiofréquence.

Nous avons déplorés 3 décès dans les suites opératoires, survenant dans les 3 mois suivant la chirurgie : tous ces décès étaient consécutifs à des complications septiques à point de départ intra-abdominal.

A la date de censure, 4 patients étaient toujours en vie.

8 ont présenté une récurrence hépatique, 4 une récurrence extra-hépatique, après une durée médiane de suivi de 29 mois

La survie globale médiane après résection hépatique ou équivalent était de 17 mois.

La survie sans progression médiane était de 5 mois

DISCUSSION

1/ Résultats principaux

La chimiothérapie intra-artérielle hépatique a permis une résection (ou traitement équivalent : radiofréquence ou réponse complète) des métastases hépatiques dans 20,55 % des cas dans une cohorte rétrospective montpellieraine de patients atteints de métastases hépatiques non résécables d'un cancer colo-rectal. En analyse univariée, les facteurs prédictifs de résection secondaire (ou équivalent) associés à la chimiothérapie intra-artérielle hépatique étaient la réponse selon les critères RECIST à la CIAH et la chirurgie du primitif préalable. Seule la réponse ressortait en analyse multivariée. Le taux de réponse était de 34,25 %, la survie globale médiane de 14,9 mois et la survie sans progression médiane de 7 mois. Les critères les plus intéressants associés à une majoration de la survie globale étaient l'emploi de la CIAH dans une stratégie d'intensification, son utilisation en 1^e ou 2^e ligne, l'utilisation d'une bi chimiothérapie systémique associée, la chirurgie préalable du primitif et la réponse objective au traitement. La toxicité principale de la CIAH était les douleurs abdominales dans 59,4 % des cas, dont 11,6 % ont nécessité un recours à un traitement morphinique. Le taux de complications en lien avec la pose ou l'utilisation du cathéter intra-artériel hépatique était de 47,8 % et le taux d'arrêts prématurés de traitement pour toxicité ou problème spécifique au cathéter de 24,6 %. Il n'y avait pas de différence significative concernant les toxicités selon l'emploi d'une bi chimiothérapie ou d'une mono chimiothérapie systémique ou l'utilisation ou non du bevacizumab.

2/ Caractéristiques de la population

Il s'agit de patients avec atteinte hépatique avancée non opérable. Chez l'ensemble de la population à l'étude, le caractère non résécable des lésions hépatiques avait été affirmé en RCP soit sur le CHU de Montpellier soit sur l'ICM par des équipes expérimentées.

Sur les 3 caractéristiques scannographiques des lésions hépatiques habituellement reconnues comme des facteurs de mauvais pronostic (localisation bilobaire, taille maximale des lésions hépatiques > 5 cm, et nombre de lésions > 3) [4], 2 étaient présentes chez la majorité des patients de notre échantillon, avec une atteinte bilobaire dans près de 80 % des cas et un nombre de lésions > 3 dans près de 70 % des cas, constituant les principaux freins à la résécabilité des lésions. (cf annexe critères de résécabilité).

La latéralité du primitif était également un facteur péjoratif dans notre population. Dans une vaste méta-analyse de 6 essais randomisés, présentée à l'ESMO en avril 2019 [39], incluant 2159 patients atteints de cancers colorectaux métastatiques RAS wild type, la proportion de localisation du primitif à droite était de 23,9 % (515 patients). La localisation droite était associée de manière significative à une moins bonne survie globale, une moins bonne survie sans progression et une moins bonne réponse objective. Dans notre cohorte, la proportion de localisation du primitif à droite était de 40,6 % (28 patients sur 69). Elle était associée de manière significative à une diminution de la survie globale (11 mois contre 16).

Il existait un nombre non négligeable de localisations extra-hépatiques présentes au moment de la CIAH (42 % des patients). Nous avons repris ces dossiers dans le détail pour trouver des explications à ce chiffre en apparence élevé. La majorité de ces localisations étaient pulmonaires, ganglionnaires et péritonéales. Il s'agissait dans tous les cas d'atteintes pauci-métastatiques, micronodulaires, décrites souvent initialement comme étant douteuses, le caractère métastatique étant affirmé à posteriori sur une majoration en taille, voire de diagnostic rétrospectif. Il existait également un patient avec une métastase osseuse unique, qui fera l'objet ultérieure d'une radiothérapie stéréotaxique (patient progressant sous CIAH) et une localisation surrénalienne unique, qui sera réséquée lors du même temps opératoire que la résection des métastases hépatiques. Il existait une majorité de patient avec une tumeur primitive opérée avant le début de la CIAH : 45

patients, soit 65,2 % de l'effectif.

Concernant les données de biologies moléculaires, le statut RAS a pu être établi de manière rétrospective chez la plupart des patients (95,7 %). Il y avait beaucoup plus de données manquantes concernant le statut BRAF (36,2 % des patients). Cependant, sur les 25 patients concernés, 20 étaient déjà RAS muté. Au total 60,9 % de notre population présentait une mutation RAS ou BRAF. Sur notre échantillon, le statut RAS muté n'était pas associé de manière significative à une dégradation de la survie globale. Néanmoins, les courbes de survie suggèrent cette tendance, et par ailleurs dans la littérature, le statut RAS muté est associé à une moins bonne survie, et son impact pronostic péjoratif est à ce jour bien connu. [40, 41] Concernant la recherche d'instabilité micro-satellitaire, il existait de manière non explicable une importante carence de données. Aucun statut MSI n'a été retrouvé, de manière non surprenante du fait, d'une part, de la rareté de ce statut (environ 5 % des cancers coliques métastatiques), et d'autre part, de la tendance actuelle à orienter ces patients, en échec de chimiothérapie, vers des essais thérapeutiques d'immunothérapie du fait des données prometteuses dans cette indication.

Au total, notre population présentait au départ de nombreux facteurs péjoratifs dans l'évolution des cancers colorectaux, en lien avec les caractéristiques des métastases hépatiques, la latéralité du primitif ou le statut mutationnel.

3/ Intervention thérapeutique

3.1/ Indications retenues de chimiothérapies intra-artérielles hépatiques

Comme nous l'avons spécifié auparavant en introduction, la CIAH est indiquée dans le traitement des métastases hépatiques des cancers colo-rectaux dans 3 cas de figure : en situation adjuvante, en situation néo-adjuvante (induction) en vue d'obtenir un downstaging plus important des lésions hépatiques avec pour objectif une résection secondaire de ces lésions non résécables initialement et enfin en situation palliative sur une maladie métastatique chimio-résistante, afin d'améliorer la survie. Toutes ces indications reposent sur un grade C de recommandation (faible niveau de preuve scientifique), la plupart reposant sur des études rétrospectives, sans essai clinique contrôlé randomisé à ce jour. [4]

Nous nous sommes intéressés dans le cadre de cette thèse uniquement aux situations de métastases hépatiques non résécables (excluant donc les situations adjuvantes).

Nous avons fait le choix de comptabiliser les lignes thérapeutiques de manière distincte à chaque occurrence de la maladie hépatique.

Il existait une répartition équilibrée entre les indications de CIAH dans une optique d'intensification thérapeutique en vue d'une résection secondaire et les indications de CIAH en rattrapage après échec ou toxicité d'une précédente ligne (environ 55% et 45 % respectivement). Nous avons considéré les CIAH en 1^e ligne comme étant en situation d'intensification. En effet, les indications en question étaient toujours retenues sur une récurrence de la maladie métastatique hépatique. Il s'agissait donc de patients qui avaient pu être opérés après chimiothérapie systémique, et donc répondre à la chimiothérapie, pour lesquels un traitement intensifié par CIAH avait été décidé.

3.2/ Pose du cathéter intra-artériel hépatique

La pose du cathéter intra-artériel hépatique a été réalisée par voie percutanée sous contrôle radiologique chez l'ensemble de nos patients. Cette technique de pose est tout à fait réalisable, avec un taux de succès de près de 90 % dès la première tentative.

La complication principale lors de la pose était la complication hémorragique ou l'hématome, dans un peu plus d'un cas sur 10. Dans tous les cas d'hémorragie, celle-ci a pu être contrôlée durant le geste. Il y a eu deux cas qui ont nécessité un geste de suture vasculaire pendant l'intervention. Aucune reprise chirurgicale au décours et aucune transfusion n'a dû être réalisée pour cette

complication.

Nous avons eu un décès à déplorer lors de la pose du KTIAH, sur un état de mal épileptique.

Il y a eu également un cas de confusion ayant nécessité un prolongement de l'hospitalisation (cette confusion amènera à la réalisation d'une imagerie cérébrale qui révélera des métastases cérébrales, inconnues avant la décision de mise en place du KTIAH)

Aucune autre complication grave ayant nécessité une ré-hospitalisation ou une ré-intervention n'a été notée.

La technique mini-invasive de pose du KTIAH paraît donc tout à fait maîtrisée, réalisable en centre expert, et associé à un taux de complications lors de la pose acceptable et pour la plupart gérables de manière simple, paraissant à ce jour préférable à la technique chirurgicale, du fait de sa faisabilité, son taux de complications moindre et sa plus grande simplicité. [26]

Un geste d'embolisation per-procédure et/ou de ligature chirurgicale lors d'une laparotomie préalable pour une autre raison a dû être réalisé dans la très grande majorité des cas.

3.3/ Modalités d'administration de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique

La très grande majorité des patients de notre cohorte (67 sur 69) ont eu de l'oxaliplatine sur au moins une cure.

Bien que les preuves scientifiques concernant le bénéfice clinique soient modestes, à ce jour, en France, l'oxaliplatine paraît comme étant une drogue efficace par voie intra-artérielle hépatique, avec un taux d'extraction hépatique satisfaisant, avec un rapport concentration artérielle sur concentration veineuse après premier passage hépatique de l'ordre de 5. [13] C'est également une chimiothérapie d'usage courant en cancérologie, notamment digestive, avec un recul important sur ses effets et ses toxicités, et une tolérance acceptable, qui en font aujourd'hui en France la molécule privilégiée dans cette usage thérapeutique, par rapport à d'autres molécules utilisées par voie intra-artérielle hépatique de manière plus sporadique, telle que le 5FU ou la mytomicine, ou encore le FUDR, non commercialisé en France et avec une toxicité biliaire beaucoup plus sévère.

L'oxaliplatine est la molécule la plus utilisée par voie intra-artériel hépatique en Europe, et les données commencent à s'accumuler sur son efficacité en termes de résections secondaires, même en seconde ligne thérapeutique.

Les traitements associés en systémique étaient beaucoup plus disparates, avec une proportion équivalente de mono chimiothérapie ou de bi chimiothérapies chez la très grande majorité des patients (respectivement 52,2 % et 44,9 %), et l'utilisation associée d'une biothérapie le plus souvent (84,1 %)

La disparité entre mono chimiothérapie et bi chimiothérapies associée reflète la disparité des pratiques associées à la CIAH, et l'absence de preuve tangible dans les modalités du traitement systémique associée à la CIAH. Actuellement, si le concept d'associer un traitement systémique à la CIAH pour éviter la progression extra-hépatique est bien acquis, l'intérêt d'un traitement systémique intensifié n'a à ce jour pas été démontré.

Actuellement, les recommandations françaises basées sur le Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) [4] préconisent :

-dans un contexte d'intensification en vue d'une résection secondaire : une chimiothérapie systémique est préconisée. Il n'est pas mentionné de préférence entre bi chimiothérapies et mono chimiothérapie, ni si une thérapie ciblée est indiquée ou non. En pratique, il est souvent poursuivi le traitement ayant permis d'obtenir une première réponse, en l'absence de toxicité limitante, tout en passant ou en introduisant l'oxaliplatine sur le KTIAH

-dans un contexte palliatif après résistance ou toxicités aux lignes précédentes : il n'est fait aucune mention d'associer ou non une chimiothérapie (mono ou bichimiothérapie) ou une thérapie ciblée par voie systémique. En pratique, le traitement systémique associé ou non à la CIAH dépend des traitements utilisés précédemment, de leur efficacité et des toxicités cumulées.

Ainsi dans notre étude, 31 patients (44,9 %) avaient une bichimiothérapie associée en systémique,

tous par 5FU et irinotecan. L'irinotecan n'a été introduit *de novo* que dans 2 cas.

4/ Efficacité

4.1/ Critère de jugement principal : résection ou équivalent

La résection est le seul traitement considéré comme curatif dans les métastases hépatiques des cancers colorectaux. La résection permet une survie globale à 5 ans de l'ordre de 35 à 55 %. Pourtant, ce traitement n'est accessible que dans 10 à 20 % des cas au diagnostic. Par ailleurs, environ la moitié des patients opérés verront une récurrence de la maladie hépatique. Les chimiothérapies modernes permettent une résection secondaire de métastases hépatiques non résécables de 30 à 40 % dans les meilleures séries. [35]

Notre cohorte incluait des patients tous pré traités par au minimum une ligne de chimiothérapie, présentant une maladie hépatique avancée avec plusieurs critères oncologiques de mauvais pronostic comme détaillé plus haut.

Nous avons considéré l'utilisation de la radiofréquence comme un succès sur le critère de jugement principal. En effet, même si le traitement de référence reste la chirurgie, la radiofréquence est indiquée en complément de la chirurgie lorsque l'ensemble de la maladie métastatique hépatique ne peut être réséquée, notamment à cause d'un futur foie restant insuffisant et/ou exposant à risque élevé d'insuffisance hépatique post-opératoire (grade B). Lorsqu'elle est employée seule sans chirurgie, en cas de métastases hépatiques non résécables mais toutes accessibles à un traitement par destruction focalisée (<10 métastases), l'association chimiothérapie et destruction focalisée permet d'obtenir de meilleures survies, sans progression et globale, qu'une chimiothérapie palliative (accord d'experts). [4,6]

La réponse complète selon les critères RECIST a également été considérée comme un succès équivalent à la chirurgie, dans le sens où elle correspond à la définition de la rémission macroscopique au même titre que la chirurgie de résection. Il est à noter cependant que la rémission microscopique est exceptionnelle sous chimiothérapie exclusive.

Le taux de résection secondaire ou équivalent était de 20,55 %, ce qui correspond à un résultat satisfaisant dans cette cohorte de patients qui n'avaient pas atteint les critères de résécabilité après au moins une première ligne de chimiothérapie conventionnelle ou présentait une récurrence de la maladie métastatique hépatique sur un foie déjà opéré.

Seuls deux critères prédictifs de résection ont été mis en évidence en analyse univariée : la réponse thérapeutique selon les critères RECIST et la chirurgie du primitif.

La réponse objective selon les critères RECIST était déjà connue comme étant associée à une résection secondaire avec la chimiothérapie systémique. En 2005, Folprecht et al ont publié une vaste méta-analyse montrant une très forte corrélation entre réponse objective et résection secondaire ($r=0,96$, $p=0,002$) chez des patients sélectionnés, et une forte corrélation demeure pour des patients non sélectionnés ($r=0,74$, $p<0,001$). [7] Ce résultat de notre étude était donc concordant avec les données de la littérature. Les résultats de l'analyse multivariée confortaient la réponse RECIST comme facteur prédictif de résection secondaire.

En revanche, le bénéfice de la résection absolue du primitif avant CIAH est très controversé. Dans notre étude, ce résultat sortait uniquement lors de l'analyse univariée et n'était pas retrouvé positif en analyse multivariée. Cela est peut-être dû à une hyper sélection des patients : en effets, il est plus licite de proposer une chirurgie du primitif en cas de projet curateur derrière (et donc chez des patients ayant précédemment répondu à la chimiothérapie systémique)

De manière un peu surprenante, la résection ou équivalence était associée à une augmentation significative de la PFS mais pas de la survie globale. Ce résultat est en contradiction avec les données de la littérature. [36] Il peut s'expliquer par notre choix à considérer des équivalences de résection (radiofréquence ou réponse complète), par le taux élevé de mortalité post-opératoire de notre échantillon ou plus simplement par notre faible effectif de patients opérés. Il est à noter au

regard des courbes de survie globale, que bien que non significatif, une tendance nette se dégage en faveur des patients ayant eu une résection de métastases hépatiques ou un traitement équivalent dans notre échantillon. Une autre explication peut venir de notre choix de date de censure, un peu plus d'un an seulement après la fin de la date d'inclusion, qui peut entraîner un défaut de recul ne nous permettant pas de mettre en évidence cette différence.

Les taux de survie globale post résection peuvent apparaître moins bons en comparaison avec ceux observés dans la littérature des résections de métastases hépatiques [36]. Cette constatation est à pondérer avec la présentation péjorative de la maladie néoplasique au début de la CIAH (maladie hépatique jugée comme non résécable en RCP experte), la lourdeur des traitements précédents la chirurgie, la complexité de la chirurgie en elle-même et la durée d'évolution de la maladie métastatique présentes dans notre effectif. Dans cette population les facteurs de mauvais pronostics étaient par ailleurs sur représentés (cancers côlon droit, RAS mutés, Atteinte hépatique multiple, de grande taille, bilobaire) par rapport à une population « standard » non sélectionnée de patients avec métastases hépatiques d'un cancer colorectal. Il est important de noter un taux de mortalité post-hépatomie conséquent : 3 patients sur les 11 opérés (27,3 %), tous décédés dans les 3 mois de complications infectieuses intra-abdominales. Nous avons repris en détail le dossier de ces 3 patients :

-un patient était en 2e ligne sur une 1e occurrence hépatique. La chirurgie hépatique était complexe (1e temps gauche, laparotomie exploratrice avec résection d'un nodule de carcinose péritonéale, RF d'un nodule résiduel à gauche, 2e temps droit après embolisation portale). Ce patient a présenté de nombreuses complications post hépatomie : biliome compliquée d'une insuffisance hépatique, pancréatite aiguë sur pose de prothèse biliaire, récurrence du biliome compliqué d'un sepsis amenant au décès

-un patient était en situation de 3e ligne sur une première occurrence, avec existence de localisations extra-hépatiques (péritonéales, régressant sous chimiothérapie et pulmonaires probables (micronodules)) et une souffrance hépatique mise en évidence en per-opératoire sur une première tentative de résection, mise sur le compte de l'utilisation préalable d'oxaliplatine par voie systémique. La chirurgie s'est compliquée d'un biliome surinfecté compliqué d'un choc septique entraînant le décès du patient.

-une patiente était en situation de 1e ligne sur une troisième occurrence. La prise en charge chirurgicale précédant cette 2e récurrence avait été très lourde, comportant la chirurgie du primitif, 2 hépatectomies et une chirurgie de cytoréduction pour carcinose péritonéale, associée à une CHIP. La 3e hépatomie s'est compliquée d'une péritonite avec choc septique amenant au décès.

4.2/ Critères secondaires

4.2.1/ La réponse

Le taux de réponses était satisfaisant, avec environ un tiers de patients en réponse thérapeutique selon les critères RECIST, et un total d'environ deux tiers des patients en maladie contrôlée (réponse ou stabilité RECIST), ce qui est en accord avec l'objectif de la CIAH.

Historiquement, l'association 5FU et oxaliplatine (FOLFOX) ou 5FU et irinotecan (FOLFIRI) en 1e ligne permettait d'obtenir une réponse thérapeutique de l'ordre de 40 à 50 %. [37,38]. Par la suite, l'ajout de thérapies ciblées a permis encore d'améliorer le taux de réponse (notamment les anti-EGFR en cas RAS sauvage, permettant une réponse de l'ordre de 60 %)[35]. Les Quadrithérapies FOLFIRINOX + thérapies ciblées permettent actuellement d'espérer obtenir des taux de réponse > 60 % en première ligne. [51, 52] Cependant au-delà de cette première ligne les taux de réponse en deuxième ou troisième ligne sont faibles (<30%) voir très faibles (<5%) en cas d'échec de la chimiothérapie conventionnelle intra veineuse et donc la mise en place d'un traitement oral palliatif peut être justifiée. [

Notre taux de réponse de 34,25 % peut être considéré comme tout à fait honorable, au regard de notre population, exclusivement pré traitée par au minimum une ligne de chimiothérapie. Ce taux de réponse grimpeait même jusqu'à 45 % chez des patients en intensification thérapeutique, après une

réponse ou une maladie contrôlée après une première ligne de chimiothérapie, ou immédiatement en situation de récurrence hépatique. Le taux de maladie contrôlée dans ce sous-groupe était de plus de 80 %. La survie médiane était alors de près de 2 ans. Ce résultat était significatif et plaide en faveur de cette stratégie pour ces patients.

Utilisée en cas d'échec des traitements systémiques conventionnels (toxicité ou progression), la CIAH permettait tout de même un contrôle tumoral chez près de la moitié des patients, mais la survie médiane reste médiocre (environ 6 mois), ce qui pose le problème de la question du choix entre une stratégie plus morbide et agressive (la CIAH) versus une thérapie orale palliative pour ce sous-groupe.

On note également qu'en plus des patients ayant bénéficié d'une résection, 10 patients (14,5 %) ont pu bénéficier d'un traitement d'entretien allégé ou d'une pause thérapeutique.

4.2.2/ La survie (OS et PFS)

Compte tenu de la diversité de notre échantillon concernant les lignes préalables de traitements et les éventuelles résections précédentes, il est difficile de comparer nos données de survie avec les données de la littérature afin d'en tirer une conclusion satisfaisante.

Les facteurs pronostiques améliorant de manière significative la survie étaient pour beaucoup des facteurs pronostiques classiques observés dans le cancer colorectal métastatique : la réponse thérapeutique (OS et PFS), la taille limitée des métastases hépatiques (OS et PFS), la localisation droite/gauche (OS).

D'autres facteurs intéressants amélioraient de manière significative l'OS et la PFS : la CIAH utilisée en 1^e ou 2^e ligne et l'utilisation de la CIAH en 1^e ligne ou en intensification après un contrôle ou une réponse tumorale après un traitement systémique, l'absence de métastases extra-hépatiques. Pour ces sous-groupes, la survie globale médiane se situait entre 20 et 24 mois. Une méta-analyse de 2009 a trouvé qu'actuellement, avec la réalisation de résections des métastases hépatiques et l'amélioration des chimiothérapies, la survie globale au diagnostic des métastases hépatiques était de 29,3 mois. Nos résultats sont très probablement comparables, puisque nous avons pris comme date de début pour calculer la survie la pose du KTIAH. Or, l'ensemble de nos patients a eu un traitement préalable (1 ligne de chimiothérapie au minimum) et donc était déjà à distance du diagnostic de métastases hépatiques. Par ailleurs, comme souligné plus haut, notre échantillon regroupait un grand nombre de patients ayant des facteurs de mauvais pronostic, ce qui peut tendre à diminuer la survie globale de nos effectifs. Il semble donc licite de penser que la CIAH est au moins aussi efficace que la chimiothérapie systémique en situation de 1^e ou 2^e ligne et/ou dans une optique d'intensification du traitement plutôt que sur une stratégie d'intensification. Il n'existe cependant, et c'est là le plus gros manque à ce jour, de données comparatives en essai de phase III entre les chimiothérapies modernes (FOLFOX, FOLFIRI, FOLFIRINOX) associées aux biothérapies (anti-EGFR et anti-VEGF) et la CIAH. [42]

L'utilisation d'une bichimiothérapie associée en systémique était un facteur améliorant significativement la survie globale (mais pas la PFS). Il s'agit d'une donnée notable en faveur de l'utilisation d'une bichimiothérapie systémique associée à la CIAH, qui n'améliorait pas par ailleurs significativement le taux de résection ou la réponse tumorale. Les données actuellement disponibles dans la littérature sont pauvres et contradictoires, expliquant l'hétérogénéité des pratiques actuelles. Les survies globales les plus intéressantes concernaient les sous-groupes stratégie d'intensification, CIAH en 1^e et 2^e ligne, utilisation d'une bichimiothérapie associée en systémique, réponse RECIST. La résection du primitif était également associée à une amélioration significative de la survie globale. Les données à ce sujet sont discordantes dans la littérature. En regardant les différentes méta-analyses qui s'y sont intéressées, on en retrouve 4 positives, avec un gain en survie de 3,8 à 10 mois, [43-46] et 3 négatives [47-49]. Comme nous l'avons déjà évoqué pour la résection, il est probable que les patients chez qui on a opéré le primitif dans notre échantillon aient un profil favorable par ailleurs sur d'autres critères (notamment réponse à une chimiothérapie systémique) et

soient donc très sélectionnés.

De manière surprenante, comme dit plus haut, la résection (ou traitement considéré comme équivalent dans cette thèse) n'était pas associée à une amélioration de la survie globale, bien qu'une tendance importante se dessine sur cette courbe de survie. Les hypothèses avancées sont détaillées plus haut. Il existait en revanche une différence significative de PFS au faveur de la résection. A ce jour, l'amélioration des protocoles de chimiothérapie avec de meilleures réponses et les résections de métastases hépatiques sont clairement associées dans la littérature à une augmentation de la survie globale. [50]

De manière également surprenante, le statut RAS sauvage n'était pas associé à une amélioration significative de l'OS ou de la PFS. Ces constatations sont probablement liées à un manque de puissance, le caractère pronostique du statut étant aujourd'hui bien établis. [40, 41] Une étude rétrospective new-yorkaise de plus grand effectif que la nôtre (370 patients) traité par CIAH retrouvait un pronostic plus défavorable en cas de mutation RAS/BRAF.

5/ Toxicités

5.1/ Sécurité de pose et d'utilisation du cathéter intra-artériel hépatique

Nous avons détaillé plus haut les commentaires sur les complications liées à la pose du cathéter intra-artériel hépatique. Il y eu un décès plutôt imputable à l'environnement interventionnel (état de mal épileptique lors de l'anesthésie générale) qu'à la pose elle-même du cathéter.

Les complications les plus fréquentes survenant à distance de la pose étaient les phénomènes de reperméabilisation vasculaires et les mobilisations de cathéter (mobilisation du boîtier ou migration du cathéter). Dans un peu moins de la moitié des cas pour chaque situation, un geste d'embolisation complémentaire ou de repositionnement du dispositif a pu être réalisé permettant ainsi la poursuite de traitement par CIAH.

Le taux de complications liées à la pose ou à l'utilisation du KTIAH était globalement similaire à la large revue de la littérature de 2009 de Bacchetti et al [26], excepté les thromboses et les migrations de cathéter qui étaient moins importants dans notre cohorte (respectivement 1,4 % vs 10 % et 7,2% vs 14 %) ce qui peut témoigner d'une amélioration de la maîtrise du geste technique radiologique ces 10 dernières années.

Il y a eu 2 cas de toxicités graves directement imputables à l'utilisation du cathéter intra-artériel hépatique : un choc septique nécessitant un transfert en réanimation et une hémorragie digestive sur ulcère gastrique ayant nécessité une hémostase endoscopique.

5.2/ Toxicités globales

Le nombre de toxicité était important dans notre échantillon. La toxicité la plus fréquemment observée était la douleur abdominale lors de l'utilisation du KTIAH ou au décours proche. Elle survenait chez plus de la moitié de patients. Cette douleur lorsqu'elle survenait était le plus souvent gérable avec des antalgiques de palier 1 et/ou 2, bien qu'environ 1 patient sur 10 ait nécessité un recours à un traitement morphinique. D'autres mesures, telles que l'ingestion d'eau glacée au moment de la CIAH, l'application de froid au niveau de l'abdomen ou l'administration d'IPP était couramment utilisée.

La neurotoxicité était également une toxicité fréquemment relevée, chez près de la moitié des malades. Il s'agit là d'une toxicité très spécifique à l'oxaliplatine. Ce résultat peut être à la fois surprenant en tenant compte du faible passage systémique de l'oxaliplatine administré par voie intra-artériel hépatique, mais peut d'un autre côté s'expliquer par le caractère exclusivement pré-traité de notre population, dont la plupart avait reçu de l'oxaliplatine par voie systémique avant la CIAH. Il s'agissait là probablement pour la plupart de toxicités cumulées. La neurotoxicité cumulée

peut d'ailleurs être un des motifs de recours à l'utilisation de l'oxaliplatine par voie intra-artérielle hépatique. Aucune neuropathie grade 3 ou 4 (paresthésies intolérables, pertes motrices marquées, paralysies) n'a été relevée. Ce dernier résultat est très satisfaisant puisqu'il s'agit là justement d'un des objectifs de la CIAH par oxaliplatine.

Les autres effets indésirables fréquemment observés correspondaient au profil de toxicité attendu compte tenu des molécules utilisées en intra-artériel et en systémique, avec essentiellement des toxicités digestives (diarrhée et vomissements), générales (asthénie, anorexie), infectieuses, hématologiques (neutropénie et thrombopénie) et plus rarement allergiques.

Le taux de toxicités de grade 3 et 4 était élevé, de l'ordre de 42 % et les arrêts prématurés de traitement concernaient environ un quart des patients de notre effectif, qu'ils soient décidés pour des toxicités limitantes ou des problèmes spécifiques liés au KTIAH.

La chimiothérapie intra-artérielle hépatique apparaît donc comme un traitement pouvant entraîner des toxicités fréquentes et potentiellement sévères, dont la balance bénéfices/risques est à évaluer en RCP, dans des établissements maîtrisant la pose du KTIAH et l'utilisation de la CIAH.

Il n'y avait aucune analyse de sous-groupe permettant de dégager des facteurs de risque de toxicité sévère en dehors (et de manière non expliquée) de la taille des lésions, les « plus petites lésions » étant corrélées à une plus grande toxicité.

Notamment l'utilisation d'une bichimiothérapie systémique n'aggravait pas la tolérance, pas plus que l'utilisation du bevacizumab, qui était potentiellement incriminé dans une surtoxicité, notamment biliaire, dans d'autres données de la littérature (mais cette observation avait été faite avec une CIAH par FUDR) [28]

6/ Caractéristiques de sous-groupes particulièrement notables

La résection du primitif est apparue dans notre population comme un des deux seuls facteurs prédictifs de résection (avec la réponse thérapeutique) et était également associée à un meilleur taux de réponse et une meilleure survie globale. Comme mentionné plus haut, cette constatation est à nuancer. En effet, il s'agit là peut être tout simplement d'une sélection des patients, les patients opérés du primitif ayant été très probablement au minimum contrôlé par une chimiothérapie systémique. Cette donnée sortait d'ailleurs en analyse univariée mais pas en analyse multivariée. La réponse thérapeutique en revanche était bien corrélée à une résection secondaire. Cette observation est concordante avec une large donnée de la littérature, qui avait retrouvé une très forte corrélation entre réponse objectif et taux de résections secondaires chez des patients sélectionnés. [7]. Cette corrélation restait statistiquement significative en analyse multivariée.

Il était donc intéressant d'essayer de voir quel était profil des patients répondant le plus à la CIAH. L'utilisation de la CIAH dans une stratégie d'intensification après une réponse ou une stabilisation obtenue par une précédente ligne de traitements systémiques, ou en 1^e ligne sur maladie hépatique récidivante, était un facteur prédictif de réponse RECIST, qui était elle même un facteur prédictif de résection secondaire (bien que la CIAH dans cette indication ne soit pas un facteur prédictif significatif de résection secondaire). Cette indication de CIAH améliorait également de manière significative l'OS et la PFS.

Les mêmes constatations étaient faites lorsque la CIAH était utilisée en 1^e ligne sur récidive ou en 2^e ligne.

Dans ces deux derniers cas, le taux de résection était respectivement de 27,5 et 25 %, le taux de réponse de 45 et 43,6 % et la survie globale à 23,4 et 21, mois.

La taille des lésions hépatiques secondaires étaient associées de manière significative à une meilleure réponse RECIST et une meilleure OS et PFS.

La présence de localisations extra-hépatiques dégradait de manière significative la survie, globale et sans progression. Ce résultat est compréhensible au vu de l'intensification de traitement au niveau local au détriment de l'effet systémique. Il n'y avait pas de différence significative en termes de taux de réponses et taux de résections.

L'utilisation d'une bichimiothérapie systémique associée à la CIAH n'améliorait ni le taux de réponse ni le taux de résection, mais était associée à une meilleure survie globale. Son administration chez des sujets en bon état général et en l'absence de toxicité limitante paraît donc licite. Il n'y avait aucune toxicité majorée de manière significative. Ce dernier résultat est particulièrement notable : il s'agit à notre connaissance de la première série de patients où la comparaison d'une mono ou d'une bichimiothérapie systémique associée à une CIAH montre une différence significative en terme de survie globale en faveur de la bichimiothérapie et ce sans sur-toxicité majorée.

7/ Points forts

Notre étude vient apporter des données encourageantes à une option thérapeutique actuellement en manque de preuve scientifique établie.

Il s'agit d'une cohorte importante de patients compte tenu des indications thérapeutiques à l'heure actuelle et du caractère bi-centrique de l'étude.

8/Points faibles

Le caractère rétrospectif de notre étude était le principal point faible.

Il s'agissait d'une étude bi-centrique concernant l'administration des CIAH, avec des KTIAH posées au sein d'une seule équipe, ce qui limite à l'heure actuelle l'extrapolation des résultats au vue de l'hétérogénéité des pratiques dans cette option thérapeutique.

Nous avons également inclus une population hétérogène, à des stades variés de leur maladie.

9/ Comparaison avec une autre étude similaire : une expérience du Nord-Ouest de la France (étude rétrospective)

Il s'agissait d'une étude réalisée sur 4 centres dans 4 villes du Nord-Ouest de la France (Nantes, Rennes, Saint-Herblain et Angers)

Le recrutement était similaire en termes de taille et des caractéristiques de l'effectif. Il y avait un peu plus de localisation primitive à droite dans notre effectif, la proportion des sujets mutés étaient équivalente et les caractéristiques des lésions hépatiques presque toutes comparables (proportion de lésions synchrones, atteinte bilobaire, proportion de plus de 3 lésions, seule la taille était un élément un peu plus favorable dans notre effectif). Il y avait moins de lésions extra-hépatiques, mais les micronodules pulmonaires suspects ou aspécifiques avaient été comptés séparément (au final, la somme lésions extra-hépatiques + micronodules pulmonaires était similaire voire légèrement supérieure au nombre de lésions extra-hépatiques que nous avons comptabilisé dans notre effectif). La très grande majorité des patients avait été pré traitée (95 %, tout comme l'intégralité de notre population).

Il y avait très peu de chimiothérapie par 5FU-Irinotecan +/- biothérapie associée en systémique (moins de 10 %) alors que près de la moitié de notre effectif recevait 5FU et Irinotecan en bithérapie +/- associée à une thérapie ciblée

Le taux de réponse était un peu inférieur à celui de notre cohorte (21,3 % chez les patients en 1e et 2e ligne vs 34,25 % sur l'ensemble de notre population) et le taux de résection légèrement inférieure (16,4 % vs 20,25 %, mais avec des critères plus permissifs dans notre cohorte, la cohorte nantaise ne comptabilisant que des résections chirurgicales, toutes R0). La survie globale était en revanche améliorée de manière significative en cas de résection contrairement à notre cohorte. Les données de survie (OS et PFS) étaient similaires à un mois près.

Le nombre de toxicité en lien avec le KTIAH et le nombre d'arrêt de traitement sur toxicités ou en lien avec une complication liée au cathéter était similaire à ceux de notre cohorte.

10/ Conséquences potentielles pour la pratique

Ces avis sont donnés à titre purement indicatif à la lumière des observations faites dans ce travail. S'agissant de données rétrospectives, elles ne peuvent prétendre à être des preuves scientifiques établies et encore moins des recommandations pour la pratique clinique. Il s'agit d'un avis personnel, basé sur la pratique de deux centres de soins avec une même équipe de radiologie interventionnelle, en l'absence actuelle de preuves fortes sur les sujets évoquées.

Nous aborderons 2 cas distincts, correspondant actuellement aux recommandations émises par le TNCD.

10.1/ CIAH en pré-opératoire associée à une chimiothérapie systémique si la chimiothérapie systémique seule n'a pas permis un downstaging suffisant ou ne permettra pas un downstaging suffisant (recommandation : grade C).

Cette situation est encourageante dans cette indication thérapeutique, avec environ un quart des patients qui bénéficiera d'un geste de résection ou d'un traitement permettant une réponse macroscopique complète. Cette indication semble particulièrement intéressante pour des lésions hépatiques de « petite taille » non résécables sur d'autres critères. Il convient de s'assurer de l'absence de lésions extra-hépatiques avant le début du traitement.

Il convient d'envisager ce traitement de manière précoce lorsqu'on est face à une situation de résécabilité potentielle des métastases hépatiques mais avec downstaging insuffisant.

La résection de la tumeur primitive, si elle n'a pas été faite au préalable est à envisager avant le début du traitement. Il peut être avisé dans ce cas de réaliser une ligature artérielle prophylactique de l'artère gastro-duodénale en vue de la préparation à la mise en place du cathéter.

La sélection des patients ayant le plus de chances de réponse thérapeutique est primordiale du fait de la forte corrélation entre réponse et résection et des toxicités auxquelles on expose les patients. L'utilisation d'une bichimiothérapie systémique plutôt qu'une monochimiothérapie semble licite du fait d'une amélioration de la survie, sans différence significative sur la toxicité. Il semble donc convenir de la maintenir en place chez des patients déjà traités par 5FU et Irinotecan avant la CIAH, en l'absence de toxicité limitante. Nous ne pouvons pas nous prononcer sur l'intérêt ou non de l'association des thérapies ciblées en systémique.

La résection hépatique, objectif ultime de cette indication, est cependant une intervention périlleuse dans cette situation, avec un taux de mortalité post-opératoire important. Il convient en cas de résécabilité des lésions de tenir compte des toxicités cumulées, d'avoir à l'esprit le potentiel dégradant sur la fonction hépatique des chimiothérapies réalisées (notamment l'oxaliplatine), justifiant une évaluation précise de la fonction du futur foie restant, en particulier avec les techniques d'évaluation de la clairance hépatique, et de mesurer les risques infectieux post-opératoire, en corrigeant les facteurs de risque (notamment en optimisant l'état nutritionnel).

10.2/ en situation palliative en cas de maladie résistante à la chimiothérapie systémique (recommandation : grade C).

Il s'agit là d'une situation péjorative, où la CIAH apparaît comme une ligne de traitement supplémentaire, permettant un contrôle tumoral chez environ un patient sur deux. Les données de survie sont comparables avec ce que l'on observe actuellement avec les thérapies orales de 3e ligne et plus Régorafénib et Trifluridine/Tipiracil. Le profil de toxicités important de la CIAH rend cependant son emploi dans cette indication peu attrayant. Il convient d'évaluer le rapport bénéfices/risque notamment sur la qualité de vie du fait des importantes toxicités de la CIAH et donc de réserver ce traitement à des patients en bon état général, et d'évaluer régulièrement les toxicités, notamment douleurs abdominales, neurotoxicité, toxicités digestives et hématologiques à

chaque intercure.

II/ Perspectives

II.1/ La CIAH : certitudes et questions en suspens

Au vu des résultats de la littérature, l'efficacité de la CIAH n'est plus à prouver. Celle-ci permet d'induire un taux de réponse très satisfaisant permettant d'obtenir un nombre de résections secondaires très intéressant sur des maladies initialement non résécables, dans un but d'amener de plus en plus de patients à la chirurgie. Chez des patients en situations de métastases hépatiques demeurant non résécables, elle permet cependant un contrôle de la maladie satisfaisant. Ses contraintes techniques et ses toxicités importantes sont ses principaux points faibles.

L'hétérogénéité des pratiques en font aujourd'hui une technique difficile à évaluer, dans la mesure où un protocole de référence n'est pas clairement établi.

Une des principales interrogations demeurant en suspens est sa place dans l'arsenal thérapeutique : faut-il démarrer de manière agressive dans le but de réséquer un maximum de patients, au risque de limiter les possibilités de lignes ultérieures en cas de progression, ou au contraire réserver cette option thérapeutique à des patients dont la réponse à une chimiothérapie systémique initiale est insuffisante pour obtenir une résection ?

Un autre défi est l'identification des patients qui seront les plus à même de bénéficier de ce traitement.

Enfin, l'objectif des essais thérapeutiques de ces prochaines années sera d'évaluer la CIAH dans des essais de phase III randomisés utilisant comme groupe contrôle les thérapies standards actuelles, à savoir polychimiothérapies à base de 5FU et thérapie ciblée, car à ce jour, il n'existe aucune étude de phase III contrôlée randomisée ayant permis de répondre à cette question.

II.2/ D'autres traitements intra-artériels hépatiques : SIRT et DEBIRI

II.2.1/ La radio-embolisation : le SIRT

La radio-embolisation permet d'administrer au niveau du foie des micro-sphères chargées avec de l'Yttrium (Y90) qui émet un rayonnement Bêta négatif. Il a une demi-vie de 64,2 heures, et une distance d'irradiation de 2,5 mm, ce qui permet une bonne préservation des tissus sains adjacents à la tumeur. L'Y90 est chargé sur des micro-sphères qui sont administrées au niveau du foie par l'artère hépatique, atteinte par cathétérisme via l'artère fémorale.

Elle ne doit être utilisée que chez des patients en bon état général, sans antécédent d'irradiation hépatique, ayant des métastases hépatiques exclusives ou prédominantes non résécables touchant au maximum 50-60 % du parenchyme hépatique et avec une fonction hépatique conservée.

La préparation au traitement se déroule en 3 étapes :

-1e étape : on pratique une artériographie hépatique pour évaluer la vascularisation hépatique, détecter des variations anatomiques, analyser les perturbations hémodynamiques liées à la tumeur et pour emboliser de façon préventive les artères collatérales de l'artère hépatique commune afin d'éviter des reflux de micro-sphères vers d'autres organes

-2e étape : elle est effectuée dans le même temps, et consiste à réaliser une scintigraphie après l'injection intra-artérielle de macro-agrégats d'albumine (MAA) marqués au Technétium 99 (99mTc). Cette injection, réalisée dans les mêmes conditions que l'injection des micro-sphères chargées à l'Y90, va permettre de mesurer le shunt hépato-pulmonaire, et de rechercher d'autres shunts.

-3e étape : on pratique le calcul de la dose à délivrer au patient, en prenant en compte les volumes tumoraux et sain du foie, sur une IRM ou un scanner.

Si les résultats de l'artériographie, de la scintigraphie aux MAA marqués et des calculs de dose permettent le traitement, un micro-cathéter est placé dans l'artère hépatique et les micro-sphères sont administrées sous contrôle radiologique une à deux semaines après la scintigraphie aux MAA. Des essais de phase III de faibles effectifs ont montré des résultats encourageant avec ce traitement, chez des patients en échec de traitement après chimiothérapie mais également en 1^e ligne en association avec la chimiothérapie. Dans les deux cas, une meilleure survie sans progression hépatique était retrouvée.

Un essai de phase III a étudié la CIAH en association ou non avec la SIRT : 74 patients étaient randomisés pour recevoir la CIAH seule ou la CIAH associée à a SIRT. La bithérapie locale avait une meilleure efficacité puisque les taux de réponse objective étaient de 44 % contre 17,6 %, $p = 0,01$, le temps médian jusqu'à progression hépatique de 15,9 contre 9,7 mois ($p = 0,001$), et les taux de survie à 2 et 3 ans étaient de 39 et 17 % respectivement pour la RE, contre 29 et 6,5 % pour la chimiothérapie intra-artérielle

La place de la radio-embolisation est à ce jour reconnue en situation palliative en cas de maladie hépatique prédominante résistante à la chimiothérapie systémique (recommandation grade B reconnue du TNCD) [4]

Sa place en première ligne en association avec la chimiothérapie est un concept séduisant avec des résultats prometteurs sur des essais randomisés effectués sur de petits effectifs.

Ses toxicités les plus fréquentes sont les perturbations du bilan hépatique (quasi-constantes), avec de rares cas de défaillances hépatiques potentiellement létales, nécessitant un strict respect des indications notamment concernant le pourcentage d'envahissement hépatique, et la gastrite voire l'ulcération radique, dans environ 10 % des cas, qui cicatrise très difficilement sous IPP.

L'utilisation d'un agent radioactif impose un certain nombre de mesures de radio-protection que nous ne détaillerons pas ici.

11.2.2/ La chimio-embolisation : le DEBIRI

Il ne s'agit pas d'une chimio-embolisation classique comme dans le CHC, mais de l'utilisation de billes de diamètres connus chargées avec des molécules cytotoxiques, les Drug Eluting Beads (DEB). Dans le cadre du cancer colorectal métastatique, ces billes sont chargées avec de l'Irinotecan, d'où le nom de DEBIRI. Ces billes vont à la fois délivrer l'agent anticancéreux sur le site lésionnel mais aussi obstruer les vaisseaux capillaires de la tumeur entraînant ainsi un phénomène ischémique supplémentaire.

Un essai de phase III en 2012, comparant DEBIRI à FOLFIRI chez des patients lourdement pré-traités (échecs de 2 ou 3 lignes de chimiothérapies) a montré une survie globale médiane, objectif principal de l'étude, de 22 mois dans le groupe DEBIRI contre 15 mois dans le groupe contrôle ($p = 0,031$).

Les toxicités principales comprennent un syndrome post-embolisation (nausées, douleurs, vomissements) chez 42 % des patients, la plupart du temps gérable par des traitements symptomatiques simples dans les premières 48h, et des perturbations transitoires et peu sévères du bilan hépatique.

Le principal avantage de cette technique est sa plus grande facilité d'utilisation par rapport à la CIAH (qui nécessite un centre expérimenté pour la pose du KTIAH) ou à la radio-embolisation (qui impose des mesures de radioprotection indispensables). Elle nécessite une simple coopération entre un radiologue vasculaire et un oncologue médical, ce qui pourrait permettre son extension d'utilisation à de nombreux centres.

Son efficacité et son excellente tolérance en font une arme de choix chez des patients pré-traités en échec de chimiothérapie chez qui la qualité de vie reste un objectif primordial. Son utilisation est cependant restreinte à des patients avec des maladies métastatiques hépatiques exclusives, ce qui est assez rare à ce stade de la maladie.

Un autre écueil est l'absence de données d'études randomisées plus tôt dans l'histoire de la maladie,

dans des situations néo-adjuvantes ou d'induction. Enfin, il n'y a également aucune réponse concernant l'intérêt ou non d'associer un traitement cytotoxique ou une biothérapie en association.

11.3/ Essais thérapeutiques en cours

11.3.1/ PRODIGE 49 - OSCAR

Il s'agit d'un essai randomisé, ouvert, multicentrique, piloté par la FFCD, qui compare l'oxaliplatine utilisée en intra-artériel hépatique ou en systémique, en association avec du LV5FU et une biothérapie en traitement systémique, en situation de première ligne chez des patients atteints de cancer colorectaux avec métastases limitées au foie.

L'objectif principal est la comparaison de la survie sans progression hépatique dans chaque bras. Les patients sont randomisés en 1 pour un, avec une stratification par centre, nombre de métastases inférieur ou supérieur à 5, âge supérieur ou inférieur à 70 ans, statut mutationnel RAS sauvage vs muté.

Le groupe expérimental reçoit l'oxaliplatine en intra-artériel hépatique associé à du LV5FU IV et une biothérapie par panitumumab (RAS sauvage) ou bevacizumab (RAS muté). Le groupe contrôle reçoit l'oxaliplatine par voie IV avec du LV5FU et une biothérapie selon le statut RAS.

Le critère de jugement principal est donc la survie sans progression hépatique.

Les inclusions ont débuté en septembre 2016 pour une fin théorique en septembre 2020 avec un nombre de sujet nécessaire calculé à 268.

La fin d'étude théorique est estimée à juin 2023.

11.3.2/ SULTAN

Il s'agit d'une étude de phase II randomisée visant à comparer l'efficacité d'un traitement d'intensification avec une chimiothérapie en perfusion intra-artérielle hépatique et une chimiothérapie systémique avec une chimiothérapie systémique seule chez des patients ayant une atteinte métastatique hépatique exclusive d'un cancer colorectal, considérées comme non résecable après au moins deux mois de chimiothérapie d'induction systémique.

L'étude est pilotée par UNICANCER, l'objectif principal est la résection.

Le bras expérimental reçoit de l'oxaliplatine en intra-artériel hépatique associé à une chimiothérapie par FOLFIRI modifié (absence de bolus de 5FU) et une thérapie ciblée selon le statut RAS et la réponse et/ou la toxicité à la ligne précédente. Le groupe comparateur reçoit une chimiothérapie conventionnelle associée à une thérapie ciblée, laissées au choix de l'investigateur.

Le critère de jugement principal est le taux de chirurgie (et/ou thermo-ablation) R0-R1.

11.3.3/ Une proposition d'essai contrôlée randomisée ?

A la vue des données de notre cohorte, nous nous risquons à proposer une idée pour un éventuel essai de phase III.

Un essai randomisé potentiellement intéressant pourrait être de comparer, dans une population en réponse objective ou en maladie contrôlée, avec des métastases hépatiques demeurant non résecables après une chimiothérapie systémique de 1^e ligne pendant 2 à 4 mois, la poursuite de la chimiothérapie par voie systémique vs le relais par une chimiothérapie intra-artérielle hépatique.

L'objectif principal serait alors le taux de résections secondaires ?

CONCLUSION

La chimiothérapie intra-artérielle hépatique apparaît comme une option thérapeutique efficace dans le traitement des métastases hépatiques d'origine colorectales, avec un profil toxicité délicat mais acceptable. L'utilisation de la CIAH de manière précoce dans la prise en charge des patients chez qui une résection secondaire des métastases hépatiques est envisagée, dans une stratégie d'intensification en vue d'une réponse objective semble être la piste la plus intéressante à explorer. L'utilisation d'une bichimiothérapie systémique associée semble améliorer le pronostic de la maladie sans majoration de la toxicité et devrait donc être envisagée quand cela est possible. L'utilisation du bevacizumab n'avait aucun impact sur notre échantillon sur l'efficacité (résection secondaire, réponse, survie) ni sur la tolérance.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lecomte T, André T, Bibeau F, Blanc B, Cohen R, Lagasse JP, Laurent-Puig P, Martin-Babau J, Panis Y, Portales F, Taïeb J, Vaillant E. « Cancer du côlon non métastatique » Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Janvier 2019
2. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Estimations-de-l-incidence-et-de-la-mortalite/Estimation-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012-Tumeurs-solides>
3. Nicolas Chapelle, Tamara Matysiak-Budnika, Frédéric Douane, Sylvie Metairie, Philippe Rougier, Yann Toucheffeu « Hepatic arterial infusion in the management of colorectal cancer liver metastasis: Current and future perspectives », *Digestive and Liver Disease* 50 (2018) 220–225
4. Phelip JM, Benhaim L, Bouché O, Christou N, Desolneux G, Dupré A, Léonard D, Michel P, Penna C, Rousseaux B, Tougeron D, Tournigand C. «Cancer colorectal métastatique». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Janvier 2019
5. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-07/referentieleps_format2clic_kc_colon-vfinale_2013-07-24_16-05-56_103.pdf
6. Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJ, Pierie JE, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, et al. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2017 Sep 01;109(9). PubMed PMID: 28376151.
7. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab H-R, Köhne C-H. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2005;16:1311–9
8. 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* 2009;27:1829–35
9. Brouquet A, Benoist S, Julie C, Penna C, Beauchet A, Rougier P, Nordlinger B. Risk factors for chemotherapy-associated liver injuries: A multivariate analysis of a group of 146 patients with colorectal metastases. *Surgery* 2009;145:362-71
10. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2006;243:1-7
11. Chun YS, Laurent A, Maru D, Vauthey JN. Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. *Lancet Oncol* 2009;10:278-86
12. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu MP, Dufour P et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg* 2008;247:118-24
13. Girolamo Ranieri, Mariarita Laforgia, Patrizia Nardulli, Simona Ferraiuolo, Pasquale Molinari, Ilaria Marech and Cosmo Damiano Gadaleta « Oxaliplatin-Based Intra-Arterial Chemotherapy in Colo-Rectal Cancer Liver Metastases: A Review from Pharmacology to Clinical Application », *Cancers* 2019, 11, 141
14. 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* 1992;10:1112-8
15. Mocellin S, Pasquali S, Nitti D. Fluoropyrimidine-HAI (hepatic arterial infusion) versus systemic chemotherapy (SCT) for unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD007823
16. 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 Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *JCO* 2005;23: 4881-7

17. 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* 2008;15:219-26
18. Goéré D, Deshaies I, de Baere T, Boige V, Malka D, Dumont F, et al. Prolonged survival of initially unresectable hepatic colorectal cancer patients treated with hepatic arterial infusion of oxaliplatin followed by radical surgery of metastases, *Ann Surg* 2010;251:686- 91
19. Malka et al ESMO 2012 : essai CHOICE
20. Lévi FA, Boige V, Hebbar M, Smith D, Lepère C, Focan C, Karaboué A, Guimbaud R, Carvalho C, Tumolo S, Innominato P, Ajavon Y, Truant S, Castaing D, De Baere T, Kunstlinger F, Bouchahda M, Afshar M, Rougier P, Adam R, Ducreux M. 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.* 2016 Feb;27(2):267-74. doi: 10.1093/annonc/mdv548. Epub 2015 Nov 16. PubMed PMID: 26578731
21. Ridge JA, Bading JR, Gelbard AS, Benua RS, Daly JM. Perfusion of colorectal hepatic metastases. Relative distribution of flow from the hepatic artery and portal vein. *Cancer* 1987;59:1547-53.
22. Dzodic R, Gomez-Abuin G, Rougier P, Bonnay M, Ardouin P, Gouyette A, et al. Pharmacokinetic advantage of intra-arterial hepatic oxaliplatin administration: comparative results with cisplatin using a rabbit VX2 tumor model. *Anticancer Drugs* 2004;15:647-50
23. Munck JN, Riggi M, Rougier P, Chabot GG, Ramirez LH, Zhao Z, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic advantages of pirarubicin over adriamycin after intraarterial hepatic administration in the rabbit VX2 tumor model. *Cancer Res* 1993;53:1550-4.
24. Oberfield RA, Sampson E, Heatley GJ. Hepatic artery infusion chemotherapy for metastatic colorectal cancer to the liver at the lahey clinic: comparison between two methods of treatment, surgical versus percutaneous catheter placement. *Am J Clin Oncol* 2004;27:376-83.
25. Hildebrandt, B.; Pech, M.; Nicolaou, A.; Langrehr, J.M.; Kurcz, J.; Bartels, B.; Miersch, A.; Felix, R.; Neuhaus, P.; Riess, H.; 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* 2007, 7, 69.
26. Intra-arterial hepatic chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases: a review of medical devices complications in 3172 patients. [Bacchetti S](#), [Pasqual E](#), [Crozzolo E](#), [Pellarin A](#), [Cagol PP](#).
27. Iatrogenic gastroduodenal ulcers during hepatic intra-arterial chemotherapy [Ravizza D1](#), [Fazio N](#), [Fiori G](#), [Crosta C](#), [Orsi F](#), [Grasso R](#), [Medici M](#), [Ferretti G](#), [de Braud F](#).
28. Cercek A, D'Angelica M, Power D, Capanu M, Gewirtz A, Patel D, et al. Floxuridine hepatic arterial infusion associated biliary toxicity is increased by concurrent administration of systemic bevacizumab. *Ann Surg Oncol* 2014;21:479-86,
29. Muggia, F.M.; Bonetti, A.; Hoeschele, J.D.; Rozenzweig, M.; Howell, S.B. Platinum Antitumor Complexes: 50 Years Since Barnett Rosenberg's Discovery. *J. Clin. Oncol.* 2015, 33, 4219-4226.
30. Kern, W.; Beckert, B.; Lang, N.; Stemmler, J.; Beykirch, M.; Stein, J.; Goecke, E.; Waggesshauser, T.; Braess, J.; Schalhorn, A.; et al. Phase I and pharmacokinetic study of hepatic arterial infusion with oxaliplatin in combination with folinic acid and 5-fluorouracil in patients with hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 2001, 12, 599-603.
31. Guthoff, I.; Lotspeich, E.; Fester, C.; Wallin, I.; Schatz, M.; Ehrsson, H.; Kornmann, M. Hepatic artery infusion using oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil, folinic acid and mitomycin C: Oxaliplatin pharmacokinetics and feasibility. *Anticancer Res.* 2003, 23, 5203-5208.
32. Phase II trial of hepatic artery infusional and systemic chemotherapy for patients with

- unresectable hepatic metastases from colorectal cancer: Conversion to resection and long-term outcomes [Michael I. D'Angelica](#), [Camilo Correa-Gallego](#), [Philip B. Paty](#), [Andrea Cercek](#), [Alexandra N. Gewirtz](#), [Joanne F. Chou](#), [Marinella Capanu](#), [T. Peter Kingham](#), [Yuman Fong](#), [Ronald P. DeMatteo](#), [Peter J. Allen](#), [William R. Jarnagin](#), [Nancy Kemeny](#), *Ann Surg.* 2015 Feb; 261(2): 353–360.
33. Volovat, S.R.; Volovat, C.; Negru, S.M.; Danciu, M.; Scripcariu, V. The efficacy and safety of hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus intravenous irinotecan, leucovorin and fluorouracil in colorectal cancer with inoperable hepatic metastasis. *J. Chemother.* **2016**, *28*, 235–241.
 34. Lim, A.; LeSourd, S.; Senellart, H.; Luet, D.; Douane, F.; Perret, C.; Bouvier, A.; Métairie, S.; Cauchin, E.; Rougier, P.; et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for unresectable liver metastases of colorectal cancer: A multicenter retrospective study. *Clin. Colorectal Cancer* 2017, *16*, 308–315.
 35. Mahdi Hussain Al Bandar and Nam Kyu Kim. Current status and future perspectives on treatment of liver metastasis in colorectal cancer (Review). *Oncology Repors* 37: 2553-2564, 2017
 36. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009;27:3677–83,
 37. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, Maroun JA, Ackland SP, Locker PK, Pirotta N, *et al*; Irinotecan Study Group: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 343: 905-914, 2000.
 38. de Gramont A, Figuer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, Cortes-Funes H, Cervantes A, Freyer G, *et al*: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as firstline treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18: 2938-2947, 2000.
 39. D. Arnold, B. Lueza, J.-Y. Douillard, M. Peeters, H.-J. Lenz, A. Venook, V. Heinemann, E. Van Cutsem, J.-P. Pignon, J. Tabernero, A. Cervantes & F. Ciardiello Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Annals of Oncology* 28: 1713–1729, 2017 doi:10.1093/annonc/mdx175 Published online 12 April 2017
 40. [O Connor JM](#), [Sanchez Loria F](#), [Ardiles V](#), [Grondona J](#), [Sanchez P](#), [Andriani O](#), [Fauda M](#), [Brancato F](#), [Huertas E](#), [Alvarez F](#), [de Santibañes E](#). Prognostic impact of K-RAS mutational status and primary tumor location in patients undergoing resection for colorectal cancer liver metastases: an update. *Future Oncol.* 2019 Aug 20.
 41. Smith JJ^{1,2}, [Chatila WK](#)^{2,3,4}, [Sanchez-Vega F](#)^{2,3}, [Datta J](#)^{1,5}, [Connell LC](#)⁶, [Szeglin BC](#)¹, [Basunia A](#)^{2,3}, [Boucher TM](#)⁶, [Hauser H](#)⁶, [Wasserman I](#)¹, [Wu C](#)^{1,2}, [Cercek A](#)⁶, [Hechtman JF](#)⁷, [Madden C](#)¹, [Jarnagin WR](#)⁵, [Garcia-Aguilar J](#)¹, [D'Angelica MI](#)⁵, [Yaeger R](#)⁶, [Schultz N](#)^{2,3,8}, [Kemeny NE](#)⁶. Genomic stratification beyond Ras/B-Raf in colorectal liver metastasis patients treated with hepatic arterial infusion. *Cancer Med.* 2019 Sep 10.
 42. Recent advances in treatment for colorectal liver metastasis. Oki E1, Ando K1, Nakanishi R1, Sugiyama M1, Nakashima Y1, Kubo N1, Kudou K1, Saeki H1, Nozoe T1, Emi Y1, Maehara Y1. *J Clin Oncol.* 2009 Aug 1;27(22):3677-83.
 43. Scheer MG, Sloots CE, van der Wilt GJ, Ruers TJ. Management of patients with asymptomatic colorectal cancer and synchronous irresectable metastases. *Ann Oncol* 2008 ; 19:1829-35.
 44. Cirocchi R, Trastulli S, Abraha I, et al. Non-resection versus resection for an asymptomatic primary tumour in patients with unresectable stage IV colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8: CD008997.

45. Venderbosch S, de Wilt JH, Teerenstra S, et al. Prognostic value of resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: retrospective analysis of two randomized studies and a review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3252-60.
46. Stillwell AP, Buettner PG, Ho YH. Meta-analysis of survival of patients with stage IV colorectal cancer managed with surgical resection versus chemotherapy alone. *World J Surg* 2010;34:797-807.
47. Ahmed S, Shahid RK, Leis A, et al. Should noncurative resection of the primary tumour be performed in patients with stage iv colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Curr Oncol* 2013;20:e420-41.
48. Ishihara S, Hayama T, Yamada H, et al. Prognostic impact of primary tumor resection and lymph node dissection in stage IV colorectal cancer with unresectable metastasis: a propensity score analysis in a multicenter retrospective study. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2949-55.
49. Wilkinson KJ, Chua W, Ng W, Roohullah A. Management of asymptomatic primary tumours in stage IV colorectal cancer: Review of outcomes. *World J Gastrointest Oncol* 2015;7:513-23.
50. [Kopetz S](#), [Chang GJ](#), [Overman MJ](#), [Eng C](#), [Sargent DJ](#), [Larson DW](#), [Grothey A](#), [Vauthey JN](#), [Nagorney DM](#), [McWilliams RR](#) Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3677-83.
51. Assenat E, Desseigne F, Thezenas S, Viret F, Mineur L, Kramar A, Samalin E, Portales F, Bibeau F, Crapez-Lopez E, Bleuse JP, Ychou M. Cetuximab plus FOLFIRINOX (ERBIRINOX) as first-line treatment for unresectable metastatic colorectal cancer: a phase II trial. *Oncologist*. 2011;16(11):1557-64.
52. Cremolini C, Marmorino F, Loupakis F, Masi G, Antoniotti C, Salvatore L, Schirripa M, Boni L, Zagonel V, Lonardi S, Aprile G, Tamburini E, Ricci V, Ronzoni M, Pietrantonio F, Valsuani C, Tomasello G, Passardi A, Allegrini G, Di Donato S, Santini D, Falcone A; all the investigators of the Gruppo Oncologico del Nord Ovest. TRIBE-2: a phase III, randomized, open-label, strategy trial in unresectable metastatic colorectal cancer patients by the GONO group. *BMC Cancer*. 2017 Jun 9;17(1):408.
53. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, Yamazaki K, Shimada Y, Taberero J, Komatsu Y, Sobrero A, Boucher E, Peeters M, Tran B, Lenz HJ, Zaniboni A, Hochster H, Cleary JM, Prenen H, Benedetti F, Mizuguchi H, Makris L, Ito M, Ohtsu A; RECURSE Study Group. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2015 May 14;372(20):1909-19.
54. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Taberero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D; CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):303-12.
55. Røed Skårderud M, Polk A, Kjeldgaard Vistisen K, Larsen FO, Nielsen DL. Efficacy and safety of regorafenib in the treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2018 Jan;62:61-73.

ANNEXES

Classification TNM (8^{ème} édition, 2017) :

Tis : carcinome intra-épithélial ou intra-muqueux (Carcinome in situ, adénocarcinome intra-muqueux envahissant le chorion ou la musculaire muqueuse).

T1 : tumeur envahissant la sous-muqueuse

T2 : tumeur envahissant la musculature

T3 : tumeur envahissant la sous-séreuse

T4 : tumeur pénétrant le péritoine viscéral et/ou envahissant au moins une structure/organe de voisinage

T4a : pénétration du péritoine viscéral*

T4b : envahissement d'une structure de voisinage**

N0 : pas de métastase ganglionnaire régionale

N1 : métastase dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux***

N1a : métastase dans 1 ganglion lymphatique régional

N1b : métastases dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux

N1c : dépôts tumoraux « satellites » dans la sous-séreuse, ou dans le tissu péri-colique ou péri-rectal non péritonisé, en l'absence de ganglion métastatique****

N2 : métastase ≥4 ganglions lymphatiques régionaux

N2a : métastase dans 4-6 ganglions lymphatiques régionaux

N2b : métastase dans ≥ 7 ganglions lymphatiques régionaux

M0 : pas de métastase à distance

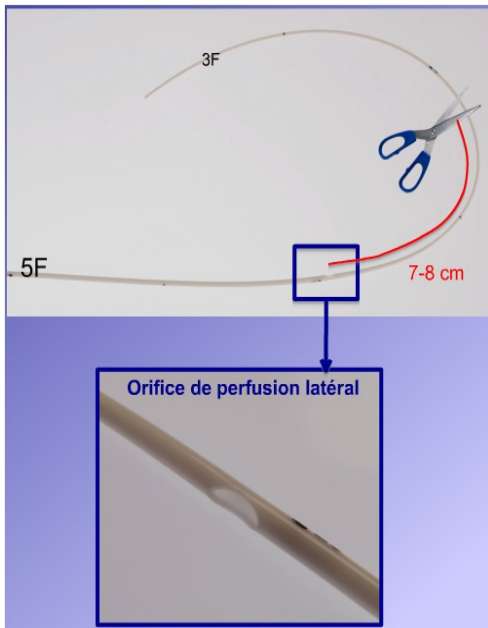
M1a : métastases à distance confinées à un organe sans atteinte péritonéale: foie, poumon, ovaire, ganglions non régionaux ...

M1b : métastases atteignant plus d'un site métastatique

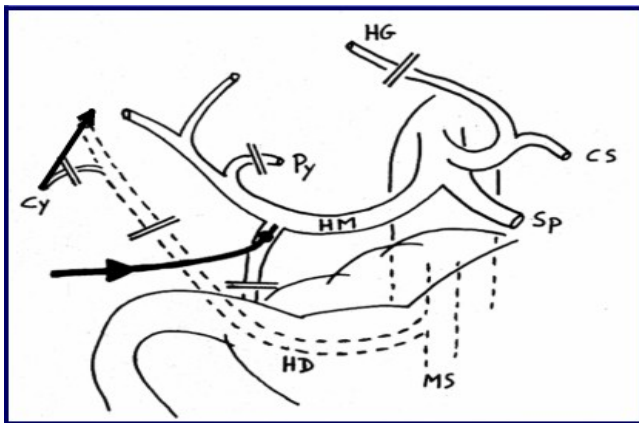
M1c : métastase péritonéale avec ou sans autre organe atteint

Résécabilité de classe I	Évidente par une hépatectomie classique (4 segments ou moins, laissant plus de 40 % de parenchyme résiduel)
Résécabilité de classe II	Possible par une hépatectomie complexe ou très large (plus de 4 segments) requérant une procédure difficile et/ou risquée (par exemple hépatectomie centrale sous exclusion vasculaire, hépatectomie droite élargie, reconstruction vasculaire)
Résécabilité impossible	Atteinte des 2 pédicules portaux, atteinte d'un pédicule portal et de la veine sus-hépatique contro-latérale, atteinte des 3 veines sus-hépatiques
Critères carcinologiques pronostiques péjoratifs	Taille > 5 cm, nombre > 3, caractère bilobaire, ganglion pédiculaire envahi, ACE élevé

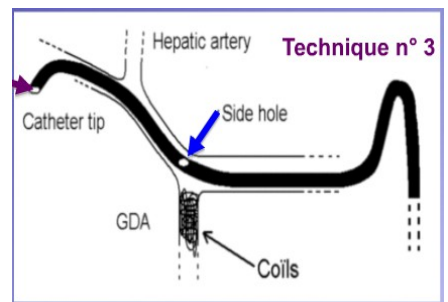
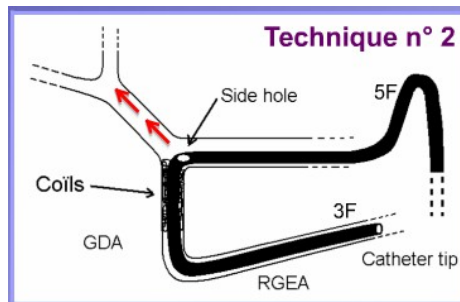
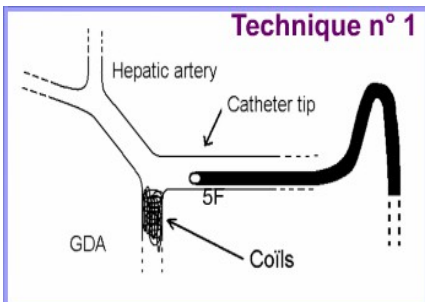
Niveaux de difficulté de résécabilité des métastases hépatiques et critères carcinologiques pronostiques péjoratifs



Présentation du KTIAH et salle de pose (angiographie)



Technique chirurgicale d'implantation du KTIAH : schéma de pose



Pose du KTIAH par voie mini-invasive : 3 techniques différentes

SERMENT

- En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.
- Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.
- Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.
- Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Introduction : le cancer colorectal est un cancer fréquent dont le foie est le site métastatique préférentiel, chez environ la moitié des patients au cours de l'évolution de leur maladie. La chirurgie est le seul traitement potentiellement curateur, avec un gain significatif en survie globale. Les thérapies modernes permettent actuellement d'obtenir des résecabilité secondaires sur des lésions initialement inopérables. La chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH) est apparue dans l'arsenal thérapeutique en tant que traitement loco-régional, son rationnel reposant sur la vascularisation différentielle entre les métastases hépatiques et le foie sain. La pose et l'utilisation du cathéter intra-artériel hépatique (KTIAH) est complexe, conditionnant l'utilisation de cette technique à des centres expérimentés, et les disparités de pratiques en font à ce jour un traitement sous-évalué.

Objectif principal : évaluer à partir d'une cohorte bicentrique (CHU et ICM Montpellier) l'intérêt de la CIAH dans le traitement des métastases hépatiques non résecables des cancers colorectaux (hors situation adjuvante), en terme d'efficacité et de tolérance. **Matériel et méthodes** : nous avons inclus les patients qui avaient bénéficié de la pose d'un KTIAH dans l'indication de métastases hépatiques non résecables d'origine colorectale au CHU de Montpellier, entre le 1er mars 2015 et le 1er mars 2018. Les patients étaient traités dans 2 centres différents : le CHU et l'Institut du Cancer de Montpellier. L'efficacité a été évaluée sur les critères suivant : le taux de résections secondaires, ou d'un traitement jugé équivalent (radiofréquence associée ou non à la chirurgie, réponse RECIST complète), qui était notre critère de jugement principal, le taux de patients répondeurs selon RECIST, la survie globale et la survie sans progression. La tolérance a été évaluée par le relevé des effets indésirables, les complications liées à la pose ou à l'utilisation du KTIAH, ainsi que les arrêts précoces de traitement pour toxicité ou défaillance du KTIAH. **Résultats** : 69 patients ont été inclus dans l'analyse. Tous étaient pré-traités par chimiothérapie, avec une majorité de maladies métastatiques hépatiques évoluées. 73 séquences au total de CIAH ont été réalisées. Le taux de résections secondaires ou traitement combiné équivalent (radiologique et/ou chirurgical) était de 20,55 %. Les facteurs prédictifs de résection secondaire étaient en analyse univariée la réponse RECIST ($p=0.003$) et l'exérèse chirurgicale de la tumeur primitive préalable à la CIAH ($p=0.006$). En analyse multivariée seule la réponse RECIST ($p=0,023$) était significativement associée à la résecabilité secondaire. Le taux de réponse objective était de 34,25 %, la survie globale médiane de 14,9 mois et la survie sans progression médiane de 7 mois. Les douleurs abdominales étaient la toxicité la plus fréquente, chez 59,4 % des patients dont 11,6 % de recours à la morphine. 47,8 % des patients ont eu une complication relative à la pose ou l'utilisation du KTIAH et 24,6 % des patients ont arrêté précocement leur traitement sur toxicité ou défaillance du KTIAH. La CIAH en stratégie d'intensification après chimiothérapie systémique ou en 1e ligne sur maladie hépatique récidivante donnait de meilleurs résultats en terme de réponse objective ($p=0,027$) et de survie globale ($p<0,001$). L'utilisation d'une bi-chimiothérapie systémique associée à la CIAH n'améliorait ni le taux de réponse ($p=0,488$) ni le taux de résection ($p=0,643$), mais était associée à une meilleure survie globale ($p=0,002$), sans toxicités ni événements indésirables sévères surajoutés ($p=0,303$). L'utilisation du bevacizumab n'impactait ni le taux de résection ($p=0,311$), ni la réponse ($p=0,618$), ni la survie globale ($p=0,218$), ni la toxicité ($p=0,782$). **Conclusion** : La chimiothérapie intra-artérielle hépatique apparaît comme une option thérapeutique efficace dans le traitement des métastases hépatiques non résecables d'origine colorectales, avec un profil de toxicité important mais gérable et acceptable.

Mots clefs : chimiothérapie intra-artérielle hépatique, métastases hépatiques, cancer colorectal, efficacité, tolérance, résection, réponse, survie