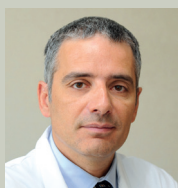


Métastases hépatiques colorectales : place des traitements intra-artériels hépatiques

Colorectal liver metastases: hepatic arterial treatments

Sixtine de Percin, David Malka*



David Malka

En France le cancer colorectal (CCR) est la deuxième cause de mortalité par cancer (17 000 décès par an), principalement par atteinte métastatique, dont la plus fréquente est hépatique. Environ 30 % des patients atteints de CCR ont ou auront des métastases hépatiques (MH) exclusives, synchrones ou métachrones. Seulement 10 à 20 % de ces patients seront éligibles pour un traitement chirurgical à visée curative. En cas de MH colorectales (MHCR) non résécables d'emblée, le pronostic peut être amélioré par le développement des traitements intra-artériels hépatiques (IAH), qui incluent la chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH), la radioembolisation IAH et la chimioembolisation IAH. Cet article a pour objectif de faire le point sur les traitements IAH des MHCR.

Chimiothérapie intra-artérielle hépatique

Les MHCR sont perfusées majoritairement par le réseau artériel hépatique, en particulier pour les MH de plus de 3 cm, tandis que le tissu hépatique sain est perfusé par le réseau porte. La CIAH permet donc d'intensifier localement la chimiothérapie, tout en diminuant la concentration et donc la toxicité systémique. Deux agents anticancéreux principaux sont actuellement utilisés pour la CIAH des MHCR : en premier lieu, la floxuridine (FUDR), seul agent approuvé pour la voie IAH aux États-Unis ([tableau](#)). Elle présente l'avantage d'un taux d'extraction au

premier passage hépatique de 94 à 99 %, permettant une exposition du parenchyme hépatique de 100 à 400 fois supérieure à la voie systémique, d'où une forte concentration tumorale et une toxicité systémique quasi nulle. Cependant, sa demi-vie très courte (< 10 minutes) oblige à une administration continue sur 14 jours par une pompe implantable (1). En outre, le FUDR a une toxicité hépatobiliaire pouvant notamment évoluer vers une cholangite sclérosante secondaire (2). Sa combinaison à la dexaméthasone a permis de réduire cette toxicité (3). En deuxième lieu, on trouve l'oxaliplatine, dont l'administration IAH aboutit, sur des modèles expérimentaux, à des concentrations plasmatiques réduites de moitié et à des concentrations hépatiques plus de 4 fois supérieures à celles obtenues après administration intraveineuse (i.v.), et dont la demi-vie longue permet une administration aussi courte (2 heures) que par voie veineuse (4, 5). À l'inverse, l'irinotécan paraît moins adapté à la voie IAH, car sa forme active, le SN38, requiert un métabolisme hépatique, nécessitant par conséquent un premier passage hépatique. De plus, les études ayant évalué l'utilisation de l'irinotécan par voie IAH n'ont pas mis en évidence d'augmentation de la réponse tumorale ni de diminution de la toxicité (6, 7).

L'implantation du cathéter IAH est réalisée par voie chirurgicale ou percutanée radiologique interventionnelle dans l'artère gastroduodénale, après identification des variations anatomiques et ligature ou embolisation des vaisseaux à destinée pyloro-duodénale, pancréatique, etc. Une chambre implantable

© La Lettre de l'Hépatogastroentérologie 2013;2(mars-avril):58-61.

*Unité de gastro-entérologie, département de médecine oncologique, institut Gustave-Roussy, Villejuif, et Université Paris-Sud.

Résumé

La présence de métastases hépatiques est un facteur pronostique majeur dans le cancer colorectal. Malgré les progrès effectués dans les traitements systémiques et la chirurgie, 80 à 90 % des métastases hépatiques ne sont pas éligibles pour un traitement à visée curative. Les traitements intra-artériels hépatiques sont une approche logique en cas de métastases hépatiques exclusives (ou prédominantes). Un objectif majeur est d'améliorer la résécabilité secondaire des métastases hépatiques initialement non résécables. En cas de non-résécabilité définitive, l'objectif est de cibler ce site métastatique privilégié pour réduire le risque de progression hépatique. La chimiothérapie intra-artérielle hépatique améliore la réponse tumorale en situation palliative et probablement la survie sans progression en situation adjuvante. La radioembolisation et la chemoembolisation sont des approches thérapeutiques intéressantes en cas d'échec des chimiothérapies systémiques, justifiant des études de première ligne en association avec la chimiothérapie systémique.

Mots-clés

Cancer colorectal
Métastases hépatiques
Chimiothérapie intra-artérielle hépatique
Chimoembolisation
Radioembolisation

Tableau. CIAH : principaux agents anticancéreux évalués.

Agent	Demi-vie	Augmentation de l'exposition par la CIAH
Floxuridine (FUDR)	< 10 mn	x 100-400
5-fluoro-uracile	10 mn	x 5-10
Mitomycine C	≤ 10 mn	x 6-8
Oxaliplatine	15-19 h	x 4-5

sous-cutanée est reliée à ce cathéter, permettant l'administration aisée de la CIAH. Un contrôle angiographique ou angioscintigraphique périodique de la fonctionnalité du cathéter est nécessaire pour vérifier l'absence de perfusion extra-hépatique ou de migration.

MHCR non résécables d'emblée

Une méta-analyse a regroupé 10 essais contrôlés randomisés conduits entre 1987 et 2006, comparant une chimiothérapie IAH à base de FUDR ou de 5-fluoro-uracile (5-FU) à une chimiothérapie systémique (5-FU ou FUDR) chez 1278 patients avec MHCR (8). La CIAH a été trouvée significativement supérieure à la chimiothérapie i.v. en termes de taux de réponse objective (RO) tumorale (43 [extrêmes : 41-62 %] versus 18 % [extrêmes : 9-27 %]; risque relatif [RR] : 2,3 ; intervalle de confiance [IC₉₅] : 1,8-2,8 ; p < 0,00001), mais non en termes de survie globale (SG) [15,9 versus 12,4 mois ; ratio de risque (HR) = 0,90 ; IC₉₅ : 0,76-1,07 ; p = 0,24]. Toutefois, 7 de ces 10 essais étaient méthodologiquement discutables (métastases extra-hépatiques, crossover autorisé, maniement sous-optimal des cathéters IAH, choix des agents et doses administrés en IAH, etc.), les 3 essais restants étant tous positifs en termes de SG (9). Dans un essai multicentrique de phase II chez 28 patients avec MHCR exclusives non résécables, dont 21 avaient reçu une première ligne de chimiothérapie (sans oxaliplatine), l'oxaliplatine IAH combiné à un schéma LV5FU2 i.v. a donné un taux de RO de 64 %, un taux de contrôle tumoral de 100 % jusqu'à la huitième cure, un taux de résection secondaire de 18 % et des médianes de survie sans progression (SSP) et de SG de 27 mois (4).

Nous avons également observé, dans une série rétrospective de 44 patients avec MHCR tous prétraités par oxaliplatine (n = 34), irinotécan (n = 37) ou les deux (n = 28), sauf 1 patient (5-FU seul), que cette association oxaliplatine IAH plus LV5FU2 i.v. était également efficace en recours, avec un taux de RO de 62 %, un taux de résection secondaire de 18 % et des médianes de SSP et de SG de 7 et 16 mois, respectivement (10). L'oxaliplatine IAH est donc efficace, y compris après échec de l'oxaliplatine i.v. Plus récemment, dans un essai de phase II multicentrique chez 35 patients avec MHCR non résécables d'emblée, traités en première ligne par oxaliplatine IAH et LV5FU2 modifié plus cétuximab i.v., le taux de RO a été de 88 % (96 % en cas de statut tumoral KRAS/BRAF sauvage), le taux de résection secondaire de 66 % (74 % en cas de statut tumoral KRAS/BRAF sauvage), la médiane de SSP de 19,5 mois et la médiane de SG de 43 mois (11).

MHCR potentiellement résécables

La CIAH est une approche logique en cas de MHCR exclusives (ou prédominantes), parmi lesquelles se recrutent la majorité des MHCR potentiellement résécables. Nous avons observé, dans une série de 87 patients avec MHCR initialement non résécables traités par oxaliplatine IAH plus LV5FU2 modifié i.v. (dont 78 % en échec d'une chimiothérapie de première ligne) dans notre centre entre 1999 et 2007, un taux de résection secondaire de 26 % (53 % en première ligne et 19 % en deuxième ligne ou au-delà ; p = 0,008) [12]. La survie à 5 ans était de 56 % chez les patients opérés, contre 0 % dans le groupe non opéré (p < 0,0001). Ainsi, la CIAH permettrait

Abstract

The presence of liver metastases is a key prognostic factor in patients with colorectal cancer. Despite advances in systemic therapy and surgery, 80 to 90% of liver metastases are not amenable to curative-intent surgery. Hepatic arterial treatments are a logical approach in case of liver-only (or liver-dominant) metastases. A major objective is to improve the secondary resectability of initially non-resectable liver metastases. For definitively non-resectable liver metastases, the goal is to target the most common site of metastases, to reduce the risk of liver progression. Hepatic arterial chemotherapy improves tumour response in the palliative setting, and probably disease-free survival in the adjuvant setting. Radioembolization and chemoembolization are interesting therapeutic approaches after failure of systemic chemotherapy, and warrant further studies in the frontline setting in combination with systemic chemotherapy.

Keywords

Colorectal cancer
Liver metastases
Hepatic arterial infusion
Chemoembolization
Radioembolization

d'améliorer la résecabilité des MH, et serait plus efficace si réalisée en première ligne.

CIAH adjuvante

Malgré une chimiothérapie périopératoire ou adjuvante, plus de 60 % des patients opérés de leurs MHCR développent une récurrence métastatique, le plus souvent dans les 2 ans. Dans 30 à 50 % des cas, cette récurrence est exclusivement hépatique. La CIAH pourrait permettre d'intensifier la chimiothérapie adjuvante dans le site préférentiel de récurrence métastatique après résection (ou ablation) des MHCR, et ainsi prévenir ou retarder ces récurrences. Une méta-analyse de sept essais randomisés réalisés entre 1990 et 2002, regroupant 591 patients, n'a pas montré de bénéfice significatif de la CIAH adjuvante en termes de SG (HR = 1,1; IC₉₅ : 0,9-1,3 ; p = 0,41) [13]. En fait, 6 de ces 7 essais n'avaient pas de chimiothérapie i.v. dans le bras témoin et 5 ont inclus moins de 100 patients. Le seul de ces 7 essais ayant comparé une CIAH adjuvante (par FUDR) associée au 5-FU i.v. à une chimiothérapie adjuvante i.v. par 5-FU chez plus de 100 patients a montré un bénéfice significatif de la CIAH en termes de survie sans récurrence hépatique (90 versus 60 % à 2 ans ; p < 0,01) et de SG (86 versus 72 % à 2 ans ; p = 0,03) [14]. Dans notre série rétrospective de 98 patients ayant eu la résection d'au moins 4 MHCR et au moins une cure de chimiothérapie adjuvante entre 2000 et 2009, la CIAH adjuvante par oxaliplatine IAH combinée au 5-FU i.v. (n = 44) a été significativement supérieure à la chimiothérapie adjuvante i.v. par FOLFOX ou FOLFIRI (n = 54) en termes de survie sans maladie à 3 ans (33 versus 5 % ; p < 0,0001) [15]. En analyse multivariée, la CIAH adjuvante a été le seul facteur pronostique de survie sans maladie, avec le statut R0 des marges chirurgicales. En situation adjuvante, l'oxaliplatine IAH associé à une chimiothérapie systémique pourrait donc améliorer la SSP chez les patients avec un haut risque de récurrence métastatique. Ce bénéfice pourrait aussi s'observer dans un autre sous-groupe de MHCR à risque élevé de récurrence : les MHCR manquantes (*missing* MHCR) après chimiothérapie préopératoire, laissées en place dans le foie restant (16).

Radioembolisation IAH

L'administration de hautes doses localisées de radiations β via des microsphères chargées à l'Yttrium-90 permet de maintenir une irradiation locale pendant

environ 14 jours. Un essai de phase III a comparé l'administration de 5-FU continu i.v. seul (n = 23) au 5-FU i.v. associé à une radioembolisation par des microsphères d'Yttrium-90 (n = 21) chez des patients avec MHCR exclusives après échec des chimiothérapies i.v. classiques (5-FU, oxaliplatine et irinotécan) [17]. Le temps jusqu'à progression hépatique était de 2,1 mois dans le groupe 5-FU i.v., contre 5,5 mois dans le groupe radioembolisation (HR = 0,4 ; IC₉₅ : 0,2-0,7 ; p = 0,003). Le temps jusqu'à progression globale était de 2,1 mois dans le groupe 5-FU i.v. contre 4,5 mois dans le groupe radioembolisation (HR = 0,5 ; IC₉₅ : 0,3-0,9 ; p = 0,03).

Chimioembolisation IAH

La chimioembolisation IAH est une technique de radiologie interventionnelle locorégionale qui associe l'injection IAH d'un agent antimétabolique et une occlusion artérielle par des particules synthétiques ou éventuellement naturelles résorbables, augmentant la concentration locale des traitements. Un essai de phase III multicentrique a comparé la chimioembolisation IAH par irinotécan (DEBIRI ; 2 séances espacées d'un mois) à une chimiothérapie i.v. par FOLFIRI chez 74 patients avec MHCR exclusives après 2 (64 %) ou 3 (36 %) lignes de chimiothérapie systémique (18). La chimioembolisation par billes chargées d'irinotécan a été significativement supérieure en termes de SSP (7 versus 4 mois ; p = 0,006) et de SG (22 versus 15 mois ; p = 0,03).

Conclusion

L'amélioration des traitements IAH offre de nouvelles perspectives dans le traitement des MHCR. La CIAH nécessite la pose d'un cathéter IAH, qui implique un apprentissage pour le chirurgien comme pour le radiologue interventionnel. De plus, l'administration de la CIAH reste moins aisée que celle de la chimiothérapie i.v. L'oxaliplatine IAH est d'administration plus pratique et paraît au moins aussi efficace que le FUDR. Un essai randomisé est nécessaire pour confirmer l'augmentation importante de la SSP observée avec l'oxaliplatine IAH (et 5-FU i.v.) en situation adjuvante. De même, cette combinaison s'est montrée particulièrement efficace en première ligne de traitement des MHCR exclusives ou prédominantes non résecables, mais aussi en

deuxième ligne et au-delà, y compris après échec de l'oxaliplatine i.v. Là encore, des essais randomisés sont légitimes. Les autres traitements IAH que sont la chimioembolisation et la radioembolisation semblent efficaces après échec des chimiothérapies systémiques. Des essais randomisés seraient là aussi utiles pour évaluer ces traitements dès la première

ligne, et éventuellement en association avec des chimiothérapies systémiques. ■

Liens d'intérêts :

S. de Percin : aucun - D. Malka : consultant : Roche, Bayer, Amgen, Imclone, Sanofi-Aventis ; fonds de recherche : Merck Serono, Amgen ; honoraires : Roche, Amgen, Merck Serono, Ipsen, Novartis, Sanofi-Aventis.

Références bibliographiques

- Kelly RJ, Kemeny NE, Leonard GD. Current strategies using hepatic arterial infusion chemotherapy for the treatment of colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2005;5:166-74.
- Chang AE, Schneider PD, Sugarbaker PH et al. A prospective randomized trial of regional versus systemic continuous 5-fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1987;206:685-93.
- Kemeny N, Seiter K, Niedzwiecki D et al. A randomized trial of intrahepatic infusion of fluorodeoxyuridine with dexamethasone versus fluorodeoxyuridine alone in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer* 1992;69:327-34.
- Ducreux M, Ychou M, Laplanche A et al. Hepatic arterial oxaliplatin infusion plus intravenous chemotherapy in colorectal cancer with inoperable hepatic metastases: a trial of the gastrointestinal group of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4881-7.
- Guthoff I, Lotspeich E, Fester C et al. Hepatic artery infusion using oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil, folinic acid and mitomycin C: oxaliplatin pharmacokinetics and feasibility. *Anticancer Res* 2003;23:5203-8.
- Van Riel JMGH, van Groenigen CJ, Kedde MA et al. Continuous administration of irinotecan by hepatic arterial infusion: a phase I and pharmacokinetic study. *Clin Cancer Res* 2002;8:405-12.
- Van Riel JMGH, van Groenigen CJ, de Greve J et al. Continuous infusion of hepatic arterial irinotecan in pretreated patients with colorectal cancer metastatic to the liver. *Ann Oncol* 2004;15:59-63.
- 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.
- Ammori JB, Kemeny NE. Regional hepatic chemotherapies in treatment of colorectal cancer metastases to the liver. *Semin Oncol* 2010;37:139-48.
- Boige V, Malka D, Elias 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.
- Malka D, Bourredjem A, Caramella C et al. Hepatic arterial infusion (HAI) of oxaliplatin plus intravenous (iv) fluorouracil (FU), leucovorin (LV) and cetuximab for first-line treatment of unresectable colorectal liver metastases (CRLM): Final results of a multicenter phase 2 study (CHOICE). *Ann Oncol* 2012;23:A580P.
- Goéré D, Deshaies I, de Baere T 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.
- Nelson RL, Freels S. Hepatic artery adjuvant chemotherapy for patients having resection or ablation of colorectal cancer metastatic to the liver. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;CD003770.
- Kemeny N, Huang Y, Cohen AM et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999;341:2039-48.
- Goéré D, Benhaim L, Bonnet S et al. Adjuvant chemotherapy after resection of colorectal liver metastases in patients at high risk of hepatic recurrence. *Ann Surg* 2013;257:114-20.
- Elias D, Goéré D, Boige V et al. Outcome of posthepatectomy-missing colorectal liver metastases after complete response to chemotherapy: impact of adjuvant intra-arterial hepatic oxaliplatin. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3188-94.
- Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:3687-94.
- Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: Final results of a phase III study. *Anticancer Res* 2012;32:1387-95.



2^{èmes}
RENCONTRES
CANCER & SEXUALITÉ

LILLE - 7 et 8
NOVEMBRE 2013
MAISON D'ÉDUCATION PERMANENTE